



КОНФЕРЕНЦИЯ

«Современные научные разработки и передовые технологии для промышленного птицеводства»

# ВИТАГЕНЫ В ПТИЦЕВОДСТВЕ: ОТ БОРЬБЫ СО СТРЕССАМИ К ЗДОРОВОЙ СКОРЛУПНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И ПЕЧЕНИ

П.Ф. Сурай<sup>1-3</sup>, И.И. Кочиш<sup>2</sup> и В.И. Фисинин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Университет Святого Иштвана, Венгрия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО МГАВМиБ – Московская Ветеринарная Академия имени К.И. Скрябина, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Тракийский университет, Стара Загора, Болгария;

<sup>4</sup> ФНЦ Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства, РАН, Сергиев Посад, Россия



# **Витагены в птицеводстве: от борьбы со стрессами к здоровой скорлупной железе и печени**

**П.Ф. Сурай<sup>1-3</sup>, И.И. Кочиш<sup>2</sup> и В.И. Фисинин<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Университет Святого Иштвана, Венгрия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО МГАВМиБ – Московская Ветеринарная Академия имени К.И. Скрябина, Москва, Россия; <sup>3</sup>Тракийский университет, Стара Загора, Болгария; <sup>4</sup>ФНЦ Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства, РАН, Сергиев Посад, Россия

## **Введение**

Современное птицеводство развиваться быстрыми темпами и успехи генетиков, селекционеров и специалистов по кормлению превзошли даже самые смелые ожидания прошлых лет. Например, сегодня при выращивании бройлеров для достижения товарной массы убоя затрачивается в три раза меньше корма, чем при выращивании цыплят в 1950х (Havenstein et al. 2003). При этом среднесуточный привес составляет 70 граммов при конверсии корма ниже 1.6. При таких высоких темпах развития птицеводства вопросы поддержания здоровья птицы выходят на первое место. Например, убрав кормовые антибиотики птицеводы столкнулись с громадной проблемой связанной с поддержанием здоровья кишечника и предотвращением энтеритов. С другой стороны, иммуносупрессия и слабый иммунитет в целом, является одним из важнейших факторов, связанных с распространением птичьего гриппа и других заболеваний. В яичном птицеводстве вопросы качества скорлупы выходят на первое место, также как и поддержание здоровья печени, органа, где синтезируются липидные компоненты желтка. Следует иметь ввиду, что современное птицеводство постоянно сталкивается со стрессами, которых невозможно избежать, и изучение молекулярных механизмов развития стрессов и поиски путей снижения их отрицательного действия на птицу приобретают особую актуальность (Surai and Fisinin, 2016a; 2016b).

## **Стрессы и концепция витагенов**

Исследованиями последних двух десятилетий убедительно доказано, что большинство стрессов птицы, независимо от источника стресса, связаны с дисбалансом образования и детоксикации свободных радикалов (Surai, 2015a; 2015b; 2015c; 2015d; 2016). Таким образом, на молекулярном уровне окислительный стресс расмаривается в качестве ключевого звена отрицательных последствий кормовых, средовых, технологических и биологических/ внутренних стрессов в современном птицеводстве. При этом было доказано, что адаптация к стрессам осуществляется на уровне генов и такие гены получили название витагенов. Концепция витагенов была разработана итальянскими исследователями (Calabrese et al., 2007) в медицинской практике применительно к поддержанию здоровья человека, долголетия и борьбы с различными заболеваниями. В частности к витагенам были отнесены гены, ответственные за синтез защитных молекул в организме человека, включая белки теплового шока, антиоксидантные ферменты и белки-сиртуины, ответственные за включение-выключение различных генов. Наши исследования за последние десять лет позволили успешно перенести концепцию витагенов из медицины в птицеводство (Фисинин и Сурай, 2011a; 2011b; Сурай и Фисинин, 2012; Surai and Fisinin, 2016c; 2016d; 2016e). Практические аспекты использования данной концепции для эффективной борьбы со стрессами были рассмотрены применительно к

выращиванию бройлеров (Величко и др., 2013; Григорьева и др., 2017), инкубации яиц и вылуплению молодняка (Сурай и Фисинин, 2013), при посадке птицы (Фисинин и Сурай, 2012a; 2012b; Surai and Fisinin, 2015), для поддержания иммунитета (Фисинин и Сурай, 2011c; Сурай и Фотина, 2012; Фисинин и Сурай, 2013a; 2013b), для борьбы с Т-2 токсином (Фисинин и Сурай, 2012c; 2012d), vomитоксином (Фисинин и Сурай, 2012e; 2012f) и охратоксином (Фисинин и Сурай, 2012g; 2012h). При этом основные результаты использования данной концепции в птицеводстве были детально обобщены (Shatskikh et al., 2015; Шпцких и др., 2016). Данная концепция нашла свое применение также и в свиноводстве (Сурай и Мельничук, 2012; Гапонов и др., 2012) и привела к разработке новых подходов в матринском программировании в птицеводстве (Фисинин и др., 2016).

