

# ВИТАГЕНЫ, ИЛИ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МОДУЛЯЦИИ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ПТИЦЫ

**П. СУРАЙ**, НИЦ Витагенов и здоровья, **А. СУРАЙ**, Исследовательский центр здорового питания, Великобритания  
**В. ФИСИНИН**, ФНЦ «ВНИТИП», Россия

Развитие современного птицеводства во многом связано с успехами генетиков и селекционеров, которые создали высокопродуктивные кроссы мясной и яичной птицы. Однако полностью реализовать их генетический потенциал невозможно без оптимального кормления и высокоэффективной защиты от неблагоприятных факторов внешней среды. С увеличением продуктивности птицы (прирост живой массы у цыплят-бройлеров и яйценоскость у кур-несушек) возрастает ее чувствительность к стрессам. В этой связи изучение молекулярных механизмов стрессоустойчивости и разработка комплексных мер (методов) по ее повышению становятся особенно актуальными.

## Основные типы стрессов в современном птицеводстве

При промышленном производстве мяса птицы и яиц невозможно избежать различных стрессов. Создание идеальных условий содержания и кормления птицы, а также обеспечение ее биологической защитой — трудные задачи, как с технической, так и с экономической точки зрения, в силу несовершенства используемого оборудования и ограниченного выбора кормовых средств. Например, в условиях жаркого лета выдержать оптимальную для птицы температуру технически сложно, к тому же затраты на ее поддержание иногда превышают потенциальную прибыль. Вот почему птицеводы часто соглашались с тем, что в течение определенного периода времени птица находится в неоптимальных температурных условиях и испытывает тепловой стресс. Подобные трудности возникают и с вакцинацией: несмотря на необходимость профилактики заболеваний, она является существенным стрессовым фактором.

В птицеводстве стрессы можно разделить на пять основных видов.

*Физиологические стрессы* обусловлены высокими скоростью роста и яйценоскостью. У современных бройлеров среднесуточный прирост живой массы может достигать 70 г и более, что выходит за пределы их физиологических возможностей, и, естественно, все системы организма испытывают максимальную нагрузку. У кур-несушек высокая яйценоскость сопровождается сильным давлением на репродуктивную систему и печень. В таких условиях отклонения от оптимальных условий кормления, содержания или биозащиты приводят к значительным потерям продуктивности. Для сравнения: у кур-несушек, которые использовались в птицеводческих хозяйствах 40–50 лет назад, яйценоскость была намного ниже по сравнению с современными кроссами, а у бройлеров среднесуточный прирост был на уровне 30–40 г. Однако и мясная и яичная птица была более устойчивой к неполноценным рационам питания и неоптимальным условиям содержания.

*Кормовые стрессы* возникают из-за присутствия в кормах микотоксинов и окисленных жиров, из-за дисбаланса витаминов, минеральных веществ и незаменимых аминокислот. Современные технологии защиты от микотоксинов все еще далеки от совершенства, а применение в кормлении птицы побочных продуктов различных сельскохозяйственных производств неизбежно ведет к появлению окисленных жиров и других антипитательных веществ в рационе.

*Технологические стрессы* птица испытывает при поломке оборудования, нарушении систем вентиляции или освещения, при других неисправностях. И чем технически сложнее становится оборудование, тем выше риск поломок. Кроме того, к технологическому стрессу приводят прореживание при выращивании бройлеров или взвешивание и бонитировка при выращивании ремонтного молодняка птицы.

*Средовые стрессы* (отклонение от оптимальной температуры и влажности, избыток аммиака в помещении) часто трудно избежать по экономическим соображениям.

*Внутренние / биологические стрессы* вызывают бактериальные и вирусные инфекции, дисбактериоз кишечника и др. К ним, как и к технологическим стрессам, можно отнести вакцинацию.

### Молекулярные механизмы развития стрессов у птицы

Исследования последнего десятилетия доказали, что при стрессе у птицы происходят изменения почти во всех системах организма (гормональной, нервной, сердечно-сосудистой, мышечной, репродуктивной и др.). На молекулярном уровне любой вид стресса из пяти приводит к избыточному образованию свободных радикалов (активированные молекулы кислорода), которые провоцируют процесс окисления, вызывая повреждение ДНК в здоровых клетках белков, а также липидов и нуклеиновых кислот. В течение многих лет исследования ученых были направлены на использование различных природных и синтетических антиоксидантов (витамины Е и С, каротиноиды, флавоноиды и др.) в кормлении птицы с целью снижения образования свободных радикалов и предупреждения нарушения биологических молекул в условиях стресса. Несмотря на определенные успехи при применении данного подхода, решить проблему защиты от стрессов кормовым путем пока не удалось.

