

PREMVISION ПОЛНОСТЬЮ РАСКРЫВАЕТ ПРИРОДНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ β -ДЕФЕНЗИНОВ

В последние годы антибиотикорезистентность стала одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Неконтролируемое применение антибиотиков способствует формированию устойчивых к ним штаммов микроорганизмов. Особенно опасна множественная резистентность бактерий – устойчивость к нескольким классам антибиотиков, – которая значительно усложняет лечение инфекционных заболеваний и в ряде случаев приводит к летальному исходу. Согласно прогнозам исследований, к 2050 году антибиотикорезистентность может стать одной из ведущих причин смертности населения планеты.

Проблема антибиотикорезистентности усугубляется широким применением антибиотиков в животноводстве, где они используются не только для лечения, но и для стимуляции роста животных, что способствует селекции резистентных штаммов бактерий. Устойчивые к антибиотикам микроорганизмы не только попадают во внешнюю среду, но и в остаточных количествах обнаруживаются в продуктах животного происхождения. В связи с этим разработка альтернативных подходов к поддержанию здоровья сельскохозяйственных животных приобретает первостепенное значение.

Особенно перспективным направлением исследований как в медицине, так и в ветеринарии является изучение пептидов защиты организма-хозяина (host defense peptides, HDP), также известных как антимикробные пептиды (АМП), – естественных компонентов врождённого иммунитета большинства эукариот, сформировавшихся в ходе эволюции.

АМП представляют собой многофункциональные антимикробные агенты, действующие в отношении широкого спектра микроорганизмов. Помимо прямого антибактериального эффекта, они способны модулировать иммунный ответ организма при бактериальной или вирусной угрозе.

К одному из наиболее изученных семейств АМП относятся дефензины – катионные пептиды с широким антимикробным спектром действия, продуцируемые эпителиальными клетками, нейтрофилами, лейкоцитами, NK-клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Дефензины обладают широким спектром активности: они способны подавлять бактерии, вирусы и

грибки, а также модулировать иммунный ответ, участвовать в противоопухолевой защите, ускорять регенерацию тканей и поддерживать гомеостаз комменсального микробиома. Это позволяет врождённой иммунной системе адаптировать защитные реакции в зависимости от типа патогена и стадии инфекционного процесса.

В зависимости от конфигурации дисульфидных связей дефензины подразделяются на три типа: α -, β - и θ -дефензины.

α -дефензины в основном обнаруживаются у человека, других приматов, грызунов и кроликов; они синтезируются нейтрофилами и клетками Панета в кишечнике.

β -дефензины выявлены у широкого спектра позвоночных – включая млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий и рыб – и преимущественно экспрессируются в эпителиальных тканях.

θ -дефензины встречаются исключительно у некоторых видов нечеловеческих приматов.

Особое внимание исследователей привлекают β -дефензины благодаря их широкому филогенетическому распространению и ключевой роли в защите барьерных тканей, включая слизистую оболочку кишечника, респираторного и мочеполового трактов.

АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ β -ДЕФЕНЗИНОВ

β -дефензины характеризуются высокой скоростью и избирательностью бактерицидного действия, обусловленными структурными особенностями клеточной стенки патогенных микроорганизмов. В настоящее время описано несколько механизмов нарушения целостности мембран под действием β -дефензинов, в частности бочкообразная, тороидальная, ковровая и агрегатная модели.

