

# PREMVISION ПОЛНОСТЬЮ РАСКРЫВАЕТ ПРИРОДНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ $\beta$ -ДЕФЕНЗИНОВ

**ВАСИЛИЙ ГРЕЧИШНИКОВ, АНДРЕЙ ПАНИН**, кандидаты с.-х. наук, **ЕЛЕНА МИХАЛЬЧУК**, технический специалист, **ОЛЬГА ПОЖАРСКАЯ**, компания «КормоРесурс»

В современном животноводстве остро стоит проблема антибиотикорезистентности — глобальной угрозы для здоровья как животных, так и человека. Научное сообщество активно ищет альтернативные способы защиты животных, основанные на естественных механизмах иммунной защиты. Одним из наиболее перспективных направлений стало использование антимикробных пептидов, в частности  $\beta$ -дефензинов, эволюционно выработанных компонентов врожденного иммунитета. В статье приводятся обобщенные результаты фундаментальных исследований в области иммунологии и микробиологии и предлагается практическое решение важной задачи современного животноводства.

Способность микроорганизмов быстро мутировать представляет собой серьезную проблему для человечества. В животноводстве до сих пор находит применение большой спектр антибиотиков как для лечения заболеваний, так и в качестве стимуляторов роста. Их остаточные количества в продуктах питания способствуют формированию антибиотикорезистентности бактерий, что затрудняет лечение заболеваний, вызванных патогенами. Основной причиной использования антибиотиков являются инфекционные заболевания, сопровождающиеся поражением слизистых оболочек первичного или вторичного генеза. В случае их неконтролируемого употребления возникает опасность и для животных: заметно снижается эффективность лечения, одновременно уменьшаются количество и свойства полезной микрофлоры в желудочно-кишечном тракте.

Полностью отказаться от антимикробных препаратов в животноводстве в настоящее время практически невозможно, но значительно снизить их применение помогут альтернативные методы профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Научное сообщество активно ведет поиск безопасных способов замены антибиотиков, основанных на врожденных механизмах защиты организма от инфекций. Среди них задействование антимикробных пептидов, или HDP (пептидов защиты хозяина), новое

и очень перспективное направление в профилактике инфекционных заболеваний и укреплении иммунитета животных, позволяющее отказаться от антибиотиков.

Защитные пептиды организма, или антимикробные пептиды (АМП), вырабатываемые живыми организмами в процессе эволюции, — это важнейшие компоненты врожденной иммунной системы большинства эукариот. Она присуща всем организмам, имеет свою специфичность и представляет собой сложный комплекс адаптивных иммунных реакций. Механизмы врожденной защиты формируют клеточный и гуморальный иммунный ответ: активацию системы комплемента, местных стромальных и иммунных клеток, выработку цитокинов и хемокинов, эффекторных молекул, таких как ферменты, коллектины, белки острой фазы и пептиды защиты организма.

В настоящее время известны 1393 антимикробных, 103 противовирусных и 553 противогрибковых пептида. Важным семейством антимикробных пептидов являются дефензины, которые вырабатываются эпителиальными и иммунными клетками. Все дефензины обладают антибактериальной, противовирусной, противогрибковой активностью, а также иммуномодулирующим, противоопухолевым и ранозаживляющим действием. Это многофункциональные катионные пептиды с выраженными гидрофильной и гидрофобной частью, состоящие из 30–42 аминокислот. Дефензины поддерживают физиологическое равновесие в микробных популяциях, регулируют взаимодействие между организмом и микробами в барьерных системах, выступают естественными защитниками слизистых оболочек полости рта, дыхательных путей, репродуктивной системы и ЖКТ. Они подразделяются на три подтипа в зависимости от конфигурации дисульфидных связей:  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\theta$ -дефензины:

—  **$\alpha$ -дефензины** встречаются в основном у людей, других приматов, грызунов и кроликов; вырабатываются нейтрофилами и клетками Панета в кишечнике;

—  **$\beta$ -дефензины** выделены у широкого спектра позвоночных, включая млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий и рыб, главным образом из эпителиальных тканей;

—  **$\theta$ -дефензины** встречаются только у некоторых нечеловеческих приматов.

