




review article | UDC 636.4.08 | doi: 10.31210/visnyk2022.02.22

MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF COPPER ON THE REPRODUCTIVE ABILITY OF MALES

S. Usenko

A. Siabro*

 ORCID  [0000-0001-9263-5625](https://orcid.org/0000-0001-9263-5625)

 ORCID  [0000-0001-6808-2223](https://orcid.org/0000-0001-6808-2223)

Poltava State Agrarian University, 1/3 Skovorody Str., Poltava, 36003, Ukraine

*Corresponding author

 E-mail: siabro.aliona@gmail.com

How to Cite

 Usenko, S., & Siabro, A. (2022). Mechanisms of the influence of copper on the reproductive ability of males. *Bulletin of Poltava State Agrarian Academy*, (2), 186–196. doi: 10.31210/visnyk2022.02.22

The article highlights data on the influence of copper on physiological processes in the animal body in particular on the formation of sexual function, through the activity of enzymes and the synthesis of hormones. The purpose of the review was to reveal the mechanisms of copper's influence on the functioning of biological systems that shape the reproductive function of males. It has been established that the leading role of copper in physiological and biochemical processes is due to its essentiality. Males have homeostatic mechanisms for regulating copper metabolism including the chaperone proteins CCS, COX17, and ATOX1, which ensure the transport of this element, and the proteins ATP7A and ATP7B, the main function of which is to maintain an optimal copper level. Mutations in the genes encoding ATP7A and ATP7B proteins cause genetic disorders of copper metabolism, in which its deficiency or excess in the body is noted. Both an increase and a decrease in the supply of copper to the genital organs of males lead to histological changes in the testicles and disruption of spermatogenesis processes. Due to its redox properties, copper is a cofactor of superoxide dismutase and cytochrome c oxidase, which are closely related to the functional activity of spermatozoa. By catalyzing the dismutation of superoxide anions, superoxide dismutase protects spermatozoa from the negative effects of free radicals during their maturation during passage through the epididymis. Due to its leading role in oxidative phosphorylation, cytochrome c-oxidase maintains a normal level of ATP, which is necessary at all stages of spermatogenesis and ensures the mobility of gametes in the female reproductive tract. The hypothalamic-pituitary-gonadal system supports the normal development and functioning of male reproductive organs throughout life. The interdependence of copper metabolism and adrenal function is related to β -dopamine hydroxylase, which stimulates the synthesis of norepinephrine. This catecholamine, acting as an important neurotransmitter, affects the synthesis of steroid hormones in the testicles, which enables the normal development of the genitals. Copper contributes to the contraction of blood vessels and smooth muscles of the cavernous body; norepinephrine causes penile detumescence, which is an integral part of the bilateral system of erectile function. Given the leading role of copper in the differentiation, maturation, and proliferation of leukocytes, this element is necessary to support the immune system. Leukocytes are involved in phagocytosis and activation of the respiratory burst, which may be a key factor in sperm damage in the female genital tract. Therefore, being in a close relationship with the hypothalamic-pituitary system, copper regulates the manifestation of sexual reflexes, and supports the quality of sperm production, capacitation, and fertilization processes.

Keywords: copper, sexual function, males, enzymes, hormones, spermatozoa.

МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ МІДІ НА ВІДТВОРНУ ЗДАТНІСТЬ САМЦІВ

С. О. Усенко, А. С. Сябро

Полтавський державний аграрний університет, м. Полтава, Україна

Висвітлено дані про вплив Міді на фізіологічні процеси в організмі тварин, зокрема формування статевої функції через активність ензимів та синтез гормонів. Метою огляду було розкрити механізми впливу Міді у забезпеченні функціонування біологічних систем, направлених на формування відтворної функції самців. Встановлено, що провідна роль Міді у фізіологічних та біохімічних процесах обумовлена її есенціальністю. Для самців характерні гомеостатичні механізми регулювання метаболізму Міді, до яких відносять білки шаперони CCS, COX17 і ATOX1, котрі забезпечують транспортування цього елемента та білки ATR7A і ATR7B, головна функція яких підтримати нормальний рівень цього елемента. Мутації в генах, котрі кодують білки ATR7A та ATR7B, зумовлюють генетичні порушення метаболізму Міді, при яких відмічається дефіцит або надлишок її в організмі. Як підвищення, так і зниження надходження Міді до статевих органів самців призводить до гістологічних змін сім'яників та порушення процесів сперматогенезу. Завдяки окисно-відновним властивостям Міді, вона є кофактором супероксиддисмутази та цитохром-с-оксидази, які тісно пов'язані з функціональною активністю сперматозоїдів. Каталізуючи дисмутацію аніонів супероксиду, супероксиддисмутаза захищає сперматозоїди від негативної дії вільних радикалів у період їх дозрівання під час проходження через придаток сім'яників. Завдяки провідній ролі цитохром-с-оксидази в окисному фосфорилуванні, цей ензим підтримує нормальний рівень АТФ, який є необхідним на всіх етапах сперматогенезу та забезпечує рухливість гамет у статевих шляхах самки. Гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна система підтримує нормальний розвиток та функціонування статевих органів самців протягом усього життя. Взаємозалежність метаболізму Міді та функціонування надниркових залоз пов'язана з β -дофамін гідроксилазою – стимулює синтез норадреналіну. Цей катехоламін, діючи як важливий нейротрансмітер, впливає на синтез стероїдних гормонів у сім'яниках, чим забезпечує нормальний розвиток статевих органів. Мідь сприяє скороченню кровоносних судин та гладкої мускулатури кавернозного тіла, норадреналін викликає детумісценцію статевого члена, що є невід'ємною частиною двосторонньої системи ерекційної функції. Завдяки провідній ролі Міді у диференціюванні, дозріванні та проліферації лейкоцитів, цей елемент необхідний для підтримки імунної системи. Лейкоцити беруть участь у фагоцитозі та активації респіраторного вибуху, що може бути ключовим фактором пошкодження сперматозоїдів у статевих шляхах самок. Отже, перебуваючи в тісному взаємозв'язку з гіпоталамо-гіпофізарною системою, Мідь регулює прояв статевих рефлексів, підтримує якість спермопродукції, процеси капацитації та запліднення.

Ключові слова: Мідь, статеві функції, самці, ензими, гормони, сперматозоїди.

Мідь (Cu) відіграє провідну роль у фізіологічних та біохімічних процесах людини, тварин і рослин, що обумовлено її есенціальністю та водночас токсичністю (в надмірній концентрації) для живого організму. Для більшості видів тварин характерні гомеостатичні механізми для запобігання розвитку дефіциту Cu, регулювання її запасів, виведення та нейтралізації згубної дії. Такі процеси є досить лімітуючими, оскільки як виснаження, так і підвищення рівня вільних аніонів цього мікроелементу порушує активність ензимів, котрі необхідні для перебігу окисно-відновних реакцій, цілісності клітини, накопичення енергії, передачі сигналів, проліферації та захисту від окисного стресу [7].