Таким образом, было доказано, что адаптация к стрессам у сельскохозяйственных животных и птиц осуществляется на уровне генов и активация витагенов приводит к более полному использованию собственных ресурсов организма для восстановления гомеостаза. При этом синтез вышеупомянутых защитных молекул позволяет восстановить нарушенный редокс-баланс в клетке и существенно снизить отрицательные последствия стрессов. Следовательно, активация витагенов способствует улучшению адаптационных способностей сельскохозяйственных животных и птиц к различным стрессам. Далее, была установлена решающая роль двух факторов транскрипции Nrf2 и NF-κB в активации важных генов, которые или повышают антиоксидантную защиту (Nrf2) или способствуют развитию воспаления (NF-κB; Surai, 2015d)

### **Нарушения в формировании яйца**

Формирование яйца — сложный, точно регулируемый процесс, и многие стресс-факторы внешней среды могут приводить к его нарушениям. У большинства видов птицы яичная скорлупа составляет примерно 10–11% массы яйца. Основная часть кальцифицированной зоны (примерно 95% массы) состоит из кальцита - наиболее стабильной полиморфной формы карбоната кальция. Скорлупа обычно содержит примерно 5,5 г карбоната кальция (из которых 2,2 г - чистый кальций), 0,3% фосфора, 0,3% магния, следовые количества натрия, калия, цинка, марганца, железа и меди. При этом концентрация кальция в скорлупе определена генетически, поэтому у яйца большого размера она, как правило, истончена и легче бьется (Величко и др., 2010a; 2010b). Примерно 3,5% остальных веществ приходится на долю органического матрикса, состоящего главным образом из фибриллярных протеинов с дисульфидными поперечными связями, коллагеном типа I, V и X в мембране яичной скорлупы и протеогликанов и гликопротеинов в ее кальцифицированных слоях. Эти белки, хотя их количество незначительно, — важные компоненты, определяющие структуру скорлупы. Они должны быть точно включены в определенные места для того, чтобы обеспечить ее оптимальные характеристики. Таким образом, протеины обеспечивают структурную целостность и устойчивость скорлупы к внешним воздействиям. В условиях стресса секреторная активность многих клеток яйцевода нарушается, изменяется кислотность среды в некоторых его отделах, что в конечном счете приводит к отклонениям в формировании скорлупы. Потери мировой яичной индустрии из-за ее дефектов составляют около 6 млн. долл. в год (Сурай и Фотина, 2010).

### **Физиология формирования скорлупы**

Кальцификация скорлупы - результат преципитации (выпадения в осадок) кальция на подскорлупную мембрану в процессе нахождения яйца в скорлупной железе. Это пример одного из наиболее быстрых процессов минерализации в природе с очень строгим

контролем последовательности его стадий. При продвижении желтка по яйцеводу он сначала «одевается» в белок в белковом отделе, потом в перешейке образуются скорлупные мембраны. Органические агрегаты, известные как сосочковые утолщения, накапливаются на поверхности внешней скорлупной мембраны, где происходит процесс нуклеации (зарождение кристаллов) карбоната кальция. На следующем этапе формирования скорлупы (примерно через 4,5-5 часов после овуляции) яйцо оказывается в скорлупном отделе и приобретает свою овальную форму за счет набухания белка. В него поступает жидкость, и яйцо вырастает до окончательного размера. При этом происходит кристаллизация кальцита во внеклеточной маточной жидкости, содержащей пересыщенный раствор ионизированного кальция и бикарбонат в концентрациях, превышающих растворимость кальцита, одновременно с другими молекулами в составе органического матрикса (Величко и др. , 2010a; 2010b).

Яйцо вращается в процессе линейного накопления карбоната кальция (у кур - примерно 0,33 г/ч), когда последовательно образуются сосочковый и губчатый слои. Примерно за 1,5 часа до снесения яйца минерализация прекращается, и на поверхности скорлупы начинает формироваться органическая кутикула. Интересно, что минерализация заканчивается в пересыщенном растворе кальцита, вероятно, за счет какого-то (до сих пор не выявленного) компонента или вещества в жидкости, находящейся в скорлупной железе. Несмотря на то, что скорлупа состоит из шести слоев, с точки зрения формирования она представляет собой единую структуру. Считается, что высокая степень контроля размера, формы и ориентации кристаллов кальцита в яичной скорлупе и ее исключительные механические свойства (она выдерживает до 30 Н нагрузки при толщине 0,33 мм) - результат конкуренции кристаллов, принадлежащих к одному и тому же или прилегающему центру нуклеации. Другой важный момент - контроль морфологии кристаллов за счет компонентов органического матрикса, взаимодействующих с карбонатом кальция (Величко и др. , 2010a; 2010b).

