МАТЕРІАЛИ III МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО МОДЕРНІЗАЦІЇ НАУКИ: МЕТОДИ, МОДЕЛІ ТА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНІСТЬ

18 СЕРПНЯ 2023 РІК

М. ЖИТОМИР, УКРАЇНА

OPEN ACCESS

DOI 10.36074/mcnd-18.08.2023
ISBN 978-617-8126-40-7

СЕКЦІЯ IX.
БІОЛОГІЯ ТА БІОТЕХНОЛОГІЇ

РОЛЬ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ KEAP1/NRF2/ARE, MTOR ТА ЇХ МОДУЛЯТОРІВ НА РЕПРОДУКТИВНЕ СТАРІННЯ ССАВЦІВ ТА ПТИЦІ

Бітюцький Володимир Семенович
ORCID ID: 0000-0002-2699-3974
Д-р. с.-г. наук, професор, завідувач кафедри екології та біотехнології
Білоцерківський національний аграрний університет, Україна

Цехмістренко Іван Сергійович
лікар акушер-гінеколог
Перинатальний центр м. Києва, Україна

Цехмістренко Світлана Іванівна
ORCID ID: 0000-0002-7813-6798
Д-р. с.-г. наук, професор, завідувач кафедри хімії
Білоцерківський національний аграрний університет, Україна

Мельниченко Юлія Олександрівна
ORCID ID: 0000-0002-1324-0762
канд. с.-г. наук, доцент, доцент кафедри безпечності та якості харчових продуктів, сировини і технологічних процесів
Білоцерківський національний аграрний університет, Україна

Харчишин Віктор Миколайович
ORCID ID: 0000-0002-3403-3535
канд с.-г. наук, доцент, доцент кафедри екології та біотехнології
Білоцерківський національний аграрний університет, Україна

Онищенко Любов Степанівна
ORCID ID: 0000-0003-4233-3893
старший викладач кафедри екології та біотехнології
Білоцерківський національний аграрний університет, Україна

На старіння всього організму та репродуктивне старіння зокрема, впливають фактори навколишнього середовища, геномна нестабільність, епігенетичні зміни, вкорочення теломер, мітохондріальна дисфункція, клітинне старіння, виснаження стовбурових клітин, змінений міжклітинний зв'язок, стохастичні аберації в молекулярних взаємодіях і детерміновані інструкції, закодовані у геномі [2; 18; 19].

Крім того, рівень помилок у транскрипції ДНК, трансляції та синтезі білка поступово зростає зі старінням, тоді як функція відновлення поступово знижується [19]. Такі вікові зміни можуть бути важливим фактором, який викликає

старіння інших органів. Репродуктивна здатність самок ссавців негативно корелює з віком. Дослідження показали, що старіння яєчників відбувається раніше, ніж в інших органах та тканинах [27].

Старіння яєчників характеризується пов'язаним з віком поступовим зниженням як продукції, так і якості ооцитів. Відомо, що у ссавців зниження якості ооцитів є основною причиною анеуплоїдії, викидів і вроджених дефектів [20]. У птиці, зокрема сільськогосподарської, також з віком відбувається зниження яєчної продуктивності, що спричиняє великі економічні втрати галузі та зниження рентабельності виробництва. Як і у ссавців, плодючість курей-несучок з віком знижується. Несучість курей-несучок швидко знижується після 480 днів їх життя [16]. У цей період високопродуктивні кури, швидше за все, піддаються старінню яєчників, головним чином через оксидативний стрес.

Зниження якості яєць і збільшення частки м’яких яєць створює проблеми при вирощуванні курей-несучок, а зменшення виробництва яєць призводить до величезних втрат доходу птахівництва. Ці явища пов’язані зі старінням яєчників і пов’язаними з цим дисфункціями, особливо зі зменшенням кількості фолікулів і їх атрезією [9]. Таким чином, пом’якшення процесу старіння яєчників може покращити продуктивність старих курей-несучок. У зв’язку з цим необхідно вивчити ефективні заходи для полегшення рецесії яєчників.