У дорослих ссавців рідко спостерігається аліментарний дефіцит або надлишок Cu, за винятком сільськогосподарських тварин у відповідних геохімічних зонах із природним високим або низьким вмістом мікроелементів у ґрунті. Швидкість всмоктування Cu, що головно відбувається у дванадцятипалій кишці та тонкому кишечнику, визначають такі параметри, як вид тварин (особливості системи травлення), вік, стать та кількість надходження елемента [13].

Відомо, що у жуйних тварин відсутній ефективний механізм регуляції Cu, що обумовлено низькою її екскрецією з жовчю, через що відбувається надмірне насичення цього елемента печінкою. Саме тому трапляються випадки інтоксикації організму жуйних, особливо в пасовищний період [28]. У свиней та птиці рідко трапляється дефіцит Cu, що зумовлено особливостями їх годівлі (зернові корми). Засвоєваність Cu у відгодівельного молодняка свиней становить від 30 % до 55 %, а зниження цього

показника пов'язано з антагонізмом між мікроелементами. При згодовуванні високих доз цього елемента все більше уваги приділяють біодоступності мінеральних добавок (хелатні сполуки) для зниження вивільнення цих речовин з організму та попередження забруднення довкілля [9].

Дані експериментів G. Lin та інших науковців підтверджують ефективність використання хелатних сполук Cu на показники росту та конверсії корму молодняку свиней порівняно з неорганічною її формою [25, 31, 60]. Встановлено, що підвищене виділення незасвоєної Cu може накопичуватися у ґрунті та воді, що призводить не лише до зниження врожайності, але й до потенційної токсичності для сільськогосподарських тварин, а отже, й людини.

На клітинному рівні метаболізм Cu, ймовірно, є однаковим для всіх еукаріотів. Перша стадія поглинання Cu в кишечнику складається з відновлення $Cu^{2+} \leftrightarrow Cu^+$, що каталізується Cu-редуктазою, яка експресується залозами на щітковій облямівці, для подальшої транслокації її у ентероцити за допомогою специфічного Cu-транспортного білка (CTR1) [28].

CTR1 є основним транспортним білком Cu (близько 70 %) у ентероцитах, а також присутній у значній кількості в гепатоцитах. Відомо, що CTR1 в апікальній мембрані зменшується через деградацію ендосоми, спричиненою посиленою насиченістю Cu [12]. До інших транспортних білків відносять CTR2 та DMT1, однак їх взаємозв'язок з Cu нижчий, ніж у CTR1. Відомо, що найбільший рівень експресії гена CTR1 спостерігається в печінці, тонкій кишці, серці та нирках. Підвищення рівня експресії CTR1 спостерігається також у молочній залозі під час вагітності та лактації, що забезпечує високу життєздатність нащадків [19].

Після поглинання Cu з апікальної мембрани ентероцитів переноситься на білки-шаперони, які беруть участь у підтримці гомеостатичної концентрації елемента та активності ензимів. У ссавців встановлено три цитоплазматичні шаперони: CCS, COX17 і ATOX1.

Шаперон CCS забезпечує доставку Cu до основного антиоксидантного ензиму – супероксиддисмутази (СОД). Зменшення кількості CCS значно знижує активність СОД, тим самим збільшуючи чутливість організму до окисного стресу. З експериментів, котрі були проведені на мишах, встановлено, що при низькому рівні згодовування Cu вміст CCS збільшується, однак рівень CCS мРНК залишається незмінним. Cu-шаперон COX17 транспортує Cu у мітохондріях до цитохром-С-оксидази, яка бере участь у перенесенні енергії від НАДН або ФАДН з утворенням АТФ (Рис. 1). Останній шаперон ATOX1 вважається антиоксидантним білком та забезпечує доставку Cu через цитозоль в апарат Гольджі ентероцитів, а в подальшому до АТР7А та АТР7В [7].

АТР7А та АТР7В відносяться до Р1В-субсімейства АТФаз Р-типу і каталізують перенесення Cu через мембрани клітин. Схожість послідовності амінокислот АТР7А та АТР7В становить 60 %, що зумовлює їх схожі функції. Експресія гену АТР7А відмічається майже у всіх тканинах організму, окрім печінки, тоді як АТР7В головню виражена в печінці. Внутрішньоклітинна локалізація та Cu-регульований транспорт АТР7А та АТР7В вказує на їх захисну функцію в гомеостазі Cu у клітині [29]. Саме ці дані вказують на генетичну детермінацію обміну Cu як у окремих особин, так і міжвидових особливостях її метаболізму.

Встановлено, що Cu бере участь у передачі сигнальних шляхів, тому АТР7А і АТР7В виконують важливу роль як у фізіологічних, так і патофізіологічних процесах [55]. Мутації в генах, котрі кодують білки АТР7А та АТР7В, призводять до генетичних порушень метаболізму Cu, котрі характеризуються відповідно дефіцитом та надлишком її в організмі [18].

Мутація гену АТР7А призводить до втрати здатності щодо виведення абсорбованої Cu в цитозолі. Надмірне накопичення Cu в ентероцитах провокує порушення її поглинання, тим самим зумовлюючи значний дефіцит цього мікроелементу в організмі та зниження активності таких ензимів, як супероксиддисмутаза Cu/Zn (локалізована в цитозолі), цитохром-С-оксидаза (локалізована в мітохондріях) та тирозиназа [17]. За даними M. R. Haddad, встановлено генетичні порушення експресії АТР7А, змінює концентрацію Cu в периферичній та центральній нервовій системах ембріонів, що призводить до їх загибелі на ранніх стадіях розвитку [10]. Низьке засвоєння Cu в тонкому кишечнику знижує її концентрацію в мозку, печінці та серці, що підвищує смертельні випадки новонароджених мишей [22].

АТР7В забезпечує відтік Міді до печінки (жовчного міхура), тому є головним екскреторним шляхом та головним гомеостатичним механізмом для гомеостазу Cu у всьому організмі [43]. При генетичних порушеннях АТР7В відмічається надмірне накопичення Cu у печінці та підвищена її концентрація у кровотоці, що призводить до надмірної абсорбції цього мікроелементу в інших

тканинах, особливо в головному мозку, спричиняючи при цьому окисний стрес. Патологічні ознаки мутацій АТР7В проявляються у захворюванні печінки та нейропсихіатричних розладах [57].

