

УДК: 636.5.082.12+612.017.1:636.5
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.2.176

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ИММУНИТЕТА В ТКАНЯХ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСА АДАПТОГЕНОВ

Вьючная П.С.* – мл. науч. сотр. лаборатории фундаментальных основ питания с/х животных и рыб (ORCID 0009-0008-4669-2395); **Лахонин П.Д.** – мл. науч. сотр. лаборатории фундаментальных основ питания с/х животных и рыб (ORCID 0000-0002-7354-0337); **Бардуков Н.В.** – науч. сотр. лаборатории генетических технологий в агро- и аквахозяйстве (ORCID 0000-0002-5497-2409); **Боголюбова Н.В.** – д-р. биол. наук, вед. науч. сотр., зав. отделом физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных (ORCID 0000-0002-0520-7022).

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства
– ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста»

*vyuchnaya@gmail.com

Ключевые слова: «смена-9», стресс, экспрессия генов, дигидрокверцетин, аскорбиновая кислота, токоферол

Keywords: «smena-9», stress, gene expression, dihydroquercetin, ascorbic acid, tocopherol

Финансирование: исследования проведены при финансовой поддержке Российского Научного Фонда по проекту 22-16-00024 П.

Поступила: 30.04.2025

Принята к публикации: 06.06.2025
Опубликована онлайн: 20.06.2025

РЕФЕРАТ



Современные технологии в птицеводстве часто сопряжены со стрессовыми факторами, вызывающими дисбаланс между образованием свободных радикалов и антиоксидантной защитой, что может привести к развитию окислительного стресса. В связи с этим, поддержание оптимальной работы иммунной системы и усиление антиоксидантной защиты, особенно с использованием экзогенных антиоксидантов, приобретает ключевое значение для здоровья и адаптации птиц. Целью работы являлась оценка влияния комплексной добавки ДКВЕС (дигидрокверцетин, витамины Е и С) на экспрессию генов антиоксидантной защиты и иммунитета в тканях печени и кишечника цыплят-бройлеров при моделированном стрессе. Эксперимент проведен на цыплятах-бройлерах кросса «Смена-9» (n=40, N=160). Были сформированы контрольная и три опытные группы, подвергнутые стрессу (увеличение плотности посадки на 10%). Дополнительно к основному рациону третьей (с 21 дня эксперимента) и четвертой (с 1 дня эксперимента) группам добавляли комплекс адаптогенов ДКВЕС: дигидрокверцетин (32 мг/кг корма), витамин Е (10 мг/кг корма) и витамин С (35 мг/кг корма). Методом ПЦР-РВ определяли экспрессию генов *Nrf2*, *GSH-Gpx*, *CAT*, *SOD*, *HO-1*, *AvBD9*, *IL6* и *IL8* в печени и слепом кишечнике. Результаты показали, что моделируемый стресс вызывал снижение активности *Nrf2* и *GSH-Gpx* в

тканях кишечника и печени, а также снижение экспрессии *AvBD9*, что свидетельствует о подавлении защитных механизмов организма. Профилактическое применение ДКВЕС смягчало негативное воздействие стресса, увеличивая активность генов *Nrf2*, *GSH-Gpx* и *HO-1*, а также стимулируя экспрессию *AvBD9* и *IL-6*. Кроме того, выявлена положительная корреляция между экспрессией гена *AvBD-9* в кишечнике бройлеров и среднесуточным приростом. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования комплекса ДКВЕС для повышения устойчивости цыплят-бройлеров к стрессу и улучшения их продуктивных качеств.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В клетке поддерживается баланс между образованием эндогенных свободных радикалов в процессе метаболизма и их нейтрализацией защитными системами организма [1]. Сложная антиоксидантная система птиц включает ферментативные и неферментативные низкомолекулярные антиоксиданты [2]. Супероксидные радикалы ($O_2^{\cdot -}$) и перекиси водорода (H_2O_2) нейтрализуются ключевыми ферментами первой линии защиты: супероксиддисмутазой (SOD), глутатионпероксидазой (GSH-Px), каталазой (CAT), а также ко-факторами, такими как глутатион (GSH) и тиоредоксин (Trx-SH) [3]. Эффективность ферментных антиоксидантов дополняется биоантиоксидантами, такими как токоферолы, аскорбиновая кислота, каротиноиды и фенольные соединения, которые поглощают свободные радикалы путем отдачи атома водорода или электрона [4, 5, 6].