### **Витамин D, органический матрикс и прочность скорлупы**

При рассмотрении механизмов повреждения скорлупы в результате физического воздействия особого внимания заслуживает вопрос упругой деформации. Дело в том, что скорлупа — это, в сущности, биокерамика. Обычная керамика достаточно прочная, но не обладает гибкостью и легко трескается и бьется. Сочетание неорганических кристаллов, размещенных под определенными углами, и органических молекул белков и гликанов делает скорлупу не только крепкой, но и эластичной. То есть при ударе она может прогибаться, не трескаясь. Это свойство и называется упругой деформацией, и обеспечивает его, главным образом, органический матрикс скорлупы. С одной стороны, он представляет собой подложку на скорлупной мембране, определяющую положение и размеры кристаллов. С другой стороны, это своеобразный органический клей, скрепляющий кристаллы и обладающий некоторой пластичностью. Следует подчеркнуть, что физические свойства скорлупы, включая прочность и особенно упругую деформацию зависят не только и столько от количества кальция и даже не от количества кристаллоов кальцита, а во многом определяются положением самых кристаллов внутри скорлупы и их «склеиванием» органическим матриксом. Как оитмечено выше это самое положение и опредляется органическим матриксом (Величко и др. , 2010a; 2010b).

Сегодняшняя задача ученых - изучить механизмы синтеза элементов органического матрикса, выяснить причины нарушений этого процесса, приводящие к дефектам скорлупы и снижению ее качества. Исследования последних лет доказали, что прочность и толщина скорлупы, главным образом, зависят от баланса кальция, фосфора и витамина D, а упругая деформация обеспечивается органическим матриксом. Следует особо

подчеркнуть, что эффективность использования кальция из корма для образования скорлупы напрямую зависит от синтеза кальций-связывающего белка, который, в свою очередь синтезируется под контролем гормональной формы витамина D<sub>3</sub>, 1,25-дигидрокси холекальциферола. Таким образом, витамин D поступивший с кормом сначала гидроксилируется в печени с образованием 25-гидрокси D<sub>3</sub> и далее поступает в почки, где и образуется наиболее активная форма витамина D<sub>3</sub>. Проблема заключается в том, что с возрастом активность образования гормональной формы витамина D<sub>3</sub> падает и это приводит к снижению синтеза кальций-связывающего белка, усвоения кальция с корма и ухудшению качества скорлупы (Soares et al., 1976) и проблемам с костяком птицы (Stevens et al., 1984). Таким образом использование гормональной формы витамина D<sub>3</sub> в кормлении товарных кур-несушек и кур родительского стада заслуживает дополнительного внимания.

Учитывая, что цинк и марганец - кофакторы многих ферментных систем, участвующих в регуляции синтеза компонентов органического матрикса скорлупы (Величко и др., 2010а; 2010b; Surai, 2005) особое внимание следует обратить на баланс этих элементов в рационе кур-несушек, особенно во второй фазе яйценоскости. В начале периода продуктивности их запасов в организме достаточно и система утилизации работает эффективно, обеспечивая синтез компонентов органического матрикса и высокую упругую деформацию скорлупы. На более поздних стадиях яйцекладки птица часто ощущает дефицит указанных элементов, что приводит к нарушению образования органического матрикса и снижению качества скорлупы. Данный процесс осложняется тем, что во второй половине продуктивного периода в скорлупной железе наблюдаются различные морфологические и функциональные изменения, приводящие к снижению эффективности синтеза элементов органического матрикса или же их включения в скорлупу. Таким образом, дополнительное введение данных микроэлементов с кормом или водой может оказать положительное влияние на образование органического матрикса скорлупы (Величко и др., 2010а; 2010b). Следует также подчеркнуть важность высокого качества скорлупы для инкубационных яиц, так как развивающиеся эмбрионы используют скорлупу в качестве источников минералов для образования кости.

### **Здоровье скорлупной железы- основа высокой яйценоскости и качества яиц**

Известно, что формирование скорлупы в скорлупной отделе яйцевода занимает более 80% всего времени, затраченного на образование яйца. При этом, до тех пор пока предыдущее яйцо не снесено, новый фолликул не включается в процесс яйцеобразования (Yoshimura and Barua, 2017).. Таким образом, здоровье скорлупной железы определяет не только качество скорлупы, но и яйценоскость. Например, если яйцо по каким-то причинам задержится в скорлупном отделе скажем на 10%, то автоматически снижается яйценоскость на 8%. Учитывая длительное пребывание яйца в скорлупном отделе, различные стрессы могут привести к тому, что не полностью кальцифицированная скорлупа может лопнуть и в дальнейшем она срастется. При этом увеличится время на формирование скорлупы и такое яйцо со сросшейся скорлупой будет не кондиционным. Кроме того, например, воспаление в скорлупной железе, вызванное как механическими повреждениями, так и окислительным стрессом, может привести к снижению качества скорлупы, так же как и задержать яйцо в скорлупном отделе.