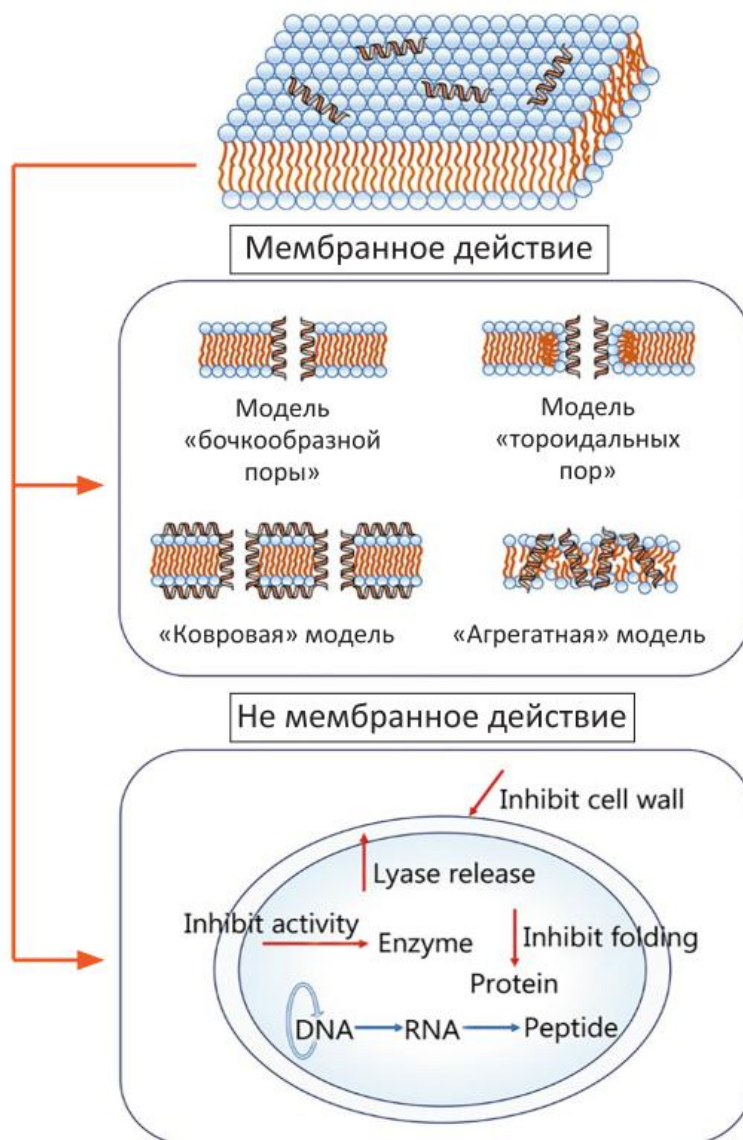


Рисунок 1 – Механизмы подавления патогенов β -дефензинами

В модели бочкообразной поры антимикробные пептиды (АМП) внедряются в липидный бислой, ориентируя свои гидрофобные участки к гидрофобному ядру мембраны, и формируют трансмембранные поры. Сборка пептидов является ключевым этапом формирования пор; агрегированные молекулы АМП создают структуры, напоминающие бочку.

Согласно модели тороидальных пор, АМП проникают в мембрану перпендикулярно её поверхности за счёт взаимодействия между гидрофильными доменами пептидов и фосфолипидной головкой липидного бислоя. При этом мембрана изгибается, образуя пору, в которой липиды и пептиды участвуют совместно – так называемую тороидальную пору.

В рамках ковровой модели АМП адсорбируются на поверхности бактериальной мембраны, подобно поверхностно-активным веществам, и

при достижении критической концентрации вызывают дестабилизацию и разрушение липидного бислоя.

Согласно агрегатной модели, пептиды и липиды образуют неупорядоченные агрегаты, что приводит к нарушению целостности мембраны и позволяет АМП проникать внутрь клетки.