Нині механізм старіння яєчників ссавців та птиці досі досконало не вивчений. Численні дослідження показали, що оксидативний стрес, індукований накопиченням активних форм кисню (АФК), є одним із найбільш домінуючих факторів що призводить до старіння репродуктивних органів самки [5; 6; 13].

Антиоксидантний статус яєчника з віком знижується в результаті зменшення антиоксидантних ферментів та антиоксидантів у власних захисних механізмах організму. Окислювальний стрес визначається як дисбаланс між виробленням АФК та їх знешкодження захисними механізмами. Цей дисбаланс призводить до пошкодження важливих біомолекул і клітин з потенційним впливом на весь організм. Це також може призвести до запальних реакцій, які можуть вплинути на енергетичну ефективність несучки.

У курей-несучок підвищений окислювальний стрес яєчників у разі старіння може призвести до зниження яйценосності, зменшення середньої маси яйця, і як наслідок, порушення розвитку ембріону, якщо яйце інкубаційне [34].

Дисфункція та апоптоз гранульозних клітин і вікове зниження жіночої фертильності пов’язані з окисним стресом. Ядерний фактор еритроїдного 2-пов’язаного фактора 2 (Nrf2) і систем Kelch-подібного ECH-асоційованого білка 1 (Keap1) є важливими механізмами захисту від окисного стресу *in vivo* та *in vitro* [17]. Зазвичай Nrf2 зв’язується з Keap1 у цитоплазмі та існує як неактивна форма. Коли запускається окислювальний стрес, Nrf2 вивільняється з Keap1 і потім переноситься в ядро, зрештою активуючи експресію антиоксидантних ензимів, таких як глутатіонпероксидаза (GSH-PX) і супероксиддисмутаза (SOD). У курей-несучок шлях Keap1/Nrf2/ARE з віком порушується. Це пов'язано з низкою факторів, включаючи підвищений окислювальний стрес, зниження експресії Nrf2 та зміну функції Keap1. Як наслідок, кури-несучки стають більш сприйнятливими до окислювального пошкодження, що може призвести до погіршення несучості та інших репродуктивних розладів.

Виходячи з цього, полегшення старіння яєчників шляхом зменшення окислювального стресу було досліджено на птиці. Антиоксидантні сполуки, такі як вітаміни та рослинні екстракти, застосовувалися для зменшення окисного стресу в

яєчниках і послаблення фолікулярної атрезії [1]. Будучи незамінним мікроелементом із сильним антиоксидантним ефектом, Селен (Se) захищає організм від дії вільних радикалів [14]. Деякі дослідження показали, що годівля птиці кормами, які доповнені різними джерелами Se, може підвищити антиоксидантну здатність курей-несучок і зменшити апоптоз в яєчниках [8].

Оскільки старіння яєчників є фактором високого ризику зниження їх функції, тому дослідження стратегій запобігання вікових змін має вирішальне значення для уповільнення старіння репродуктивних органів [29]. Низка природних фітонутрієнтів, таких як кверцетин, лікопін, ресвератрол та астаксантин використовувалися для зниження окислювального стресу в тканині яєчників для підтримки їх нормальних функцій [12; 15].

Фітосполуки мають низьку розчинність у воді, хімічну нестабільність, інтенсивний метаболізм і погану біодоступність, що становить проблематичним їх терапевтичну ефективність. Корисні ефекти фітонутрієнтів можуть бути додатково посилені за допомогою біонанотехнологій, що допоможе покращити застосування цих сполук з великим профілактичним та терапевтичним потенціалом. Наночастинки, перш за все, необхідні, коли вони використовуються для доставки фітокомпозитів та підвищення їх біодоступності. Біогенні методи синтезу наночастинок з рослинними екстрактами перспективні, оскільки вони прості, зручні, екологічні та вимагають меншого часу реакції. Синтезовані біокон'югати наноселена з кверцетином здатні модулювати сигнальні шлях Keap1/Nrf2/ARE різними способами [4; 24; 25; 32; 33]. Окрім того встановлено, що флавоноїд кверцетину здатний впливати і на інші метаболічні ланки, зокрема, на сигнальний шлях Wnt, при цьому регулювати обмін метаболізм Кальцію і Фосфору [29].