Современные технологии в птицеводстве сопряжены с комплексом стрессоров, которые часто приводят к дисбалансу между избыточным образованием свободных радикалов и ослаблением антиоксидантной защиты, провоцируя развитие окислительного стресса [2, 7]. При окислительном стрессе нарушается окислительно-восстановительный баланс клеток, что влияет на активацию ферментов, передачу сигналов и экспрессию генов, а также может вызвать повреждение иммунных клеток. Окислительный стресс тесно связан с воспалением, формируя так называемый окислительно-воспалительный каскад, при котором окислительное повреждение усиливает воспаление [8, 9].

Важность антиоксидантной защиты

неоспорима, и она дополняется оптимальной работой иммунной системы птиц, которые в совокупности имеют решающее значение для поддержания здоровья и адаптации птиц к внешним условиям [10]. Экзогенные антиоксиданты приобретают особую значимость при развитии окислительного стресса. Биоантиоксидант токоферол (витамин Е) – значимый компонент липидной мембраны, который сохраняет её целостность, подавляя процесс перекисного окисления липидов [3]. Он повышает уровень супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в сыворотке крови, стимулирует пролиферацию Т-клеток, активируя иммунную систему и снижая уровень цитокинов [11]. Другим важным витамином является аскорбиновая кислота (витамин С), которая нейтрализует свободные радикалы через обратимое окисление [12]. Кроме того, витамин С взаимодействует с глутатионом, способствуя восстановлению токоферола в клеточных мембранах, что усиливает антиоксидантную защиту [13]. Хотя большинство видов птиц способны синтезировать аскорбиновую кислоту самостоятельно, в стрессовых условиях метаболические потребности организма могут превышать его синтезирующие возможности [9]. Кроме указанных витаминов, флавоноиды, включая дигидрокверцетин (таксифолин), содержащийся в луке, растопше и различных растениях рода *Larix*, обладают еще более выраженными антиоксидантными свойствами. Антиоксидантная активность флавоноидов обусловлена наличием гидроксильных групп, связанных с атомами углерода в бензольном кольце. Защитное действие флавоноидов реализуется через несколько механизмов: нейтрализацию свободных ради-

калов, ингибирование ферментов, участвующих в их образовании, а также хелатирование ионов металлов [14, 15, 16].

Предыдущие исследования демонстрируют эффективность синергетического действия аскорбиновой кислоты, токоферола и дигидрохверцетина в усилении антиоксидантной защиты свиней при стрессе [17]. Учитывая данную перспективу, актуальным представляется изучение данного комплекса на быстрорастущих цыплятах-бройлерах с высоким метаболизмом и чувствительностью к условиям содержания.