Исследования последних лет показали, что важнейшим элементом, поддерживающим здоровье скорлупной железы является аминокислота таурин. Это единственная аминокислота которая не участвует в синтезе белка и выполняет самостоятельные функции, включая антиоксидантную защиту, противовоспалительные свойства и ряд других (Hustable, 1992). Возобновленный интерес к данной аминокислоте

проявился недавно после того, как из рационов птиц убрали или существенно снизили процент ввода кормов животного происхождения. Действительно, таурин синтезируется в организме птиц, но примерно 75-80% поступает с кормом и главным его источником для птицы являются корма животного происхождения. Таким образом, при исключении из рациона кормов животного происхождения образовался искусственный дефицит этой аминокислоты. К тому же, с возрастом процессы синтеза таурина в организме замедляются. Таким образом, результаты многочисленных исследований показали, что включение таурина в рацион птиц оказывает положительное действие на скорлупную железу, снижая/предупреждая, например, процессы воспаления через снижение активности фактора транскрипции NF-κB (Ma et al., 2014). Это способствует как улучшению качества скорлупы (Wang et al., 2010) так и повышению яйценоскости (Wang et al., 2010; Dai et al., 2015). Интересной находкой японских авторов являются данные о том, что таурин способен снижать массу яиц (Yamazaki and Takemasa, 1998) что можно использовать во второй половине продуктивного периода кур родительского стада, когда избыточная масса яиц снижает как качество скорлупы, так и их инкубационные качества. Иммуномодулирующие свойства таурина у птиц (Wang et al., 2009) являются дополнительным важнейшим фактором, свидетельствующим о необходимости физиологического баланса таурина в организме сельскохозяйственных птиц. В целом, таурин и витамин D<sub>3</sub> способны регулировать витагены (Surai et al., 2017) и это является еще одним фактором свидетельствующим о важной роли баланса вышеуказанных нутриентов в рационах птицы.

Таким образом, эффективное использование в рационе кур-несушек и кур родительского стада таурина, гормональной формы витамина D<sub>3</sub> и таких минералов, как марганец и цинк, потенциально может помочь решить проблему качества скорлупы во второй половине продуктивного периода и повысить яйценоскость птиц. Это позволит также справиться с проблемами внутренней насечки инкубационных яиц, которая во многом зависит от состояния целостности скорлупной железы. При этом подавление фактора транскрипции NF-κB, ответственного за синтез цитокинов, стимулирующих воспаление, с помощью таурина является перспективным направлением в области фармакологических приемов повышения качества скорлупы в яичном птицеводстве.

### **Здоровье печени- основа высокой продуктивности сельскохозяйственных птиц**

Еще одной важнейшей проблемой современного птицеводства, где могут помочь витагены, является здоровье печени. Известно, что в печени синтезируются все липидные компоненты яйца. В период пика яйценоскости печень работает на пределе своих физиологических возможностей и ее состояние (здоровье) определяет как яйценоскость, так и качество инкубационных яиц. Кроме того, этот орган играет ключевую роль в детоксикации чужеродных соединений, включая микотоксины, что связано с образованием свободных радикалов и окислительным стрессом. Таким образом, в условиях промышленного птицеводства при избыточной нагрузке на печень, в клинической практике нарушения функции печени диагностируются достаточно часто (Butler, 1976; Squires and Leeson, 1988; Hansen and Walzem, 1993; Yousefi et al., 2005).

В настоящее время различные нутриенты, обладающие гепатопротекторными свойствами широко используются в качестве превентивных мер, способствующих поддержанию структурной целостности и функциональной активности печени в стресс-условиях промышленного производства яиц и мяса птицы. При этом, карнитин получил наибольшее внимание (Adabi et al., 2011). Интересно отметить что аналогично таурину, основным источником карнитина в кормах для птицы являются кормовые ингредиенты животного происхождения и соответственно дефицит карнитина в рационе птиц так же

вызван искусственно в силу изменения состава рационов (Surai, 2005b). Наши исследования антиоксидантных свойств карнитина убедительно показали, что он является антиоксидантом нового поколения (Surai, 2015c) регулирующим как факторы транскрипции так и витагены (Surai, 2005d). При этом гепатопротекторные свойства карнитина, чаще всего, проявляются более выражено в смеси с другими нутриентами, защищающими печень по другим механизмам (Surai et al., 2017). Одним из таких нутриентов является силимарин, вещество, которое более двух тысяч лет используется для профилактики и лечения болезней печени человека (Surai, 2015e). В частности антиоксидантные и противовоспалительные свойства силимарина являются основой его использования в качестве гепатопротектора в птицеводстве (Saeed et al., 2017) и комбинаций силимарина с карнитном оказывала более выраженные гепатопротекторные свойства, чем каждый нутриент по отдельности (Liu et al., 2009; Mousa and Osman, 2016).