### Свободные радикалы как сигнальные молекулы

Сегодня в научной литературе можно найти все больше данных, свидетельствующих о том, что свободные радикалы не только действуют как молекулы-убийцы, но и одновременно участвуют в регуляции важных функций организма в качестве сигнальных молекул. Этому вопросу посвящен раздел науки «Редокс-биология». Оказалось, что редокс-потенциал клетки во многом зависит от баланса антиоксидантов и прооксидантов, контролирует экспрессию множества генов и активирует факторы транскрипции. При этом глутатионовая и тиоредоксиновая части антиоксидантной системы организма играют решающую роль. Например, сульфгидрильные группы в белках определяют их третичную и четвертичную структуры, ферментативную активность и другие функции.

Активность иммунных клеток, включая лимфоциты, зависит от редокс-баланса. В целом адаптация организма/тканей/клеток к стрессу регулируется сигнальными молекулами, часть из которых свободные радикалы или продукты их метаболизма. Так, перекись водорода ( $H_2O_2$ ) рассматривается в качестве основной сигнальной молекулы.

### Адаптация организма к стрессам на молекулярном уровне. Факторы транскрипции

На молекулярном уровне адаптация к стрессам происходит через активацию ряда факторов транскрипции

и регулируется на уровне витагенов (гены, ответственные за адаптацию к стрессам). В организме в регуляции генной активности принимают участие различные факторы транскрипции, часть из них является редокс-чувствительными факторами, включая Nrf2 и NF-κB. Оба фактора синтезируются в клетке, в физиологических условиях они находятся в неактивной форме и связаны с белками-репрессорами. При стрессе структура последних изменяется и факторы транскрипции освобождаются от их «пут», переносятся в ядро клетки и связываются с определенными участками ДНК, активируя соответствующие гены. С одной стороны, Nrf2 отвечает за активацию более 200 генов, которые кодируют синтез различных защитных молекул. С другой стороны, NF-κB также регулирует активацию множества генов и синтез значительного количества молекул, многие из которых обладают про-воспалительными свойствами. Таким образом, активация данного фактора транскрипции в большинстве случаев определяет воспалительные реакции в организме. Факторы транскрипции взаимодействуют друг с другом. Как правило, на ранних стадиях развития окислительного стресса активируется Nrf2, а при его усилении — NF-κB. Следует отметить, что система активации данных факторов транскрипции имеет механизм саморегуляции. Как только антиоксидантная система организма справится со стрессом и редокс-баланс клетки восстановится, белки-репрессоры снова связываются с данными факторами транскрипции, инактивируя их с последующей деградацией в протеосомах.

### Концепция витагенов

Рассматривая систему адаптации клетки к стрессу, невозможно обойти стороной витагены. Их концепция была разработана итальянскими учеными во главе с профессором Calabrese (2004, 2008) применительно к медицинским исследованиям, посвященным поддержанию здоровья человека. Авторы продемонстрировали, что регуляция активности витагенов — важнейший подход в борьбе с заболеваниями человека и их предотвращении, что связано с окислительным стрессом, включая нейродегенеративные, дерматологические, воспалительные и другие процессы. Более 10 лет назад концепция витагенов была успешно адаптирована в птицеводстве (Сурай, 2011; Сурай и Бородой, 2010; Фисинин и Сурай, 2011, 2012).

Система витагенов включает редокс-чувствительные гены, ответственные за синтез защитных молекул: супероксиддисмутазы (SOD1, SOD2, SOD3), главного антиоксидантного фермента первой линии защиты клетки от окислительного стресса; белков теплового шока (HSP70, HO-1), отвечающих за поддержание нативной структуры белка в условиях стресса; глутатионовой системы (глу-

татион/глутатионредуктаза/глутатионпероксидаза/глутаредоксин); тиоредоксиновой системы (тиоредоксин/тиоредоксинредуктаза/пероксиредоксин/сульфи-редоксин); системы сиртуиновых белков (SIRT1—SIRT7). Активация витагенов и синтез данных защитных молекул в организме птицы в условиях стресса — важный молекулярный механизм антистрессовой защиты.