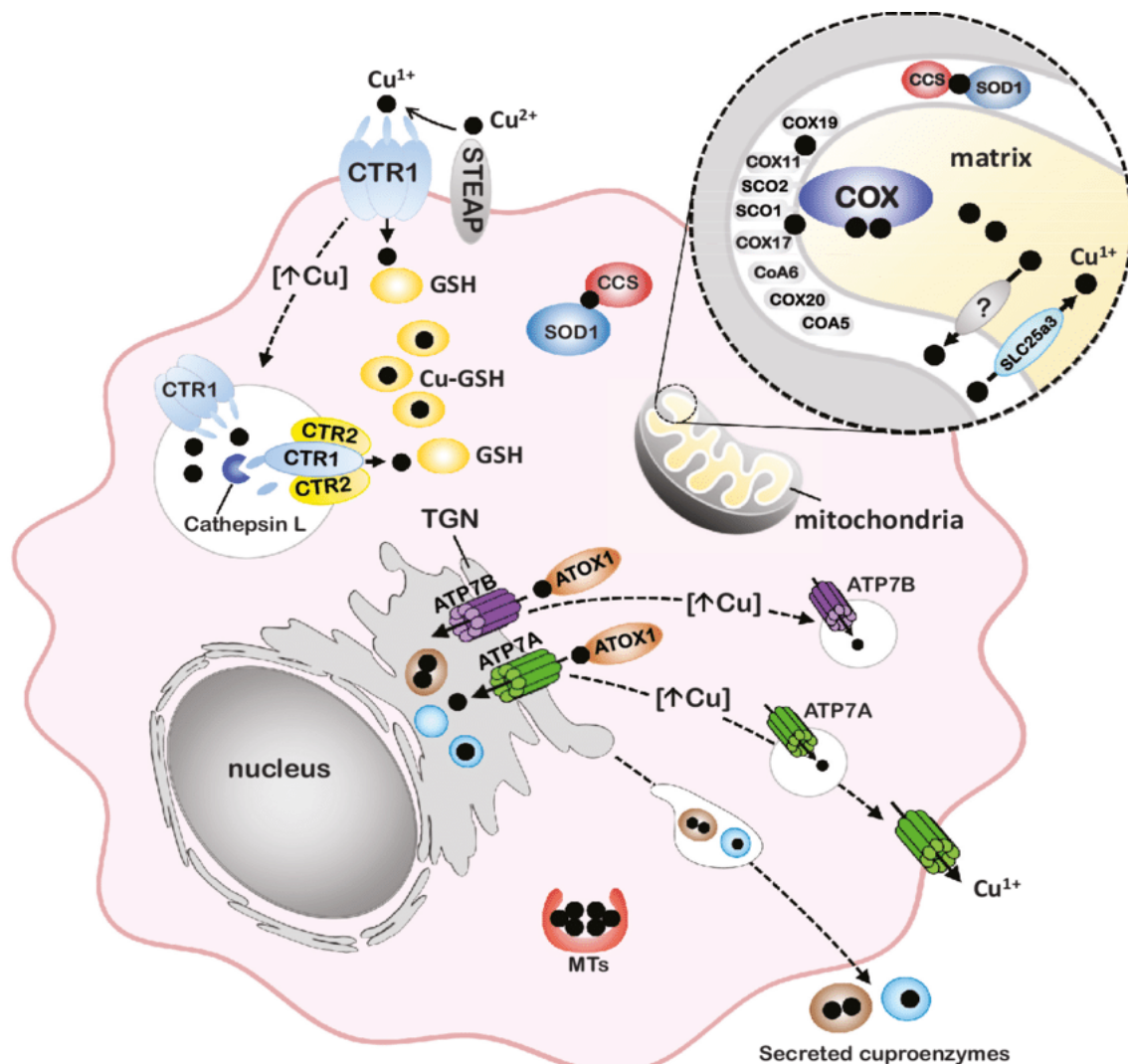


Рис. 1. Клітинний гомеостаз Міді у ссавців за V. C. Shanbhag
Джерело: [47].

Гомеостаз та потреба в Си невід’ємно пов’язані з віком плідників. З’ясовано, що після народження в поросят насиченість Си в печінці становить вищі концентрації відносно дорослих тварин. Це обумовлено тим, що протягом перших днів життя у поросят відбувається інтенсивне використання запасів Си, а її концентрація в молозиві не забезпечує добові потреби. Різка нестача Си призводить до зниження рівня церулоплазміну, котрий забезпечує метаболізм Заліза та утворення гемоглобіну, що так само призводить до анемії у молодняку.

У перші дні життя поросят добова потреба в Си їх організму становить у межах від 5 до 10 мг, проте для стимулювання росту у період відгодівлі дозу цього мікроелементу можуть збільшувати до 100–250 мг/кг корму. Збільшення середньодобових приростів молодняку відбувається завдяки кращому споживанню корму. Це обумовлено тим, що Си бере участь у підвищенні експресії мРНК нейропептиду Y, секретованим гіпоталамусом, який є індуктором підвищення споживання корму та зниження фізичної активності [23]. Мідь також стимулює синтез гормону росту – соматотропіну та бере участь у посттрансляційній модифікації таких регуляторних пептидів, як інсулін, вазопресин, окситоцин, соматостатин [9]. Також встановлено, що Си бере участь у травленні через підвищення активності ліпази та фосфоліпази А в тонкому кишечнику, що забезпечує засвоєння жирних кислот. За даними L. Lei, додавання Си у кількості 45 мг/кг до раціону кроленят місячного віку сприяло збільшенню приростів маси тіла завдяки посиленню транскрипції мРНК білків (FABP), що зв’язують

та транспортують жирні кислоти та карнітин-пальмітоїлтрансферази (CPT1, CPT2), котра бере участь у метаболізмі жирних кислот та ліпідів [21].

Стимулюючий ефект Cu на ріст молодих самців також пояснюється її бактеріостатичними та бактерицидними властивостями. Cu знижує ензимну активність бактерій, чим пригнічує їх діяльність. Додаткове згодовування Cu поросяткам у період відлучення сприяє зниженню кількості ентерококів у шлунку та збільшенню чисельності лактобацил у сліпій кишці, чим запобігає утворенню розладів травлення [56]. Поросята місячного віку в період відлучення при дії різних стрес-факторів характеризуються високою чутливістю до інфекцій та атрофії ворсинок у кишечнику, що призводить до фізіологічних змін щільності бар'єру кишечника та зумовлює підвищення проникнення токсинів та патогенних мікроорганізмів через ентероцити [58]. Підвищення рівня Cu в раціоні відлучених кнурців сприяє збільшенню висоти ворсинок і зменшує глибину крипт, чим покращує стан кишечника. Також відмічено зниження концентрації діаміноксидази та D-лактату у крові, що є головним маркером ушкодження слизової оболонки [61]. Згодовування Cu відлученим кнурцям і свинкам у кількості від 40 до 120 мг/кг корму збільшує середньодобові прирости, рівень споживання корму та коефіцієнт конверсії корму, що обумовлено підвищенням активності ензимів, які беруть участь у процесах травлення та інгібування шкідливих бактерій у кишечнику [21].

Окрім важливої ролі Cu на загальний стан організму відомий її лімітуючий вплив на становлення репродуктивної здатності самців, а зміни структури сім'яників та процесу сперматогенезу вказують на її дефіцит або надлишок [4, 27]. Результати наших попередніх досліджень підтверджують позитивний вплив згодовування різних доз цитрату Cu на кількісні та якісні показники еякулятів кнурів-плідників та проявляється у збільшенні маси еякуляту, концентрації сперматозоїдів, їх рухливості та виживаності, що відбувається на фоні посилення системи антиоксидантного захисту [49]. Схожі результати щодо впливу Cu на якість спермопродукції були відмічені в дослідженнях А. Majumder. Згодовування бугаям-плідникам Cu в кількості 25 % і 50 % вище норми сприяє збільшенню об'єму еякуляту та концентрації сперматозоїдів. Однак тривале споживання високого рівня Cu (50 %) призводить до порушення цілісності акросоми та мембрани сперматозоїдів [32].