Как упоминалось выше, печень играет решающую роль в детоксикации чужеродных соединений, называемых ксенобиотиками. При этом происходит инактивация и успешное удаление токсических веществ и их метаболитов. Метаболические реакции детоксикации можно разделить на две фазы, которые катализируются ферментами первой и второй фазы детоксикации. В процессе первой фазы детоксикации повышается полярность ксенобиотиков путем встраивания новых функциональных групп в молекулы токсикантов, в то время как в процессе фазы II детоксикации происходит конъюгация токсичных метаболитов с эндогенными гидрофильными молекулами, что приводит к повышению полярности и они становятся водорастворимыми. Третья фаза детоксикации связана с процессами транспорта, осуществляемыми с помощью трансмембранных транспортных белков. Данные процессы связаны с нарушениями структуры печени, вызванными избыточным образованием свободных радикалов и окислительным стрессом. При этом наблюдается дисфункция митохондрий со значительным усилением утечки электронов с электронной цепи митохондрий и существенным увеличением образования свободных радикалов (Bak et al., 2011).

### **Микробиота, витагены и иммунитет**

Кишечник птиц содержит плотную, разнообразную и динамическую экосистему, играющую важную роль в поддержании здоровья кишечника и здоровья всего организма. Микробиота является собой разнообразную популяцию микроорганизмов в конкретных условиях среды, в то время как микробиом определяется как генетическая или экологическая емкость микробиоты. Исследования микробиоты в медицинской практике несколько опережают то, что сделано в птицеводстве. Например, микробиота кишечника человека включает от 500 до 1000 видов бактерий с общим количеством бактерий, достигающим  $10^{14}$  (100 триллионов) и содержащими больше в 100 раз генов, чем человеческий геном (DuPont and DuPont, 2011) и по количеству, микроорганизмов в кишечнике в 10 раз больше чем всех клеток в человеческом организме (Conlon and Bird, 2014). В дополнение к бактериям, микробиота кишечника также включает вирусы и грибки. Интересно, что в кишечнике человека более 90% всех бактерий относятся к двум основным филумам *Bacteroidetes* and *Firmicutes*.

Активация витагенов в кишечнике зависит как от энтероцитов, так и от микробиоты. Взаимодействие микробиоты с организмом хозяина происходит на различных уровнях. Во первых, это осуществляется через специфические микробиальные компоненты (липополисахариды, липотейхоевые кислоты, флагеллин), метаболиты (бутираты и пропионаты), токсины (токсин А из *Clostridium difficile*, энтеротоксин В, являющийся суперантигеном, из *Staphylococcus aureus*) и другие растворимые вещества

(т.е пептиды). Все эти вещества распознаются специфическими рецепторами (т.е. толл-подобными рецепторами- TLR) или же переносятся в кишечные эпителиальные клетки специфическими транспортерами (например, пептид-транспортер PepT1). При этом задействованы внутриклеточные сигнальные системы, включая различные киназы (например, p38 MAPK). Следует иметь ввиду, что вещества-индукторы витагенов (HSP70) действуют в очень низких (нанограммы) концентрациях и вызывают адаптивный ответ очень быстро (в течение нескольких часов). Анаэробные бактерии (т.е. *Bacteroides fragilis*) играют важную роль в индукции HSP70. К тому же, различные грам-отрицательные бактерии (т.е. *E. coli*) и грам-положительные бактерии (*Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus paracasei*, *L. plantarum*, *L. Johnsonii*) также вызывают индукцию HSP70 в кишечном эпителии *in vitro* и *in vivo*. Интересно отметить, что ряд антибиотиков, например, метронидазол, способны снижать уровень HSP70 и повышать чувствительность к микробным токсинам (Lalles, 2016). В целом, нормальная микрофлора кишечника положительно сказывается на поддержании редокс-баланса кишечника, в то время как патогены приводят к нарушению данного баланса, вызывая окислительный стресс с последующим нарушением целостности кишечника, проявляющемся в энтеритах. Несмотря на несомненные успехи в изучении микробиоты слепых отростков птицы в последние годы, исследования показали, что большинство 16S rRNA последовательностей в содержимом слепых отростков птиц принадлежит к пока еще не идентифицированным видам бактерий (Roto et al., 2015). Таким образом, исследования в этой области находятся лишь на начальной стадии, но их результаты обещают сделать прорыв в современном птицеводстве.