Антибактериальная активность β -дефензинов не ограничивается мембранолитическим действием: эти пептиды способны проникать внутрь патогенов и воздействовать на внутриклеточные мишени. В частности, они ингибируют синтез ДНК и РНК, активность фосфолипазы А₂, ферментов, участвующих в ремонте клеточной стенки, а также рибосомальную функцию и синтез белка. Кроме того, β -дефензины связывают липополисахариды (ЛПС), что дополнительно нарушает метаболизм и процессы деления бактериальных клеток.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА β -ДЕФЕНЗИНОВ

β -дефензины активно участвуют в регуляции воспалительного ответа, выступая в роли своеобразных дирижёров, координирующих взаимодействие различных иммунных клеток и медиаторов. Они стимулируют синтез хемокинов – сигнальных молекул, привлекающих макрофаги, дендритные клетки и Т-лимфоциты к очагу инфекции или тканевого повреждения. Прибыв в поражённую зону, эти клетки элиминируют патогены и инициируют процессы репарации тканей.

Иммуностимулирующие функции β -дефензинов включают активацию антигенпредставляющих клеток (АПК), индукцию синтеза глюкокортикоидов, стимуляцию фагоцитоза макрофагами, дегрануляцию тучных клеток, активацию системы комплемента, а также секрецию интерлейкина-8 (IL-8), продуцируемого эпителиальными клетками. Таким образом, β -дефензины выполняют функцию ключевого связующего звена между врождённым и адаптивным иммунитетом, выступая в качестве мощных иммуномодуляторов.

Кроме того, β -дефензины регулируют продукцию цитокинов – молекул, определяющих интенсивность и поляризацию иммунного ответа и способных как усиливать, так и подавлять воспаление. Такая двойственная регуляторная способность позволяет организму точно калибровать иммунный ответ в

зависимости от характера угрозы и предотвращать развитие избыточного или хронического воспаления.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ β -ДЕЗЕНФИНОВ В ПРОМЫШЛЕННОМ СВИНОВОДСТВЕ

Антимикробные пептиды (АМП) представляют собой перспективное направление исследований и потенциального применения в промышленном свиноводстве. Особенно актуально их изучение в период отъёма поросят: к этому времени слизистая оболочка кишечника у отъёмышей остаётся недостаточно зрелой, а стресс, связанный с отъёмом, приводит к нарушениям морфологии, структуры и проницаемости кишечного-эпителиального барьера.

Свиньи экспрессируют широкий спектр АМП, включая кателицидин, гепсидин, пептид LEAP-2, продуцируемый печенью, белки, распознающие пептидогликаны (PGRP), а также β -дефензины.

Белки, распознающие пептидогликаны (PGRP), синтезируются у многих видов животных, включая свиней. Они участвуют в активации Toll-подобных рецепторов (TLR) – ключевых компонентов врождённого иммунитета, способных распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP). Основная роль TLR заключается в детекции патогенов и запуске внутриклеточных сигнальных каскадов, приводящих к экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины, интерфероны и другие эффекторные молекулы иммунного ответа, включая АМП.

Исследование Sang et al. [2] продемонстрировало важную роль белков PGRP-L1 и PGRP-L2 в регуляции экспрессии β -дефензина рBD-1. Эксперименты показали, что выключение генов, кодирующих эти PGRP, приводило к снижению выработки дефензина рBD-1.



PREMBION®

Как раскрыть природный потенциал β-дефензинов?



embion
The Life Cycle Company



Стабилизация
микробиома
кишечника



Защита здоровья
ЖКТ даже в условиях
стрессов



Улучшение показателей
продуктивности

КормоРесурс
ТЕХНОЛОГИИ ВАШЕГО УСПЕХА

 kombikorm.ru

 +7 (473) 300-00-33

 info@kombikorm.ru

На сегодняшний день обнаружено 28 различных типов бета-дефензинов специфичных для свиней – рВД. Эти пептиды характеризуются небольшой длиной

(менее 100 аминокислотных остатков) и высоким содержанием цистеина. Их пространственная структура стабилизирована дисульфидными связями и, в ряде случаев, макроциклизацией, что обеспечивает устойчивость к протеолитической деградации и высокую функциональную стабильность.

pBD обладают широким спектром антимикробной активности: они подавляют рост бактерий, вирусов и грибов. Так, pBD-1 демонстрирует эффективность в отношении грамотрицательных бактерий, тогда как pBD-2 активен как против грамотрицательных, так и против грамположительных микроорганизмов. В исследованиях *in vitro* с использованием свиных лёгочных клеток показано, что β -дефензины проявляют противовирусную активность в отношении вируса репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PPCC). Наиболее выраженной противовирусной активностью обладает pBD-3.