Під час старіння об'єм і вага репродуктивних органів зменшуються і супроводжуються зниженням рівня секреції репродуктивних гормонів [21]. З раннім старінням яєчників і стрімким зниженням циркулюючого естрогену відбувається прискорене зменшення кісткової маси та ранній розвиток остеопорозу [23]. Останніми роками все більше уваги приділяється репродуктивному старінню, а головною причиною репродуктивної недостатності у жінок є вікова недостатність яєчників [29; 31]. Тому виявлення головної причини репродуктивного старіння має велике значення для уповільнення цього процесу.

Молекулярні механізми, що лежать в основі репродуктивного старіння у видів птахів, погано вивчені. Попередні дослідження показали важливість механізму сигнального шляху рапаміцину (mTOR) у старінні [10]. Сигнальний шлях рапаміцину (mTOR) у ссавців є ключовим регулятором клітинного росту та проліферації. Він також бере участь у багатьох інших клітинних процесах, включаючи метаболізм, аутофагію та старіння. Механічною мішенню рапаміцину (mTOR) є серин/треонінпротеїнкіназа, яка функціонує як головний регулятор клітинного росту та метаболізму у відповідь на харчові та гормональні сигнали, тісно пов'язані з ростом і розвитком клітин. mTOR складається з двох різних комплексів, mTORC1 і mTORC2. Фармакологічне інгібування сигналізації TORC1 подовжує тривалість життя дріжджів і мишей [22; 26]. Дослідженнями останніх років встановлено, що mTOR і пов'язаний з ним сигнальний шлях стали потенційною мішенню для захисту жіночої фертильності [3; 7].

У птиці сигнальний шлях mTOR відіграє важливу роль у регуляції функції яєчників. Дослідження показали, що активність шляху mTOR знижується з віком у курей-несучок, і це пов'язано зі зниженням несучості та порушенням розвитку фолікулів. Одне з можливих пояснень цього зниження полягає в тому, що шлях mTOR

бере участь у регуляції розвитку фолікулів. У молодих курей-несучок шлях mTOR активується у зростаючих фолікулах, що сприяє їхньому розвитку. Однак у курей старшого віку шлях mTOR менш активний, що призводить до затримки розвитку фолікулів і зниження несучості [10; 11].

Поясненням такого зниження активності mTOR є те, що воно пов'язане з підвищеним окислювальним стресом в яєчниках курей, що старіють. Окислювальний стрес – це стан, при якому існує дисбаланс між виробленням вільних радикалів і здатністю організму до їх детоксикації. Показано, що з віком окислювальний стрес знижує активність mTOR в інших тканинах, і не виключено, що це відбувається і в яєчниках курей. Це може призвести до зниження росту і проліферації клітин, що, в свою чергу, призведе до погіршення несучості. Іншим можливим поясненням зниження активності mTOR у старіючих курей є те, що воно пов'язане зі змінами в експресії генів, пов'язаних з mTOR. Це може призвести до зниження активності mTOR і погіршення несучості [11]. Окрім своєї ролі у розвитку фолікулів, шлях mTOR може також відігравати певну роль у регуляції інших аспектів функції яєчників у курей-несучок. Наприклад, було показано, що шлях mTOR бере участь у виробленні гормонів яєчників, таких як естроген і прогестерон. Ці гормони необхідні для виробництва яєць, і зниження їх вироблення може призвести до зменшення продуктивності птиці [11].

Висновки. Загалом, сигнальний шлях mTOR відіграє важливу роль у регуляції функції яєчників у курей-несучок. Зниження активності шляху mTOR з віком асоціюється зі зниженням несучості. Це свідчить про те, що шлях mTOR може бути потенційною мішенню для утручань, спрямованих на покращення несучості курей-несучок старшого віку. Повне розуміння механізму, за допомогою якого mTOR регулює розвиток фолікулів, дасть нові ідеї щодо уповільнення старіння яєчників. Таким чином, як Keap1/Nrf2/ARE, так і mTOR сигнальні шляхи є потенційними мішенями для утручань, які можуть затримати репродуктивне старіння. Нанофітонутриентні добавки з антиоксидантами або активаторами Nrf2 можуть допомогти захистити клітини від окислювального пошкодження та покращити сигналізацію Nrf2. Аналогічно, втручання, спрямовані на сигналізацію mTOR, можуть допомогти покращити чутливість до інсуліну, зменшити запалення та покращити несучість у курей-несучок старшого віку.