Важнейшим связующим звеном между антиоксидантами и микробиотой в кишечнике является иммунная система, в частности, иммунная система кишечника птиц, детали функционирования которой и молекулярные механизмы ее регуляции были недавно описаны в нашем обзоре (Фисини и Сурай, 2013). С одной стороны, редокс баланс в кишечнике является определяющим фактором созревания и сигнализации/коммуникации между различными типами иммунных клеток. С другой стороны микробиота кишечника является своеобразным «тренером», обучающим иммунитет кишечника эффективно функционировать и различать «свой-чужой». Особую роль играют функции микробиоты снижать образование про-воспалительных цитокинов, через ингибирование вышеупомянутого фактора транскрипции NF-κB. Одновременно с этим идет стимулирование активности другого фактора транскрипции Nrf2, ответственного за антиоксидантную систему и восстановление эффективной сигнализации в клетках, включая иммунные клетки. Это дает возможность более эффективного действия иммунных механизмов защиты организма птиц в условиях различных стрессов, включая микробные и вирусные инфекции. В этом задействованы как лимфоциты, так и фагоцитарные клетки. Следует иметь ввиду, что вышеупомянутые витагены играют решающую роль в данном адаптивном процессе.

### **Заключение**

Результаты исследований последних лет убедительно показали эффективность концепции витагенов в современном птицеводстве. Следующий этап исследований заключается в расшифровке молекулярных механизмов активации витагенов, в частности в скорлупной железе и печени с использованием различных нутриентов. При этом карнитин, таурин и силимарин заслуживают особого внимания. Их защитный эффект на скорлупу и здоровье печени кур доказано, однако молекулярные механизмы такого действия требуют дополнительных исследований. Роль микробиоты в активации витагенов в кишечнике птиц также остается не изученной.



*Исследования Сурая П.Ф и Кочиша И.И. проводятся при поддержке мегагранта Правительства Российской Федерации (контракт 14.W03.31.0013).*

### **Список литературы:**

- Величко О.А., Шабалдин С.В., Сурай П.Ф. (2013). Практические вопросы использования концепции витагенов в птицеводстве. *Птица и Птицепродукты* 4: 42-45.
- Величко О.А., Мельничук С.Д., Фотина Т.И., Сурай П.Ф. (2010а). Формирование яйца и качество скорлупы. *Животноводство России* 5: 23-24.
- Величко О.А., Мельничук С.Д., Фотина Т.И., Сурай П.Ф. (2010б). Формирование яйца и качество скорлупы. *Животноводство России* 6: 21-23.
- Григорьева, М. А., Величко, О. А., Шабалдин, С. В., Фисинин, В. И., Сурай, П. Ф. (2017). Регуляция активности витагенов как новая антистрессовая стратегия в птицеводстве: обоснования и производственный опыт. *Сельскохозяйственная Биология* 52: 716-730.
- Гапонов И.В., Фотина Т.И., Сурай П.Ф. (2012). Физиологические и технологические стрессы при отъеме поросят: защитный эффект антистрессового препарата. *Свиноводство Украины* 6: 6-9.
- Сурай П.Ф., Фотина Т.И. (2010). Качество скорлупы в яичном птицеводстве: что нового в мировой науке? *Корма и Факты* 4: 6-10.
- Сурай П.Ф., Мельничук С.Д. (2012). Механизмы защиты от стрессов в свиноводстве. От витаминов к витагенам. *Свиноводство Украины* 2: 10-15.
- Сурай П.Ф., Фисинин В.И. (2012). Современные методы борьбы со стрессами в птицеводстве: от антиоксидантов к витагенам. *Сельскохозяйственная Биология* 4: 3–13.
- Сурай П.Ф., Фисинин В.И. (2013). Природные антиоксиданты в эмбриогенезе кур и защита от стрессов в постнатальном развитии. *Сельскохозяйственная Биология* 2: 3–18.
- Фисинин В.И., Сурай П.Ф. (2011а). Эффективная защита от стрессов в птицеводстве: от витаминов к витагенам. *Птица и Птицепродукты* 5: 23–26.
- Фисинин В.И., Сурай П.Ф. (2011б). Эффективная защита от стрессов в птицеводстве: от витаминов к витагенам. *Птица и Птицепродукты* 6: 10–13.
- Фисинин В.И. и Сурай П.Ф. (2011с). Иммунитет в современном животноводстве и птицеводстве: новые открытия и перспективы. *Животноводство Сегодня* 9: 40-47.
- Фисинин В.И., Сурай П.Ф. (2012а). Первые дни жизни цыплят: от защиты от стрессов к эффективной адаптации. *Птицеводство* 2: 11–15.
- Фисинин В.И., Сурай П.Ф. (2012б). Раннее питание цыплят и развитие мышечной ткани. *Птицеводство* 3: 9-12.
- Фисинин В.И. и Сурай П.Ф. (2012с). Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая борьба (Т-2 токсин — метаболизм и токсичность). Ч. 1. *Птица и Птицепродукты* 3: 38-41.
- Фисинин В.И. и Сурай П.Ф. (2012d). Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая борьба (Т-2 токсин - механизмы токсичности и защита). Ч. 2. *Птица и Птицепродукты* 4: 36-39.
- Фисинин В.И. и Сурай П.Ф. (2012e). Свойства и токсичность дезоксиниваленола. Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая борьба. Ч. 1. *Животноводство России* 5: 11-14.
- Фисинин В.И. и Сурай П.Ф. (2012f). Свойства и токсичность дезоксиниваленола. Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая борьба. Ч. 2. *Животноводство России* 6: 3-5.
- Фисинин В.И. и Сурай П.Ф. (2012g). Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая борьба. Охратоксин А. Ч. 1. *Комбикорма* 3: 55-60.
- Фисинин В.И. и Сурай П.Ф. (2012h). Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая