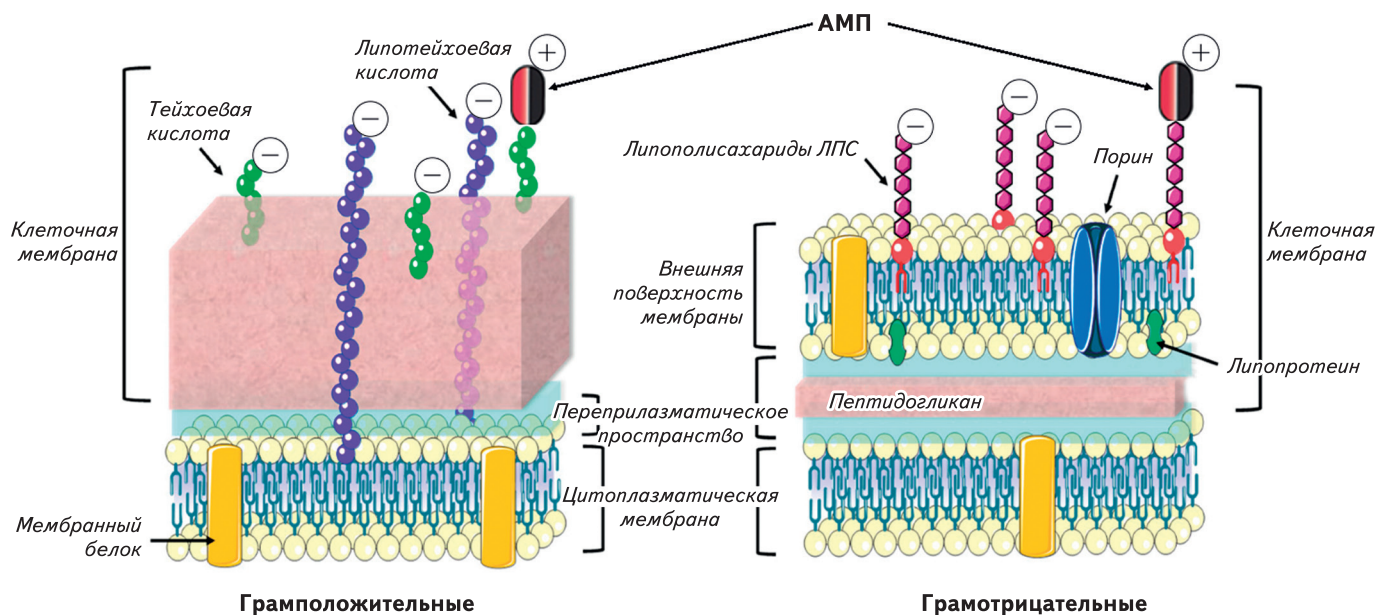


Рис. 1. Взаимодействие АМП с клеточной мембраной патогенов

К отличительным особенностям дефензинов относится высокая скорость их действия: бактерии гибнут всего лишь через несколько минут после контакта с ними, а также селективность действия, основанная на различии в строении мембран бактериальных и эукариотических клеток. Поверхность мембран эукариотических клеток организма животных состоит из нейтральных молекул цвиттер-ионных фосфолипидов, тогда как бактериальные клетки содержат большое количество отрицательно заряженных фосфолипидов как на внутренней, так и на внешней поверхности липидного бислоя клеточной мембраны. На рисунке 1 показано взаимодействие антимикробного пептида (АМП) с мембранами патогенных бактерий.