Транспортування Cu до гонад та її зворотній шлях відбувається за допомоги білків. У дослідженнях М. Ogorek з'ясовано, що існує вікова різниця експресії генів Slc31a1 і Slc31a2, у сім'яниках молодих та статевозрілих самців мишей, котрі кодують транспортні білки CTR1 і CTR2 [38]. CTR1 формує шлях для руху іонів через сім'яні каналці шляхом утворення гомотримерів, чим забезпечує транспорт Cu до клітин Сертолі і зародкових клітин. Експресія CTR1 також була встановлена у сперматогоніальних стовбурових клітинах та сперматоцитах. За результатами S. Negman встановлено, що експресія гена Slc31a1 в сім'яниках мишей починається з 10-го дня постнатального періоду, а його найвищі показники відмічаються в період статевого дозрівання на 18–22-й день (найвища чисельність сперматоцитів). У статевозрілих самців виявлено збільшення кількості сперматидів та одночасно зниження експресії гена кодуючий транспортний білок [11]. При генетичних порушеннях синтезу CTR1 у самців відмічається зменшення розмірів сім'яників та значне зниження кількості сперматоцитів унаслідок підвищеного рівня апоптозу. Ці дані свідчать про вагому роль CTR1 у формуванні статевої функції та протіканні ранніх етапів сперматогенезу, за рахунок доставки необхідної кількості Cu для правильного перебігу мейотичного поділу сперматогоніальних стовбурових клітин [37]. Експресія CTR1 у сім'яниках сприяє нормальному функціонуванню клітин Сертолі в базальному та адлюмінальному компартментах, забезпечуючи при цьому щільність гематотестикулярного бар'єру та оптимальне середовище для розвитку зародкових клітин.

Головною функцією сперматозоїдів є доставка генетичного матеріалу до яйцеклітини, що потребує великої кількості енергії. Рухливість сперматозоїдів головно підтримується за рахунок мітохондріального окисного фосфорилування, де цитохром-с-оксидази належить провідна роль [16]. У сім'яниках ссавців відмічається експресія двох типів цитохрому, соматичний (CytcS) і специфічний (CytcT). Сперматогонії, які розташовані вздовж базальної мембрани сім'яних каналців, синтезують лише CytcS, однак починаючи зі стадії прелептотени до сперматоцитів на стадії пахітени CytcS знижується, а рівень CytcT підвищується. Починаючи з постмейотичних стадій сперматогенезу до завершення стадії дозрівання, експресія CytcT стає єдиним типом цитохрому с в сім'яниках ссавців. Цитохром-с-оксидаза є останнім білком дихального ланцюга. I–III субодиниці цитохром-с-оксидази як каталітичні центри дві молекули гему (a і a₃) і два центри Cu (CuA і CuB) [36, 50].

Окисне фосфорилування відбувається завдяки тісному зв'язку груп гему та центрів Міді: під час каталізу атом Cu, вбудований у субодиницю II (CuA), є акцептором електронів від цитохрому с, які

спочатку переносяться на молекулу гему, зв'язану в субодиноці I, далі на біметалічний центр a_3/CuB та в кінці на молекулу Оксигену (O_2), відновлюючи її до води [53].

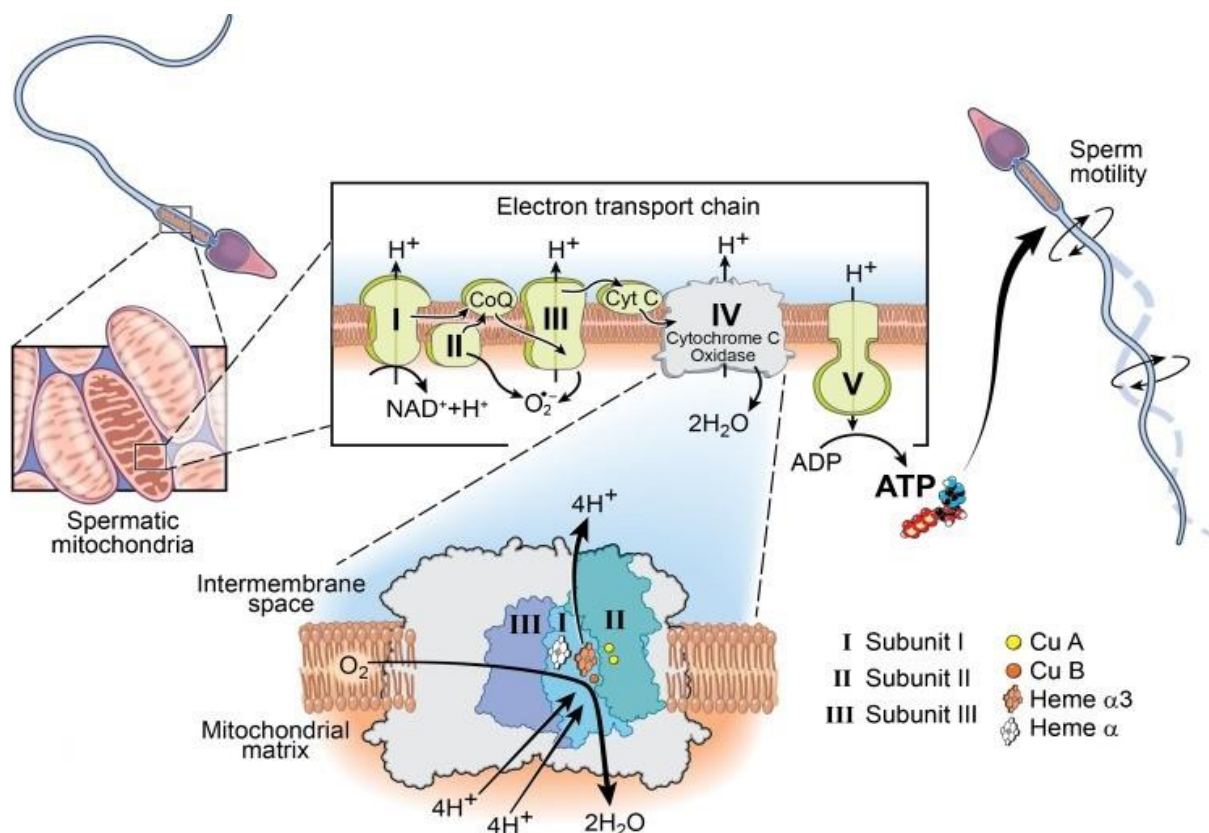


Рис. 2. Окисне фосфорилювання в мітохондріях сперматозоїдів за E. Tvrda Джерело: [53].

Хелатні сполуки мікроелементів краще проникають у сперматозоїди та здійснюють коригуючий вплив на інтенсивність окисних процесів. З даних І. М. Яремчук з'ясовано, що для оптимізації окисного метаболізму (дихальна активність) та підтримання рухливості сперматозоїдів під час зберігання, до розріджувачів сперми бугаїв-плідників доцільно додавати $0,004 \text{ мг/л}$ Cu -цитрату, що в 20 разів нижче відносно солей цього елементу [59].