### Модуляция витагенов

Наши исследования концепции витагенов в птицеводстве стали «первой ласточкой» в этом направлении и изначально были приняты птицеводами с некоторой долей скептицизма. Однако результаты многочисленных опытов, как в лабораторных условиях, так и в условиях птицефабрик, подтвердили справедливость наших выводов о том, что определенные нутриенты способны модулировать витагены в организме, тем самым повышая стрессоустойчивость птицы.

Наиболее эффективным способом доставки витаген-модулирующих нутриентов в организм была выбрана система поения, а не кормления. Такое решение оказалось правильным, поскольку при стрессе снижается потребление корма. Использование системы активации витагенов в бройлерном производстве демонстрирует следующий пример. Ветеринарный врач и зоотехник при осмотре птицы, посаженной на выращивание пять дней назад (30 тыс. голов), обнаружили, что она была «сонная», это выражалось в малой подвижности и неохотном поедании корма. Специалистам необходимо было быстро принять меры по спасению ситуации, в противном случае можно ожидать увеличения падежа и снижения скорости роста птицы. Но сначала должны поставить диагноз, то есть провести ряд анализов, на что потребуются от нескольких часов до нескольких суток. Это тот самый случай, когда, используя медикатор, можно выпоить с водой (уже через 30–60 мин после обнаружения нарушений в ее поведении) витаген-регулирующую смесь нутриентов для поддержания птицы и чтобы «выиграть время» для постановки правильного диагноза и принятия дальнейших решений. Если данная ситуация не была связана с серьезными проблемами (болезнью, токсикозом и т.д.), то, вероятно, уже на следующий день птица восстановится. В случае тяжелого заболевания удастся, по крайней мере, предотвратить падеж и другие серьезные последствия в течение следующих суток.

Недоверие к витагенам все же было преодолено после того, как был сделан доклад об эффективности витагенов на Всемирном конгрессе по птицеводству в Пекине в 2016 г. (Surai и Fisinin, 2016), а также опубликованы в том же году три научные статьи в журнале *World's Poultry Science Journal* и две монографии на русском (Сурай и соавт., 2018) и английском языках (Surai, 2020).

### Использование витаген-регулирующих добавок в промышленном птицеводстве

По прошествии почти 15 лет после появления концепции витагенов в птицеводстве можно подвести некоторые промежуточные итоги и попытаться заглянуть в будущее. Примером успешного применения стал препарат Меджик Антистресс Микс/PerforMax, представляющий собой витаген-модулирующую смесь из 28 компонентов, который показал эффективность в птицеводческих хозяйствах как в условиях жаркого климата, так и в умеренных погодных условиях. Установлено, что активация витагенов позволяет улучшить однородность поголовья ремонтного молодняка птицы и в дальнейшем яйценоскость после перевода его в родительское стадо. Поддержание качества скорлупы у промышленных кур-несушек после 60–70-недельного возраста также является веским аргументом для использования данного подхода в яичном птицеводстве. Применение витаген-регулирующей добавки способствует улучшению здоровья кишечника, микробиоты и, соответственно, конверсии корма; повышает эффективность вакцинации; защищает сельскохозяйственную птицу от воздействия микотоксинов и теплового стресса.

Наши недавние исследования в Великобритании показали, что использование при выращивании бройлеров витаген-регулирующего препарата PerforMax через воду в стандартной дозе (7–8 кг на 10 тыс. голов за цикл) позволяет достигнуть нормативной живой массы для кросса Росс 308 (в среднем 2150 г в возрасте 33,4 дней) даже вопреки плохому старту (160 г в 7-дневном возрасте) из-за проблем с внешними факторами, а также опередить современные нормативные показатели кросса при стандартном старте птицы (2790 г в 38 дней). При этом Европейский индекс эффективности в обоих случаях превышал 460 ед.

### Заключение

Новая концепция витагенов позволила по-новому взглянуть на проблему борьбы со стрессами и предложила пути повышения резистентности птицы к стрессам за счет модуляции конкретных витагенов, ответственных за адаптацию к стрессам. Организм более эффективно использует свои «скрытые» резервы и тем самым более успешно противостоит отрицательному воздействию избыточного образования свободных радикалов, приводящих к окислительному стрессу. В дальнейшем можно ожидать исследования в области эпигенетического воздействия витагенов и их взаимодействия с микробиотой, что откроет новые возможности для оптимизации здоровья и продуктивности сельскохозяйственной птицы. ■

*Перечень литературы предоставляется по запросу.*