$\beta$ -дефензинам уделяется особое внимание из-за их широкой экспрессии и важной роли в защите эпителия во всех барьерных тканях, включая кожу, дыхательные пути, мочеполовые пути и слизистую оболочку кишечника. Отрицательный заряд внешней стороны клеточной мембраны бактерии обуславливает ее взаимодействие с положительно заряженными антимикробными пептидами —  $\beta$ -дефензины направленно действуют на бактериальную мембрану, повышают проницаемость и разрушают ее. Обладая положительным зарядом,  $\beta$ -дефензины притягиваются к отрицательно заряженным компонентам микробных мембран, таким как липид II, липополисахариды у грамотрицательных бактерий и тейхоевая кислота у грамположительных бактерий.

Отсутствие холестерина в мембранах — это второй фактор, обуславливающий селективность АМП. Благодаря этой особенности липидный бислой бактерий обладает большей текучестью, и дефензинам легче формировать в них поры.

$\beta$ -дефензины накапливаются и располагаются параллельно поверхности мембраны бактерии или оболочеч-

ного вируса, электростатически взаимодействуют с отрицательно заряженными фосфолипидными головками, покрывая мембрану «ковром» (рис. 2). По достижении определенной критической массы образуются сквозные тороидальные поры в мембране, что приводит к лизису бактерии или вируса. Прямое воздействие дефензинов на оболочку вирусов может уничтожить или дестабилизировать вирусы на любой стадии, ингибируя их и подавляя способность инфицировать клетки хозяина.

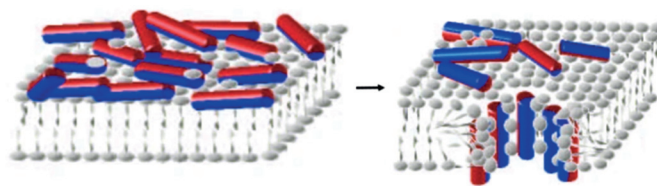


Рис. 2. «Ковровая» модель

Молекулы дефензинов очень маленькие, они могут свободно проникать внутрь патогенов, поражая внутриклеточные мишени: уменьшать активность синтеза ДНК, РНК и фосфолипазы A2, ингибировать активность ферментов-репарантов бактериальной стенки и рибосом. Кроме того,  $\beta$ -дефензины модулируют как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ, модулируя механизм воспаления. Их иммуномодулирующее действие заключается в привлечении и активации иммунных клеток, таких как макрофаги, дендритные клетки и Т-клетки, которые формируют местный иммунный ответ против патогенов. Также они активируют выработку цитокинов, обеспечивающих адекватную организацию реакций воспаления и контроль за их направленностью и интенсивностью.

Главными преимуществами антимикробных пептидов перед обычными антибиотиками являются следующие способности: выступать хемоаттрактантами; модерировать иммунный ответ хозяина на любую инфекцию; проявлять антимикробную активность в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам; не вызывать формирования у них резистентности; инактивировать вирусы.

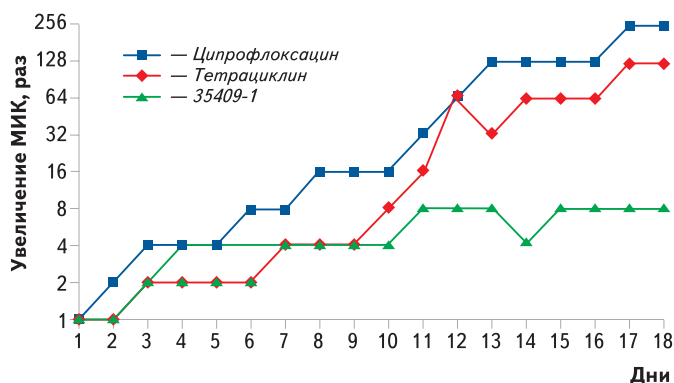


Рис. 3. Развитие резистентности у *E. coli* ATCC 25922 при использовании антибиотиков и АМП

На рисунке 3 показано, что после 18 дней исследования МИК используемых антибиотиков увеличилась в 256 раз, и продолжала линейно повышаться. В то время как у антимикробных пептидов (35409-1), выработка которых была индуцирована компонентами PREMBION, за тот же период времени МИК достигла лишь 8-кратного увеличения, и что важно, оно стабилизировалось уже после 10 дней применения.