Під час дисфункції мітохондріального дихання відбувається посилене продукування супероксид-аніон-радикалів (O_2^-) та порушення цілісності мітохондрій, що викликає ланцюгову реакцію (АФО \rightarrow пошкодження мембран мітохондрій \rightarrow підвищення утворення АФО) [46]. Про взаємозв'язок фрагментації ДНК з порушенням мітохондріального мембранного потенціалу ($\Delta\Psi_m$), що супроводжується утворенням АФО, повідомляє С. Marchetti [33]. Цілісність структури мітохондрій визначається вмістом цитохрому-С у мембрані органели. Надмірне генерування АФО змінює проникність шарів мембрани та призводить до активації каспази та підвищує апоптоз. У сім'яниках апоптоз статевих клітин на різних стадіях сперматогенезу вважається важливим фізіологічним механізмом, який регулює кількість сперматозоїдів, однак посилення апоптозу призводить до олігозооспермії [62]. За даними А. Agarwal, підвищення рівня цитохрому-С у спермальній плазмі вказує на порушення проникності мембрани мітохондрій під негативною дією АФО [1].

Cu – залежний ензим, супероксиддисмутаза (Cu/Zn -СОД) є головним антиоксидантним ензимом. Каталізуючи дисмутацію аніонів супероксиду (O_2^-) на перекис водню (H_2O_2) та кисень (O_2), СОД захищає сперматозоїди від негативної дії вільних радикалів [2]. Рівень експресії гена СОД1 у статевій залозі самців дуже високий порівняно з іншими тканинами організму. Значний рівень мРНК СОД1 встановлений на всіх етапах сперматогенезу, однак активність СОД1 була виявлена лише у придатках сім'яників на фазі дозрівання. Експериментальні дані В. Г. Стояновського також свідчать про істотну різницю активності СОД у спермальній плазмі протягом становлення статевої функції у кнурців [51].

Згідно з даними Р. Regumal відомо, що СОД попереджує вивільнення холестерину і фосфоліпідів із цитоплазматичної мембрани сперматозоїдів та пригнічує продукування метаболітів пероксидації, чим

підвищує виживаність статевих клітин та підтверджує позитивну кореляцію рівня цього ензиму у плазмі сперми з функціональною активністю сперматозоїдів [39]. Окрім захисту гамет від окисного стресу СОД запобігає передчасній гіперактивації сперматозоїдів перед еякуляцією [8]. Самці, у яких відсутній ген СОД1 (SOD1-/-KO), мають сім'яники меншого розміру та низьку кількість статевих клітин у придатках. Після еякуляції сперматозоїди менш рухливі та не здатні проникати через прозору оболонку ооцита. Підвищена активність СОД є маркером аномального сперматогенезу та розвитку епідидиму [52].

Збільшення кількості надходження Cu до організму стимулює перебіг реакції Фентона та інтенсифікує каталіз гідроксильного радикалу (OH⁻), який має високу реакційну здатність на сперматозоїди [34]. Активні форми Оксигену необхідні для передачі сигналів під час біохімічних процесів і відіграють важливу роль у дозріванні статевих клітин самців та самок, активації сперматозоїдів, акросомній реакції, злитті гамет та розвитку ембріонів [48]. Однак посилене генерування АФО спричиняє виснаження антиоксидантної системи, що призводить до окисного стресу та супроводжується порушенням цілісності мембрани сперматозоїдів та фрагментацією ДНК як на ядерному, так і на мітохондріальному рівнях. Окисне пошкодження ДНК на ранніх стадіях сперматогенезу (період сперматогоній і сперматоцитів) призводить до підвищеного рівня апоптозу та збільшення аномальних форм, а зрілі сперматозоїди втрачають здатність до запліднення, що знижує їх біологічну повноцінність [20, 41]. Згідно з даними В. О. Рокотянської, додавання лактату Cu (3,5 мкг/мл) до сперми кнурів-плідників сприяло підвищенню функціональної активності сперматозоїдів (рухливість та виживаність), що супроводжувалось інтенсифікацією процесів пероксидації та активацією антиоксидантної системи (підвищення активності каталази) [43].

Підвищення накопичення Cu в сім'яниках призводить до гістологічних змін, що проявляється атрофією сім'яних каналців, зменшенням кількості сперматогоніальних клітин і клітин Сертолі, а також зниженні мейотичного індексу. Токсичний вплив високого рівня Cu зумовлює різну ступінь пошкоджень пахітенових сперматоцитів та ранніх сперматид (вакуолізація, каріорексис, пікноз), що призводить до підвищеного рівня апоптозу та високого відсотку аномальних форм зрілих сперматозоїдів [15]. Підвищена насиченість Cu у спермальній плазмі призводить до порушення гліколізу, що пригнічує мітохондріальний потенціал сперматозоїдів, знижує їх рухливість та виживаність [40].

S. Rouychoudhury та ін. було проведено дослідження щодо впливу різних доз Cu (*in vitro*) на морфофункціональний стан сперматозоїдів та доведено негативний вплив високої концентрації CuSO₄ на морфологію гамет. Переважна більшість аномалій представлені порушенням акросоми та закрученим джгутиком [44]. Також встановлено, що підвищена концентрація Cu у насінній плазмі відмічається у самців з олігозооспермією, астенозооспермією та азооспермією. Згідно з даними В. П. Рибалко, додавання до основного раціону кнурів-плідників лактатів мікроелементів (Cu, Zn, Fe, Se) у кількості 10 % вище норми сприяє підвищенню рухливості сперматозоїдів з одночасним зниженням їх аномальних форм, що підвищує запліднюючу здатність свиноматок, а отже, й біологічну повноцінність гамет [45]. При цьому встановлено, що у самців з дефіцитом Cu відмічається зниження об'єму еякуляту, концентрації сперматозоїдів та їх рухливості. Головно це зумовлено порушенням розвитку сім'яних каналців та роботи клітин Сертолі [53]. Дослідження Р. Норку вказують на незначний вплив згодовування антиоксидантної добавки (вітамін Е і С, Cu, Se) на якість спермопродукції кнурів-плідників, однак нестача будь-якого компонента вітамінно-мінеральної добавки негативно позначається на рухливості сперматозоїдів [14].

Встановлена взаємозалежність метаболізму Cu та функціонування надниркових залоз. Наднирники беруть участь у екскреції Cu, а отже й у підтримці гомеостазу в печінці, запобігаючи її надлишок в організмі. Відсутність надниркових залоз (хірургічне втручання) у молодих самців негативно позначається на формуванні статевої функції та проявляється атрофією клітин Лейдига (зниження рівня тестостерону) і порушенням сперматогенезу, що загалом зумовлено підвищеною насиченістю Cu у тканинах сім'яників. У наднирниках відмічається експресія специфічних Cu-ензимів, які беруть участь у синтезі катехоламінів і нейропептидів. До таких ензимів відносять β-дофамін гідроксилазу, яка здійснює перетворення дофаміну в норадреналін. Рівновага між катехоламінами, особливо дофаміном та норадреналіном, змінюється при порушеннях метаболізму Cu [30].