- борьба. Охратоксин А. Ч. 2. *Комбикорма* 5: 59-60.
- Фисинин В.И., Сурай П.Ф. (2013а). Иммуитет в современном животноводстве и птицеводстве: от теории к практике иммуномодуляции. *Птицеводство* 5: 4–10.
- Фисинин В.В., Сурай П.Ф. (2013б). Иммуитет кишечника у птиц: факты и размышления. *Сельскохозяйственная Биология* 4: 3–25.
- Фисинин В.И., Шацких Е.В., Латыпова Е.Н., Сурай П.Ф. (2016). Материнский эффект в птицеводстве - от витаминов к витагенам и эпигенетике. *Птица и Птицеродукты* 1: 29-33.
- Шацких Е.В., Латыпова Е.Н., Несвет Е.Г и Кобурнеев И.В. (2016). Использование антистрессовых препаратов в яичном птицеводстве. Монография. Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, 201с.
- Adabi S. G., Cooper R. G., Ceylan N., Corduk, M. (2011). L-carnitine and its functional effects in poultry nutrition. *World's Poultry Science Journal* 67: 277-296.
- Bak M, Kicińska-Krogulska M, Czerniak P, Michowicz A, Krakowiak A. (2011). Toxic liver injuries-a current view on pathogenesis. Part II. *Med Pr.* 62: 203-210.
- Butler, E. J. (1976). Fatty liver diseases in the domestic fowl—A review. *Avian Pathology* 5: 1-14.
- Calabrese V., Guagliano E., Sapienza M., Panebianco M., Calafato S., Puleo E., Pennisi G., Mancuso C., Butterfield D.A., Stella A.G. (2007). Redox regulation of cellular stress response in aging and neurodegenerative disorders: role of vitagenes. *Neurochem. Res.* 32: 757-773.
- Conlon, M. A., & Bird, A. R. (2014). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* 7: 17-44.
- Dai B., Zhang Y.S., Ma Z.L., Zheng L.H., Li S.J., Dou X.H., Gong J.S., Miao J.F. (2015). Influence of dietary taurine and housing density on oviduct function in laying hens. *J Zhejiang Univ Sci B.* 16: 456-464.
- DuPont, A. W., & DuPont, H. L. (2011). The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 8: 523-531
- Hansen R. J., Walzem R. L. (1993). Avian fatty liver hemorrhagic syndrome: A comparative review. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine* 37: 451-468.
- Havenstein G.B., Ferket P.R., Qureshi M.A. (2003). Growth, livability, and feed conversion of 1957 versus 2001 broilers when fed representative 1957 and 2001 broiler diets. *Poultry Science* 82: 1500-1508.
- Huxtable R. J. (1992). Physiological actions of taurine. *Physiological Reviews* 72: 101-163.
- Lallès, J. P. (2016). Microbiota-host interplay at the gut epithelial level, health and nutrition. *Journal of Animal Science and Biotechnology* 7: 66.
- Liu Z., Shen H., Zhang J. (2009). Clinical effect of silymarin combined with levocarnitine on non-alcoholic fatty liver disease. *China Modern Medicine* 7: R575.
- Ma Z., Zhang J., Ma H., Dai B., Zheng L., Miao J., Zhang Y. (2014). The influence of dietary taurine and reduced housing density on hepatic functions in laying hens. *Poultry Science* 93: 1724-1736.
- Mousa M.A., Osman A.S. (2016). The implication of L-carnitine and silymarin supplementation on growth performance and some blood parameters of broilers. *Assiut Veterinary Medical Journal* 62: 132-138.
- Roto S. M., Rubinelli P. M., Ricke S. C. (2015). An introduction to the avian gut microbiota and the effects of yeast-based prebiotic-type compounds as potential feed additives. *Frontiers in Veterinary Science* 2: 28.
- Saeed M., Babazadeh D., Arif M., Arain M. A., Bhutto Z. A., Shar A. H., Chao, S. (2017). Silymarin: a potent hepatoprotective agent in poultry industry. *World's Poultry Science Journal* 73: 483-492.