Список використаних джерел:

1. Amevor, F. K., Cui, Z., Ning, Z., Du, X., Jin, N., Shu, G., ... & Zhao, X. (2021). Synergistic effects of quercetin and vitamin E on egg production, egg quality, and immunity in aging breeder hens. Poultry Science, 100(12), 101481.
2. Brieño-Enriquez, M. A., Duncan, F. E., Ghazi, A., Klutstein, M., Sebastiano, V., & Tyler, J. (2022). Germ cell development and reproductive aging. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 10, 1051539.
3. Correia, B., Sousa, M. I., & Ramalho-Santos, J. (2020). The mTOR pathway in reproduction: from gonadal function to developmental coordination. Reproduction, 159(4), R173-R188.
4. Demchenko A., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko S., Tsekhmistrenko O., Kharchyshyn V. (2022). Synthesis of functionalized selenium nanoparticles with the participation of flavonoids. Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice. Proceedings of the XVII International Scientific and Practical Conference. Tokyo, Japan, 29–35.
5. Devine, P. J., Perreault, S. D., & Luderer, U. (2012). Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. Biology of reproduction, 86(2), 27-1.
6. Fu, Z., Zhong, T., Wan, X., Xu, L., Yang, H., Han, H., & Wang, Z. (2022). Effects of Dietary Vitamin E Supplementation on Reproductive Performance, Egg Characteristics, Antioxidant Capacity, and Immune Status in Breeding Geese during the Late Laying Period. Antioxidants, 11(10), 2070.

7. Guo, Z., & Yu, Q. (2019). Role of mTOR signaling in female reproduction. Frontiers in endocrinology, 10, 692.
8. Han, X. J., Qin, P., Li, W. X., Ma, Q. G., Ji, C., Zhang, J. Y., & Zhao, L. H. (2017). Effect of sodium selenite and selenium yeast on performance, egg quality, antioxidant capacity, and selenium deposition of laying hens. Poultry Science, 96(11), 3973-3980.
9. Hao, E. Y., Chen, H., Wang, D. H., Huang, C. X., Tong, Y. G., Chen, Y. F., ... & Huang, R. L. (2020). Melatonin regulates the ovarian function and enhances follicle growth in aging laying hens via activating the mammalian target of rapamycin pathway. Poultry science, 99(4), 2185-2195.
10. Hao, E. Y., Wang, D. H., Chang, L. Y., Huang, C. X., Chen, H., Yue, Q. X., ... & Huang, R. L. (2020). Melatonin regulates chicken granulosa cell proliferation and apoptosis by activating the mTOR signaling pathway via its receptors. Poultry science, 99(11), 6147-6162.
11. Hao, E. Y., Wang, D. H., Chen, Y. F., Zhou, R. Y., Chen, H., & Huang, R. L. (2021). The relationship between the mTOR signaling pathway and ovarian aging in peak-phase and late-phase laying hens. Poultry science, 100(1), 334-347.
12. He, W., Wang, H., Tang, C., Zhao, Q., & Zhang, J. (2023). Dietary supplementation with astaxanthin alleviates ovarian aging in aged laying hens by enhancing antioxidant capacity and increasing reproductive hormones. Poultry Science, 102(1), 102258.
13. Hung-Chang Yao, H., Volentine, K. K., & Bahr, J. M. (1998). Destruction of the germinal disc region of an immature preovulatory chicken follicle induces atresia and apoptosis. Biology of reproduction, 59(3), 516-521.
14. Kieliszek, M., & Błażejak, S. (2016). Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: a review. Molecules, 21(5), 609.
15. Liu, M., Yin, Y., Ye, X., Zeng, M., Zhao, Q., Keefe, D. L., & Liu, L. (2013). Resveratrol protects against age-associated infertility in mice. Human reproduction, 28(3), 707-717.
16. Liu, X., Lin, X., Mi, Y., Li, J., & Zhang, C. (2018). Grape seed proanthocyanidin extract prevents ovarian aging by inhibiting oxidative stress in the hens. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018.
17. Liu, X., Lin, X., Zhang, S., Guo, C., Li, J., Mi, Y., & Zhang, C. (2018). Lycopene ameliorates oxidative stress in the aging chicken ovary via activation of Nrf2/HO-1 pathway. Aging (Albany NY), 10(8), 2016.
18. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. Cell, 153(6), 1194-1217.
19. Martin, G. M. (2011). The biology of aging: 1985–2010 and beyond. The FASEB Journal, 25(11), 3756–3762.
20. Mikwar, M., MacFarlane, A. J., & Marchetti, F. (2020). Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 785, 108320.
21. Mulligan, T., Iranmanesh, A., Johnson, M. L., Straume, M., & Veldhuis, J. D. (1997). Aging alters feed-forward and feedback linkages between LH and testosterone in healthy men. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 273(4), R1407-R1413.
22. Powers, R. W., Kaeberlein, M., Caldwell, S. D., Kennedy, B. K., & Fields, S. (2006). Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling. Genes & development, 20(2), 174-184.
23. Prakashini, M. V. (2023). Inflammation, menopause, and women's health: A rheumatological perspective. Anti-Aging Eastern Europe, 2(1), 16-22.
24. Tsekhmistrenko S., Bityutskyy V., Tsekhmistrenko O. (2021). Factors affecting «green» nanoparticle synthesis. Proceedings of the III International Conference on European Dimensions of Sustainable Development, 62–63.
25. Tsekhmistrenko, O., Bityutskii, V., & Tsekhmistrenko, S. (2020). Biological and physiological role and using of selenium compounds in livestock and poultry. Theoretical and practical foundations of social process management. Abstracts of XXIII International Scientific and Practical Conference. San Francisco, USA, 105-110.
26. Wilkinson, J. E., Burmeister, L., Brooks, S. V., Chan, C. C., Friedline, S., Harrison, D. E., ... &