З даних S. Cellek з'ясовано, що еректильна функція статевого члена залежить від двох систем: норадренергічної та ніттерергічної нейротрансмісії. Після вивільнення з симпатичних нервів

норадреналін сприяє скороченню кровноносних судин та гладкої мускулатури кавернозного тіла, що призводить до детумісценції. Оксид азоту (NO), що вивільняється з адренергічних нервів, спричиняє розслаблення гладкої мускулатури кавернозного тіла, чим забезпечує затримку крові, сприяючи ерекції [3]. Ці дані вказують на те, що забезпечуючи синтез норадреналіну, Cu є фізіологічним медіатором еректильної функції.

Гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна система підтримує нормальний розвиток та функціонування статевих органів самців протягом усього життя. Норадреналін, діючи як важливий нейротрансмітер, впливає на синтез та секрецію різних гормонів цієї системи, зокрема фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ), котрі які є ключовими у становленні та регулюванні статевої функції. Згідно з даними X. Li, встановлено, що посилений рівень норадреналіну в організмі кнурців (в період становлення статевої зрілості) сприяє посиленню синтезу ФСГ та ЛГ у гіпофізі через андрорецептор $\beta 2AR$ [24]. У сім'яниках, рецептори ФСГ знаходяться на мембрані клітин Сертолі, а рецептори ЛГ – на клітинах Лейдіга, тому вони регулюють синтез тестостерону та забезпечують нормальний сперматогенез [5].

Встановлено, що Cu не лише забезпечує гомеостаз в організмі, але й необхідна для підтримки імунної функції завдяки її провідній ролі у диференціюванні, дозріванні та проліферації лейкоцитів, особливо нейтрофілів [6]. Дія нейтрофілів розпочинається з активації хемотаксису (напрямок до місця запалення), прикріплення до ендотелію та трансміграцію через ендотелій, де вони беруть участь у фагоцитозі та активації респіраторного вибуху, що може бути основним фактором пошкодження сперматозоїдів у статевих шляхах самок. Дефіцит Cu викликає зменшення кількості циркулюючих нейтрофілів [35]. Згідно з даними E. Ventimiglia, існує взаємозв'язок з підвищеним рівнем нейтрофілів, викликане слабким системним запаленням з виникненням еректильної дисфункції [55].

Висновки

Аналіз експериментальних даних, висвітлених у низці наукових праць, свідчить про актуальність вибраної теми, мета якої – з'ясувати нові механізми впливу Міді на формування відтворної функції самців. Встановлено, що здатність організму самців засвоювати Мідь із довкілля, обумовлюється низкою факторів (наявність у кормах, вік, фізіологічний стан), де ключовим залишається генетична властивість, яка значною мірою визначає біодоступність цього елемента та шляхи використання. Мідь, перебуваючи в тісному взаємозв'язку з гіпоталамо-гіпофізарною системою, регулює функціональну активність статевої системи, що забезпечує поведінку, прояв статевих рефлексів, формування і активацію сперматозоїдів, а також регулює процеси капацитації і запліднення яйцеклітин. Це потребує подальших експериментів, спрямованих на нормування мінерального живлення самців у період становлення статевої функції самців та залежно від інтенсивності їх використання.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямом залишається визначення ДНК – маркерів прогнозування забезпеченості організму Міддю та встановлення асоціації з репродуктивною здатністю ссавців. І тепер є актуальним розроблення ефективних норм та засобів, спрямованих на забезпечення формування та функціонування статевої системи ссавців, які сприятимуть кращому засвоєнню цього елемента та зменшенню забруднення довкілля, а отже, зниження негативної дії на організм людини.

References

1. Agarwal, A., & Prabakaran, S. A. (2005). Oxidative stress and antioxidants in male infertility: a difficult balance. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 3 (1), 1–8.
2. Celino, F. T., Yamaguchi, S., Miura, C., Ohta, T., Tozawa, Y., Iwai, T., & Miura, T. (2011). Tolerance of Spermatogonia to Oxidative Stress Is Due to High Levels of Zn and Cu/Zn Superoxide Dismutase. *PLoS ONE*, 6 (2): e16938. doi: 10.1371/journal.pone.0016938
3. Cellek, S. (2000). Nitroergic-noradrenergic interaction in penile erection: a new insight into erectile dysfunction. *Drugs Today*, 36 (2-3), 135–146. doi: 10.1358/dot.2000.36.2-3.568787
4. Chen, H., Kang, Z., Qiao, N., Liu, G., Huang, K., Wang, X., Pang, C., Zeng, Q., Tang, Z., & Li, Y. (2020). Chronic Copper Exposure Induces Hypospermatogenesis in Mice by Increasing Apoptosis Without Affecting Testosterone Secretion. *Biological Trace Element Research*, 195, 472–480. doi: 10.1007/s12011-019-01852-x