Антимикробные пептиды подавляют патогены и попутно проявляют пребиотическое действие по отношению к симбиотной полезной микрофлоре, способствуя укреплению ее позиций в микробном сообществе. Повсеместно АМП признаны важным терапевтическим средством для борьбы с антибиотикорезистентными микробными инфекциями. Кроме того, они положительно влияют на показатели продуктивности, усвояемость питательных веществ, целостность и здоровье кишечника, что привлекает все большее внимание к их потенциальному применению в животноводстве.

Недавние научные исследования выявили уникальный механизм взаимодействия между олигосахаридами арабиноксиланового ряда и клетками кишечного эпителия различных видов животных, способность данных веществ стимулировать эндогенную выработку  $\beta$ -дефензинов, что обеспечивает естественную защиту микробиома кишечника от патогенов. Базируясь на этих фундаментальных исследованиях, компания EMBION Technologies разработала принципиально новый продукт **PREMBION**, содержащий высокую концентрацию арабиноксилановых олигосахаридов (AXOS), пептидов и пептидогликанов, индуцирующих выработку  $\beta$ -дефензинов. Его эффективность была доказана в нескольких научных и полевых испытаниях (табл. 1).

Кроме того, был проведен эксперимент для определения влияния PREMBION на продуктивность бройлеров, в котором оценивались потребление корма, среднесуточный прирост и конверсия корма (табл. 2). В опыте использовался рацион с высоким содержанием пшеницы.

Таблица 2. Влияние PREMBION на продуктивность бройлеров

Показатель	Контроль	Опыт	Разница
Дней опыта	35		—
Кросс	Ross 308		—
Голов в опыте	150		—
Рацион	Стандартный	Стандартный + 50 мг/кг PREMBION	+ 50 мг/кг PREMBION
Потребление корма, г	3253	3218	–1,08%
Вес тушки, г	2031	2067	+1,77%
Конверсия корма	1,60	1,56	–2,5%

Добавление PREMBION в количестве 50 мг/кг корма улучшило конверсию корма на 2,5%.

В опыте, проведенном в США, оценивалось антимикробное действие PREMBION на бройлеров, вакцинированных против болезни Ньюкасла и Марека, в условиях мультифакторного заражения патогенами при высоком уровне содержания стандартных возбудителей (*Salmonella*, *C. perfringens*, *E. coli*, *Eimeria* spp.). Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 1. Результаты эксперимента *in vitro* по оценке влияния PREMBION на рост патогенной и полезной микрофлоры

Группа	Количество log10, КОЕ/г					
	T = 0 часов		T1 = 2 часа		T2 = 4 часа	
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>
Контроль						
PREMBION	3,72	1,60	3,44	1,37	3,76	1,51
			3,32	1,60	3,20	2,21

Исследование различия между ростом *S. epidermidis* и *S. aureus* *in vitro* демонстрирует значительное подавление активности патогенного вида *S. aureus* и значительную пребиотическую активность продукта PREMBION в отношении позитивных комменсальных штаммов *S. epidermidis*.

**Таблица 3. Антимикробное действие PREMBION на бройлеров**

Показатель	Группа			
	1	2	3	4
Дней опыта	42			
Кросс	Cobb 500			
Голов в опыте	624			
Инфицирование	—	1 день	1 день	1 день
Кокцидии*	2,841	6,222	5,349	3,719
<i>E. coli</i> *	1,719	6,702	4,714	3,725
Клостридии*	1,742	4,695	2,728	1,732
Сальмонелла*	1,269	4,242	3,244	1,245
Смертность, %	0,947	6,818	2,841	1,515
Вес тушки, г	2884,6	2565,2	2849,1	2856,7
Конверсия корма	1,822	1,946	1,86	1,828

\* log10 КОЕ / г влажного помёта.