Целью настоящего исследования является оценка влияния комплексной добавки ДКВЕС (дигидрохверцетин, витамины Е и С) на экспрессию генов антиоксидантной защиты и иммунитета в тканях печени и кишечника цыплят-бройлеров при моделированном стрессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Эксперимент проведен на цыплятах-бройлерах отечественного кросса Смена-9 (n=40, N общ.=160) в условиях физиологического двора ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста в 2024 году. Продолжительность эксперимента составила 46 дней. Все зоогигиенические параметры соответствовали требованиям [18]. Были сформированы 4 группы: одна контрольная и 3 опытные. Контрольная группа (Стресс-) содержалась в условиях рекомендованной плотности посадки для данного кросса [18] и получала основной рацион (ОР) в течение всего периода эксперимента. Для опытных групп (Стресс+) с 22 дня жизни увеличивали плотность посадки на 10% для моделирования стрессовых условий. В качестве основного рациона использовали полнорационный комбикорм (ООО «Майские Просторы», г. Сергиев Посад), сбалансированный по питательным, биологически активным веществам и энергии в соответствии с периодом выращивания птицы: до 11 суток – стартовый комбикорм, с 12 по 26-е сутки – ростовой, с 27-х суток по 45-е сутки – финишный. Дополнительно к основному рациону третьей (начиная с 21

дня эксперимента) и четвертой (с 1 дня эксперимента) опытными группам добавляли комплекс ДКВЕС. Комплекс адаптогенов представляет собой порошок, содержащий дигидрохверцетин («Экостимул-2», АО Аметис, Россия; содержание ДКВ 72-73 %) в дозе 32 мг/кг корма, витамин Е (ИННОВИТ Е60, ГК «МЕГАМИКС», Россия) – 10 мг/кг корма, витамин С (Тайгер С 35, «Anhui Tiger Biotech Co. Ltd.», ПВИ-2-2.15/04504, Китай) – 35 мг/кг корма.

В конце эксперимента были отобраны образцы печени и слепого кишечника от каждой группы бройлеров (n=10, N=40). Подготовка образцов осуществлялась согласно требованиям [19]. Образцы были помещены в раствор IntactRNA (Евроген, Россия) и хранились при температуре -20°C. Тотальную РНК из образцов выделяли с помощью набора «РНК-Экстран» (НПК «Синтол», Россия) согласно инструкции производителя. При помощи набора реагентов «ОТ-1» для обратной транскрипции (НПК «Синтол», Россия) проводили реакцию обратной транскрипции для получения кДНК на матрице РНК. Амплификацию проводили в соответствии с протоколом производителя на амплификаторе детектирующем Quant Studio 5 Real-Time ПЦР (Thermo Scientific, США). Режим и условия амплификации: 5 мин при 95°C (предварительная денатурация); 30 с при 95°C, 30 с при 60°C, 30 с при 70°C (40 циклов). Реакцию амплификации с праймерами генов проводили при помощи набора реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I и референсного красителя ROX (НПК «Синтол», Россия), последовательности праймеров для выбранных генов приведены в таблице 1. Определяли экспрессию генов, отвечающих за антиоксидантную защиту и участвующих в развитии иммунного ответа в опыте относительно контроля. Расчет относительной экспрессии был произведен при помощи метода $2^{-\Delta\Delta C_t}$ [20]. В качестве референсного гена был выбран ген белка b-Actin птицы (ACTB).

Таблица 1 – Описание генов и праймеров, использованных в работе

Ген	Расшифровка	Последовательность (5'-3')
<i>SOD</i>	Супероксиддисмутаза	F: CGGGCCAGTAAAGGTTACTGGAA
		R: TGTTGTCTCCAAATTCATGCACATG
<i>GSH-Px</i>	Глутатионпероксидаза	F: GCATCCGCTTCCACGACTTCCT
		R: CCGCTCATCCGGGTCCAACAT
<i>HO-1</i>	Гемоксигеназа-1	F: GGTCCCGAATGAATGCCCTTG
		R: ACCGTTCTCCTGGCTCTTGG
<i>CAT</i>	Каталаза	F: ACCAAGTACTGCAAGGCGAA
		R: TGAGGGTTCCTCTTCTGGCT
<i>Nrf2</i>	NF-E2–родственный фактор транскрипции 2	F: AAAACGCTGAACCACCAATC
		R: GCTGGAGAAGCCTCATTGTC
<i>AvBD-9</i>	Птичий бета дефензин 9	F: AACACCGTCAGGCATCTTCACA
		R: CGTCTTCTTGGCTGTAAGCTGGA
<i>IL6</i>	Интерлейкин 6	F: AGGACGAGATGTGCAAGAAGTTC
		R: TTGGGCAGGTTGAGGTTGTT
<i>IL8</i>	Интерлейкин 8	F: GGAAGAGAGGTGTGCTTGGA
		R: TAACATGAGGCACCGATGTG