5. Darbandi, M., Darbandi, S., Agarwa, A., Sengupta, P., Durairajanayagam, D., Henkel, R., & Sadeghi, M. R. (2018). Reactive oxygen species and male reproductive hormones. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16, 87. doi: 10.1186/s12958-018-0406-2
6. Djoko, K. Y., Ong, C. Y., Walker, M. J., & McEwan, A. G. (2015). The Role of Copper and Zinc toxicity in innate immune defense against bacterial pathogens. *The Journal of Biological Chemistry*, 290 (31), 18954–18961.
7. Doguer, C., Ha, J. H., & Collins, J. F. (2018). Intersection of Iron and Copper Metabolism in the Mammalian Intestine and Liver. *Comprehensive Physiology*, 8 (4), 1433–1461. doi: 10.1002/cphy.c170045
8. Esakky, P., Hansen, D. A., Drury, A. M., & Moley, K. H. (2012). Molecular analysis of cell type-specific gene expression profile during mouse spermatogenesis by laser microdissection and qRT-PCR. *Reproductive Sciences*. doi: 10.1177/1933719112452939
9. Espinosa, C. D., & Stein, H. H. (2021). Digestibility and metabolism of copper in diets for pigs and influence of dietary copper on growth performance, intestinal health, and overall immune status: a review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 12, 13. doi: 10.1186/s40104-020-00533-3
10. Haddad, M. R., Patel, K. D., Sullivan, P. H., Goldstein, D. S., Murphy, K. M., Centeno, J. A., & Kaler, S. G. (2014). Molecular and biochemical characterization of Mottled-dappled, an embryonic lethal Menkes disease mouse model. *Molecular Genetics and Metabolism*, 113, 294–300. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.10.001
11. Herman, S., Lipinski, P., Ogorek, M., Starzynski, R., Grzmil, P., Bednarz, A., & Lenartowicz, M. (2020). Molecular Regulation of Copper Homeostasis in the Male Gonad during the Process of Spermatogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 9053. doi: 10.3390/ijms21239053
12. Hill, G. M., & Link, J. E. (2009). Transporters in the absorption and utilization of zinc and copper. *Journal of Animal Science*, 87, 85–89. doi: 10.2527/jas.2008-1341
13. Hill, G. M., & Shannon, M. C. (2019). Copper and Zinc Nutritional Issues for Agricultural Animal Production. *Biological Trace Element Research*, 188, 148–159. doi: 10.1007/s12011-018-1578-5
14. Horky, P., Skladanka, J., Nevrkla, P., & Slama, P. (2015). Effect of diet supplemented with antioxidants (selenium, copper, vitamins E and C) on antioxidant status and ejaculate quality of breeding boars. *Annals of Animal Science*, doi: 10.1515/aoas-2015-0085
15. Javed, M., & Michael, E. (2014) Healthy birth after use of sperm from a male who suffered from Copper toxicity. *Cureus*, 6 (5), e180. doi: 10.7759/cureus.180
16. Kantsler, V., Dunkel, J., Blayney, M., & Goldstein, R. E. (2014). Rheotaxis facilitates upstream navigation of mammalian sperm cells. *Physics of Living Systems*, 3, e02403. doi: 10.7554/eLife.02403.001
17. Kodama, H., Fujisawa C., & Bhadrprasit, W. (2012). Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. *Current Drug Metabolism*, 13 (3), 237–250.
18. Kostina, O. V., Presnyakova, M. V., & Albitskaya, Zh. V. (2020). Biologicheskaya rol medi v patogeneze rasstrojstv autisticheskogo spektra u detej: obzor literatury. *Ekologiya Cheloveka*, 4, 42–47. doi: 10.33396/1728-0869-2020-4-42-47 [In Russian].
19. Kuo, Y. M., Gybina, A. A., Pyatskowitz, J. W., Gitschier, J., & Prohaska, J. R. (2006). Copper transport protein (Ctr1) levels in mice are tissue specific and dependent on copper status. *Journal of Nutrition*, 136 (1), 21–26. doi: 10.1093/jn/136.1.21
20. Kurkowska, W., Bogacz, A., Janiszewska, M., Gabrys, E., Tiszler, M., Bellanti F., Kasperczyk, S., Machon-Grecka, A., Dobrakowski, M., & Kasperczyk, A. (2020). Oxidative stress is associated with reduced sperm motility in normal semen. *American Journal of Men's Health*, 14 (5), 1557988320939731. doi:10.1177/1557988320939731
21. Lei, L., Xiaoyi, S., & Fuchang, L. (2017). Effect of dietary copper addition on lipid metabolism in rabbits. *Food & Nutrition Research*, 61 (1), 1348866. doi: 10.1080/16546628.2017.1348866
22. Lenartowicz, M., Grzmil, P., Shoukier, M., Starzynski, R., Marciniak, M., & Lipinski, P. (2012). Mutation in the CPC motif-containing 6th transmembrane domain affects intracellular localization, trafficking and copper transport efficiency of ATP7A protein in mosaic mutant mice an animal model of Menkes disease. *Metallomics*, 4, 197–204. doi: 10.1039/c1mt00134e
23. Li, J., Yan, L., Zheng, X., Liu, G., Zhang, N., & Wang, Z. (2008). Effect of high dietary copper on weight gain and neuropeptide Y level in the hypothalamus of pigs. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 22, 33–38. doi: 10.1016/j.jtemb.2007.10.003
24. Li, X., Li, H., Zhang, D., Xu, G., Zhang, J., & Cui, S. (2020). miR-7 mediates the signaling pathway of NE affecting FSH and LH synthesis in pig pituitary. *Journal of Endocrinology*, 244 (3), 459–471. doi: 10.1530/JOE-19-0331

25. Lin, G., Guo, Y., Liu, B., Wang, R., Su, X., Yu, D., & He, P. (2020). Optimal dietary copper requirements and relative bioavailability for weanling pigs fed either copper proteinate or tribasic copper chloride. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 11, 54. doi: 10.1186/s40104-020-00457-y
26. Link, J. E. (2009). Transporters in the absorption and utilization of zinc and copper. *Journal of Animal Science*, 87, 85–89. doi: 10.2527/jas.2008-1341
27. Liu, J. Y., Yang, X., Sun, X. D., Zhuang, C. C., Xu, F. B., & Li, Y. F. (2016). Suppressive Effects of Copper Sulfate Accumulation on the Spermatogenesis of Rats. *Biological Trace Element Research*, 174, 356–361. doi: 10.1007/s12011-016-0710-7
28. Lopez-Alonso, M., & Miranda, M. (2020). Copper supplementation, a challenge in cattle. *Animals*, 10, 1890. doi: 10.3390/ani10101890
29. Lutsenko, S., Barnes, N. L., Bartee, M. Y., & Dmitriev, O. Y. (2007). Function and Regulation of Human Copper-Transporting ATPases. *Physiological Reviews*, 87 (3), 1011–1046. doi: 10.1152/physrev.00004.2006
30. Lutsenko, S., Washington-Hughes, C., Ralle, M., & Schmidt, K. (2019). Copper and the brain noradrenergic system. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 24 (8), 1179–1188. doi: 10.1007/s00775-019-01737-3
31. Ma, Y. L., Zanton, G. I., Zhao, J., Wedekind, K., Escobar, J., & Vazquez-Anon, M. (2015). Multitrial analysis of the effects of copper level and source on performance in nursery pigs. *Journal of Animal Science*, 93 (2), 606–614. doi: 10.2527/jas.2014-7796
32. Majumder, A., Thakur, M., Bhakat, M., Saha, M., Mohanty, T., & Mondal, G. (2020). Effect of Dietary Copper and Zinc Supplementation on Semen Quality of Murrah Bulls. *Indian Journal of Animal Research*, B-3887, 1–5. doi: 10.18805/ijar.B-3887
33. Marchetti, C., Obert, G., Deffosez, A., Formstecher, P., & Marchetti, P. (2005). Study of mitochondrial membrane potential, reactive oxygen species, DNA fragmentation and cell viability by flow cytometry in human sperm. *Human Reproduction*, 17 (5), 1257–1265. doi: 10.1093/humrep/17.5.1257
34. Mario, M. (2014). Abnormal Copper homeostasis: mechanisms and roles in neurodegeneration. *Toxics*, 2 (2), 327–345. doi: 10.3390/toxics2020327
35. Munoz, C., Rios, E., Olivos J., Brunser, O., & Olivares, M. (2007). Iron, copper and immunocompetence. *British Journal of Nutrition*, 98 (1), 24–28. doi: 10.1017/S0007114507833046
36. Narisawa, S., Hecht, N. B., Goldberg, E., Boatright, K. M., Reed, J. C., & Millan, J. L. (2002). Testis-specific cytochrome c-null mice produce functional sperm but undergo early testicular atrophy. *Molecular and Cellular Biology*, 22 (15), 5554–5562. doi: 10.1128/MCB.22.15.5554-5562.2002
37. Ogorek, M., Gasior, L., Pierzchala, O., Daszkiewicz, R., & Lenartowicz, M. (2017). Role of copper in the process of spermatogenesis. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 71, 662–680. doi: 10.5604/01.3001.0010.3846
38. Ogorek, M., Lenartowicz, M., Starzynski, R., Jonczy, A., Staron, R., Doniec, A., Krzeptowski, W., Bednarz, A., Pierzchala, O., & Lipinski P. (2017). Atp7a and Atp7b regulate copper homeostasis in developing male germ cells in mice. *Metallomics*, 9, 1288–1303. doi: 10.1039/C7MT00134G
39. Perumal, P. (2014). Effect of superoxide dismutase on semen parameters and antioxidant enzyme activities of liquid stored (5°C) Mithun (*Bos frontalis*) Semen. *Journal of Animals*, doi: 10.1155/2014/821954
40. Pesch, S., Bergmann, M., & Bostedt, H. (2006). Determination of some enzymes and macro- and microelements in stallion seminal plasma and their correlations to semen quality. *Theriogenology*, 66 (2), 307–313. doi: 10.1016/j.theriogenology.2005.11.015
41. Pintus, E., & Ros-Santaella, J. L. (2021). Impact of oxidative stress on male reproduction in domestic and wild animals. *Antioxidants*, 10 (7), 1154. doi: 10.3390/antiox10071154
42. Reed, E., Lutsenko, S., & Bandmann, O. (2018). Animal models of Wilson disease. *Journal of Neurochemistry*, 146, 356–373. doi: 10.1111/jnc.14323
43. Rokotianska, V. O. (2020). Osoblyvosti prooksydantno-antyoksydantnoho homeostazu u spermi knuriv-plidnykiv za korektsii vitaminno-mineralnoho zhyvlennia. *Candidate's thesis*. Lviv: Lvivskiy natsionalnyi universytet veterynarnoi medytsyny ta biotekhnolohii imeni S. Z. Gzhytskoho [In Ukrainian].
44. Roychoudhury, S., Massanyi, P., Bulla, J., Choudhury, M.D., Straka, L., Lukac, N., Formicki, G., Dankova, M., & Bardos, L. (2010). In vitro copper toxicity on rabbit spermatozoa motility, morphology and cell membrane integrity. *Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 45 (12), 1482–1491. doi: 10.1080/10934529.2010.506092