Особенно высокой бактерицидной активностью против *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* и *Glaesserella parasuis* характеризуется pBD-2. В отношении энтеротоксигенной *E. coli* его эффективность оказалась сопоставимой с действием традиционных антибиотиков, что подчёркивает потенциал β -дефензинов в качестве альтернативы антибактериальным препаратам в ветеринарной практике

Бета-дефензины обладают противовоспалительным действием. Исследования Zhang et al. и Huang et al. [5] показали, что антимикробный



пептид рVD-2 способен ингибировать NF-кВ-зависимый воспалительный путь – ключевой регулятор врождённого иммунного ответа. В физиологических условиях NF-кВ существует в неактивной форме в цитоплазме клетки, связанной с ингибирующим белком IкВ. При инфекционном или воспалительном стимуле запускается сигнальный каскад, приводящий к фосфорилированию и деградации IкВ, что позволяет NF-кВ-содержащему транскрипционному комплексу транслоцироваться в ядро. Там он инициирует экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, в частности TNF- α и IL-6. Эти цитокины усиливают воспалительный ответ, рекрутируя дополнительные иммунные клетки к очагу поражения.

Результаты указанных исследований свидетельствуют, что рVD-2, помимо прямой антимикробной активности, обладает иммуномодулирующими свойствами: он выступает в роли ингибитора NF-кВ, подавляя его активность и, как

следствие, ослабляя чрезмерный воспалительный ответ. Такой регуляторный эффект особенно значим в кишечнике свиней, где рBD-2 экспрессируется в высоких концентрациях и может способствовать поддержанию иммунного гомеостаза слизистой оболочки.

Недавние исследования выявили уникальный механизм взаимодействия олигосахаридов арабиноксиланового ряда (arabinose–xylose-based oligosaccharides, AXOS) с клетками кишечного эпителия у различных видов животных: эти соединения способны стимулировать эндогенную продукцию β -дефензинов, что обеспечивает естественную защиту комменсального микробиома от колонизации патогенами.

На основе этих фундаментальных данных компания EMBION разработала инновационный кормовой продукт – PREMBION, содержащий высокую концентрацию арабиноксилановых олигосахаридов (AXOS) и пептидогликанов, обладающих индуцирующим действием на синтез β -дефензинов. Эффективность PREMBION была подтверждена в ходе ряда независимых научных и полевых испытаний.

Таблица 1 – Эксперимент in vitro по оценке влияния ПРЕМБИОНА на рост патогенной и полезной микрофлоры

	Количество log10, КОЕ/г					
	T0		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			3.44	1.37	3.76	1.51
PREMBION	3.72	1.6	3.32	1.6	3.2	2.21

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



КЛЮЧЕВЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА PREMBION:

- **Высокая эффективность:** достоверное снижение количества патогенных микроорганизмов, включая *Salmonella spp.*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus spp.*, энтеротоксигенную и другие патогенные штаммы *Escherichia coli* – основных возбудителей бактериальных инфекций у свиней.
- **Безопасность:** продукт не способствует развитию резистентности у микроорганизмов и безопасен как для животных, так и для человека на всех этапах пищевой цепи.
- **Положительное влияние на продуктивность:** улучшение конверсии корма, увеличение среднесуточных привесов и снижение уровня смертности молодняка.
- **Поддержка микробиома кишечника:** β -дефензины, индуцируемые PREMBION, способствуют сохранению баланса кишечной микробиоты, подавляя патогены и одновременно создавая благоприятные условия для развития комменсальной (полезной) микрофлоры.