Miller, R. A. (2012). Rapamycin slows aging in mice. Aging cell, 11(4), 675-682.
27. Zhang, J., Chen, Q., Du, D., Wu, T., Wen, J., Wu, M., ... & Wang, S. (2019). Can ovarian aging be delayed by pharmacological strategies?. Aging (Albany NY), 11(2), 817.
28. Zhou, S., Zhao, A., Wu, Y., Mi, Y., & Zhang, C. (2022). Protective effect of grape seed proanthocyanidins on oxidative damage of chicken follicular granulosa cells by inhibiting FoxO1-mediated autophagy. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 10, 762228.
29. Бітюцький, В.С., Цехмістренко, І.С., Мельниченко, Ю.О., & Цехмістренко, С.І. (2023). Сигнальний шлях Wnt, метаболізм Кальцію і Фосфору та регулююча роль флавоноїду кверцетину. Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень, Дніпро, 97–100.
30. Веропотвелян, П.М., Цехмістренко, І.С., Веропотвелян, М.П., & Гламазда, А.І. (2015). Сучасний підхід до збереження репродуктивного потенціалу. Здоров'я жінки, (9), 94–97.
31. Веропотвелян, П.М., Цехмістренко, І.С., Гужевська, І.В., Веропотвелян, М. П., & Півнєва, Н.В. (2014). Сучасний підхід до профілактики развитку синдрому гіперстимуляції яєчників. Здоров'я жінки, (7), 80–83.
32. Цехмістренко О., Бітюцький В., Цехмістренко С., Харчишин В. (2020). Використання наночастинок селену, синтезованих з використанням «зелених» технологій, у годівлі перепелів. Матеріали II міжнародної науково-практичної конференції «Європейські виміри сталого розвитку», К.: НУХТ, 62–63.
33. Цехмістренко, С.І., Бітюцький, В.С., Цехмістренко, О.С., Демченко, О.А., Тимошок, Н.О., & Мельниченко, О.М. (2022). Екологічні біотехнології "зеленого" синтезу наночастинок металів, оксидів металів, металоїдів та їх використання: за редакцією С.І. Цехмістренко. Біла Церква, 270.
34. Цехмістренко С.І., Цехмістренко О.С. Біохімія пташиного яйця: Навч. посіб., Біла Церква, 2023, 152.