45. Rybalko, V. P., Usenko, S. A., Shostya, A. M., Tenditnik, V. S., Ichenko, M. A., & Smyslov, S. Yu. (2020). Ispolzovanie laktatov mikroelementov dlya povysheniya sohranyaemoj spermy hryakov. *Zootehniya*, 7, 23–32. doi: 10.25708/ZT.2020.15.53.007 [In Russian].
46. Sanocka, D., & Kurpisz, M. (2004). Reactive oxygen species and sperm cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2, 12.
47. Shanbhag, V. C., Gudekar, N., Jasmer, K., Papageorgiou, C., Singh, K., & Petris, M. J. (2021). Copper metabolism as a unique vulnerability in cancer. *Molecular Cell Research*, 118893. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118893
48. Shostia, A. M. (2009). Rol aktyvnykh form kysniu v rehuliacii spermatogenezu ta zaplidnenni u ssavtsiv. *Ukrainskyi Biokhimični Zhurnal*, 81 (1), 14–22. [In Ukrainian].
49. Siabro, A. S. (2021) Prooksydantno-antyoksydantnyi homeostaz ta vidtvoriuvalna zdattnist knuriv-plidnykiv za vplyvu tsytratu midi. *Bioloģiia Tvaryn*, 23 (2), 12–18. [In Ukrainian].
50. Srinivasan, S., & Avadhani, N. G. (2012). Cytochrome c oxidase dysfunction in oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 53, 1252–1263. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.021
51. Stoianovskiy, V. H., Shostia, A. M., & Usenko, S. O. (2015). Prooksydantno-antyoksydantnyi homeostaz u plazmi ta spermi knurtsiv ukrainskoi stepovoi biloi porody. *Naukovo-Tekhnichniy Biuletēn IT NAAN*, 113, 309–318. [In Ukrainian].
52. Tsunoda, S., Kawano, N., Miyado, K., Kimura, N., & Fujii, J. (2012). Impaired Fertilizing Ability of Superoxide Dismutase 1-Deficient Mouse Sperm During In Vitro Fertilization. *Biology of Reproduction*, 87 (5), 1–6. doi: 10.1095/biolreprod.112.102129
53. Tvrda, E., Peer, R., Sikka, S. C., & Agarwal, A. (2015). Iron and copper in male reproduction: a double-edged sword. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32, 3–16. doi: 10.1007/s10815-014-0344-7
54. Veldhuis, N. A., Gaeth, A. P., Pearson, R. B., Gabriel, K., & Camakaris, J. (2009). The multi-layered regulation of copper translocating P-type ATPases. *BioMetals*, 22 (1), 177–190. doi: 10.1007/s10534-008-9183-2
55. Ventimiglia, E., Cazzaniga, W., Pederzoli, F., Frego, N., Chierigo, F., & Capogrosso, P. (2018). The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in men with erectile dysfunction-preliminary findings of a real-life cross-sectional study. *Andrology*, 6 (4), 559–563. doi: 10.1111/andr.12489
56. Wang, M. Q., Du, Y. J., Wang, C., Tao, W. J., He, Y. D., & Li, H. (2012). Effects of copper-loaded chitosan nanoparticles on intestinal microflora and morphology in weaned piglets. *Biological Trace Element Research*, 149, 184–189. doi: 10.1007/s12011-012-9410-0
57. Wang, X., Garrick, M. D., & Collins, J. F. (2019). Animal Models of Normal and Disturbed Iron and Copper Metabolism. *The Journal of Nutrition*, 149, 2085–2100. doi: 10.1093/jn/nxz172
58. Wijten, P. J., Meulen, J., & Verstegen, M. W. (2011). Intestinal barrier function and absorption in pigs after weaning: a review. *British Journal of Nutrition*, 105, 967–981. doi: 10.1017/S0007114510005660
59. Yaremchuk, I. M., Bodnar, Yu. V., Kuzmina, N. V., Petrukh, I. M., Sharan, M. M., & Ostapiv, D. D. (2017). Intensyvni okysnykh protsesiv ta yakist spermiiv buhaiv za dodavannia v rozridzhuvach nanosuksynativ mikroelementiv. *Naukovyi visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu veterynarnoi medytsyny ta biotekhnologii im. S. Z. Gzhytskoho*, 19 (77), 185–189. [In Ukrainian].
60. Zhao, J., Allee, G., Gerlemann, G., Ma, L., Gracia, M. I., & Parker, D. (2014). Effects of a chelated copper as growth promoter on performance and carcass traits in pigs. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 27 (7), 965–973. doi: 10.5713/ajas.2013.13416
61. Zhao, J., Harper, A. F., Estienne, M. J., Webb, K. E., McElroy, A. P., & Denbow, D. M. (2007). Growth performance and intestinal morphology responses in early weaned pigs to supplementation of antibiotic-free diets with an organic copper complex and spray-dried plasma protein in sanitary and nonsanitary environments. *Journal of Animal Science*, 85, 1302–1310. doi: 10.2527/jas.2006-434
62. Zhu, Z., Umehara, T., Okazaki, T., Goto, M., Fujita, Y., Hoque, S. A. M., Kawai, T., Zeng, W., & Shimada, M. (2019). Gene expression and protein synthesis in mitochondria enhance the duration of high-speed linear motility in boar sperm. *Frontiers in Physiology*, 10, 252. doi: 10.3389/fphys.2019.00252

Стаття надійшла до редакції: 20.03.2022 р.

Бібліографічний опис для цитування:

Усенко С. О., Сябро А. С. Механізми впливу міді на відтворну здатність самців. *Вісник ПДАА*. 2022. № 2. С. 186–196.

© Усенко Світлана Олексіївна, Сябро Альона Сергіївна, 2022