Компания «КормоРесурс», являясь эксклюзивным представителем производителя в Российской Федерации, предлагает комплексное решение проблемы антибиотикорезистентности в свиноводстве на основе инновационного кормового продукта PREMBION

– индуктора эндогенной продукции β -дефензинов клетками кишечного эпителия.

Многолетний опыт работы с альтернативами антибиотикам подтверждает: будущее современного животноводства – за технологиями, усиливающими врождённые защитные механизмы организма.

Эпителиальные клетки, а также иммунные клетки, такие как нейтрофилы и макрофаги, естественным образом синтезируют дефензины, формируя первую линию защиты от инфекций и воспалительных процессов. β -дефензины представляют собой новое направление в профилактике инфекционных заболеваний – физиологически обоснованное, безопасное и эволюционно консервативное.

Их использование позволяет значительно сократить применение антимикробных препаратов, что, в свою очередь, снижает риск селекции

резистентных штаммов микроорганизмов в условиях промышленного животноводства.

Применение PREMBION в свиноводстве демонстрирует устойчивые положительные результаты.

Комплексное воздействие на иммунный и микробиомный статус животных обеспечивает стабильность производственных показателей: повышение сохранности поголовья, улучшение продуктивности и качества конечной продукции, а также рациональное использование кормовых и ветеринарных ресурсов.

В условиях глобального роста антибиотикорезистентности PREMBION открывает новые перспективы для безопасного, устойчивого и эффективного управления здоровьем свиней. Продукт позволяет значительно сократить использование антимикробных препаратов, не снижая при этом уровня защиты от инфекционных угроз и обеспечивая высокую безопасность животноводческой продукции для конечного потребителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цепелев В.Ю., Лазарева И.А., Гунов С.В., «Антимикробные пептиды – современная альтернатива антибиотикам», Современные проблемы науки и образования. 2023. № 3.

2. Яньтао Чен, Яньхун Чжан, Чанчжун Лю, Гангкай Вэй, Яньчжао Сюй, Фэн Го, Кун Чжао «Антимикробные пептиды и здоровье желудочно-кишечного тракта поросят-отъемышей», Колледж зоотехнии и ветеринарной медицины, Хэнаньский институт науки и технологий, Синьсян, провинция Хэнань, 19.09.2019.

3. Артур Нери Финатто, Франсуа Меренс и Матеус де Оливейра Коста, «Взаимодействие с природой: изучение многогранного мира β -дефензинов свиней», «Ветеринарные исследования» (том 56, номер статьи: 47, 2025).

4. Шокролла Элахи, Рашель М. Бьюкенен, Сэм Атта-Поку, Хью Г. Г. Таунсенд, Лорн А. Бабюк и Фолькер Гердтс, «Защитный пептид хозяина Бета-Дефензин 1 обеспечивает защиту новорожденных поросят от коклюша *Bordetella pertussis*», организация по вакцинам и инфекционным заболеваниям Саскачевана, Саскатун, 2 ноября 2005 г.

5. Чао Хуан, Си Ян, З, Цзин Хуан, Сяо Лю, Сяою Ян, Хуэй Цзинь, Ци Хуан, Лу Ли и Жуй Чжоу, «Свиной Бета-Дефензин 2 обеспечивает защиту от бактериальной инфекции за счет прямого бактерицидного действия и снимает воспаление за счет взаимодействия с TLR4/ NF-κB. Путь», «Новые рубежи в иммунологии», 18 июля 2019 г.

6. Сяоян Шэнь, Минкэ Гу, Фэнтин Чжань, Ханьфан Цай, Кун Чжан, Кэцзюнь Ван и Чунли Ли, «Бета-дефензин 2 свиньи ослабляет воспалительные реакции в клетках IPEC-J2 против *Escherichia coli* посредством сигнального пути TLRs-NF-κB/MAPK», <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>, 2024 год.