- Shatskikh E, Latipova E., Fisinin V., Denev S., Surai P. (2015). Molecular mechanisms and new strategies to fight stresses in egg-producing birds. *Agricultural Science and Technology* 7: 3-10.
- Soares J.H. Jr., McLonghlin C.M., Swerdel M.R., Bossard E. (1976). Effect of hydroxy vitamin D metabolites on the mineralization of eggshell and bones, in: *Proceedings of the Maryland Nutrition Conference*, College Park, MD, pp. 85-92.
- Squires E. J., Leeson S. (1988). Aetiology of fatty liver syndrome in laying hens. *British Veterinary Journal* 144: 602-609.
- Stevens V.I., Blair R., Salmon R.E. (1984). Influence of maternal vitamin D3 carry-over on kidney 25-hydroxy vitamin D3-1-hydroxylase activity. *Poultry Science* 63: 765-774.
- Surai P.F. (2005). Minerals and antioxidants. In: *Redefining Mineral Nutrition* (Edited by LA Tucker and JA Taylor-Pickard) Nottingham University Press, Nottingham, pp. 147-177.
- Surai P.F. (2015a). Antioxidant Systems in Poultry Biology: Heat Shock Proteins. *Journal of Science* 5: 1188-1222.
- Surai P.F. (2015b). Antioxidant Action of Carnitine: Molecular Mechanisms and Practical Applications. *EC Veterinary Science* 2: 66-84.
- Surai P.F. (2015c). Carnitine Enigma: From Antioxidant Action to Vitagene Regulation. Part 1. Absorption, Metabolism and Antioxidant Activities" *J. Veter. Sci. Med.* 3, 2: 14.
- Surai P.F. (2015d). Carnitine Enigma: From Antioxidant Action to Vitagene Regulation. Part 2. Transcription Factors and Practical Applications. *J. Veter. Sci. Med.* 3, 2: 17.
- Surai, P. F. (2015e). Silymarin as a natural antioxidant: an overview of the current evidence and perspectives. *Antioxidants* 4: 204-247.
- Surai PF. (2016). Antioxidant Systems in Poultry Biology: Superoxide Dismutase. *Journal of Animal Nutrition* 1, 1: 8.
- Surai P.F., Fisinin V.I. (2015). Antioxidant-Prooxidant Balance in the Intestine: Applications in Chick Placement and Pig Weaning. *Journal of Veterinary Science and Medicine* 3, 1: 1-16.
- Surai P.F., Fisinin V.I. (2016a). Vitagenes in poultry production: Part 1. Technological and environmental stresses. *World's Poultry Science Journal* 72: 721-733.
- Surai P.F., Fisinin V.I. (2016b). Vitagenes in poultry production: Part 2. Nutritional and Internal stresses. *World's Poultry Science Journal* 72: 761-772.
- Surai P.F., Fisinin V.I. (2016c). Vitagenes in poultry production: Part 3. Vitagene concept development. *World's Poultry Science Journal* 72: 793-804.
- Surai, P. F., Fisinin, V. I. (2016d). Antioxidant system regulation: from vitamins to vitagenes. In *Handbook of Cholesterol*. Wageningen Academic Publishers, p. 1387-1393.
- Surai, P.F., Fisinin, V.I. (2016e). Natural antioxidants and stresses in poultry production: from vitamins to vitagenes. *The Proceedings of XXV World's Poultry Congress 2016*, Invited Lecture Papers, September 5-9, 2016, Beijing, China, p. 116-121.
- Surai P.F., Kochish I.I., Fisinin V.I. (2017). Antioxidant systems in poultry biology: Nutritional modulation of vitagenes. *European Journal of Poultry Science* 81: 1612.
- Wang F. R., Dong X. F., Tong J. M., Zhang X. M., Zhang Q., Wu, Y. Y. (2009). Effects of dietary taurine supplementation on growth performance and immune status in growing Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Poultry Science* 88: 1394-1398.
- Wang F., Dong, X., Zhang X., Tong, J. M., Zhang, Q. (2010). Effects of taurine on egg production, immune responses and fat metabolism in laying quails. *Journal of Food Science and Biotechnology* 3: 381-384.
- Yamazaki M., Takemasa M. (1998). Effects of dietary taurine on egg weight. *Poultry Science* 77: 1024-1026.
- Yoshimura Y., Barua A. (2017). Female reproductive system and immunology. In: T. Sasanami (ed.), *Avian Reproduction, Advances in Experimental Medicine and Biology*. © Springer Nature Singapore Pte Ltd., pp. 33-57

Yousefi M., Shivazad M., Sohrabi-Haghdooost I. (2005). Effect of dietary factors on induction of fatty liver-hemorrhagic syndrome and its diagnosis methods with use of serum and liver parameters in laying hens. *Int. J. Poult. Sci.* 4: 568-572.