Примечание. Группа 1 — не инфицированный контроль без лечения; группа 2 — инфицированный контроль без лечения; группа 3 — инфицированные + PREMBION 50 ppm; группа 4 — инфицированные + кокцидиостатик, стандартное лечение.

Действие PREMBION в опыте сопоставимо с действием применявшегося лечебного препарата при оценке веса тушки и конверсии корма, также значительно снизилось содержание в помёте патогенных бактерий, таких как *Salmonella*.

### КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЧЕРЕЗ ВНЕДРЕНИЕ PREMBION

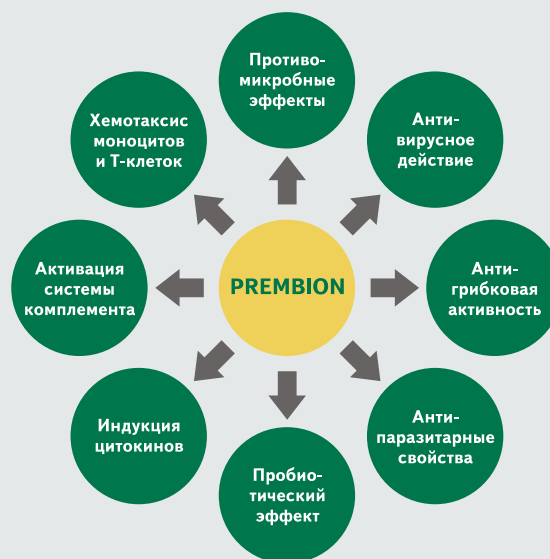
Компания «КормоРесурс», являясь эксклюзивным представителем производителя в России, предлагает абсолютно новый подход к решению проблемы антибиотикорезистентности — продукт PREMBION, индуктор выработки β-дефензинов клетками кишечного эпителия.

Наш многолетний опыт работы с альтернативными антибиотикам решениями позволяет утверждать, что будущее животноводства за технологиями, работающими в гармонии с природными защитными механизмами организма. β-дефензины — это новая стратегия безопасной профилактики инфекционных заболеваний, основанная на физиологических механизмах защиты организма, выработанных в процессе эволюции. Они могут способствовать значительному снижению применения антимикробных препаратов, вызывающих формирование резистентных штаммов микроорганизмов в животноводстве.

Инновационный продукт PREMBION демонстрирует впечатляющие результаты при использовании во всех отраслях животноводства: в птицеводстве, свиноводстве, скотоводстве, аквакультуре. Комплексный подход

к здоровью животных обеспечивает стабильные производственные показатели: повышение сохранности поголовья, улучшение продуктивности и качества продукции, эффективное распоряжение ресурсами.

В условиях растущей устойчивости микроорганизмов к антибиотикам PREMBION открывает новые возможности для безопасного и эффективного контроля за состоянием здоровья животных. Этот продукт позволяет значительно сократить использование антимикробных препаратов, сохраняя при этом высокую защиту от инфекционных заболеваний и безопасность продукции для потребителей.



#### Преимущества PREMBION очевидны:

- эффективность — значительное снижение количества патогенных микроорганизмов, таких как *Salmonella*, *E. coli* и другие возбудители инфекций;
- безопасность — продукт не вызывает резистентности у микроорганизмов и безопасен для животных и человека;
- положительное влияние на продуктивность — улучшение конверсии корма, увеличение среднесуточного привеса, снижение смертности;
- поддержка микробиома — антимикробные пептиды регулируют баланс микробиома кишечника, способствуя росту полезной микрофлоры.

Компания «КормоРесурс» приглашает к сотрудничеству и предлагает передовые решения для защиты здоровья животных с использованием инновационных технологий и научных достижений. ■