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel 2003, STATISTICA 10 (Statistica 13RU, «StatSoft, Inc.», США), с использованием методов описательной статистики, одно- и двухфакторного, корреляционного анализов. Данные были проверены на нормальность распределения по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Рассчитывали средние значения (M), стандартные ошибки средних ($\pm$ SEM). Для определения статистической достоверности использовали критерий Тьюки, а для расчёта корреляций – коэффициент корреляций Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, высокодостоверными — при $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

В Таблице 2 приведены сравнительные данные об уровне экспрессии исследуемых генов в слепых отростках птиц в контрольной (1 группа) и трех экспериментальных группах (2–4 группы). По сравнению с контрольной группой, во всех опытных группах наблюдалось статистически достоверное снижение экс-

прессии генов *Nrf2* ($p < 0,001$) и *GSH-Gpx* ($p < 0,001$). Однако в 4-й экспериментальной группе показатели гена *GSH-Gpx* оказались в несколько раз выше, чем во 2-й группе, а уровень экспрессии *Nrf2* также превышал значения других опытных групп в 4,5 раз. Параллельно зафиксировано увеличение экспрессии гена гемоксигеназы-1 в опытных группах в 1,12, 2,80 и 2,68 раза по сравнению с группой без стресса ($p < 0,05$). Для гена *AvBD9* наблюдается снижение активности во 2-й и 3-й группах относительно контроля, однако в 4-й экспериментальной группе его экспрессия возросла в 1,57 раза ($p < 0,001$). Интерлейкин IL-6 демонстрирует снижение экспрессии во 2 опытной группе с увеличением активности в 3 и 4 группах ($p < 0,05$). По относительной экспрессии других генов (*CAT*, *SOD*, *IL8*) статистически достоверных изменений не выявлено.

Относительная экспрессия генов в печени цыплят-бройлеров дана в таблице 3. В сравнении с контрольной группой отмечено значительное снижение активности транскрипционного фактора *Nrf2* ($p < 0,01$), причем его активность в 3 и 4

группах ниже 2. Уровень глутатионпероксидазы в группах 2 и 3 оказался ниже контрольных значений, тогда как в группе 4 его активность превысила контроль в 1,17 раз ($p < 0,01$). Интерлейкин IL-6 демонстрирует сходную с тканями слепых отростков динамику: его экспрессия возрастает во всех опытных группах, достигая максимума в 4 группе ($p < 0,05$). Для остальных исследуемых генов (CAT, HO-1, SOD, AvBD9, IL8) достоверных изменений в печени не зафиксировано.

В таблице 4 и 5 даны корреляции между показателями относительной экспрессии всех изучаемых генов в разных тканях и среднесуточным приростом (ССП). Отмечена высокая положительная корреляция между среднесуточным приростом (ССП) и экспрессией гена AvBD-9

($r=0,983$). Также выявлена отрицательная корреляция между генами SOD и Nrf2. Обнаружены положительные корреляции между генами HO-1 и IL6, HO-1 и IL8, а также IL8 и IL6. В печени со среднесуточным приростом обнаружена корреляция с каталазой ($r=0,980$). Кроме того, обнаружены корреляции между экспрессией генов CAT и GSH-Px, а также SOD и IL-8.

Мы также провели факторный анализ и отметили достоверную связь в экспрессии некоторых генов со сформированными экспериментальными группами. В слепых отростках кишечника для Nrf2 ($R^2=99,7\%$, $p=0,000000001$), GSH-Px ($R^2=66,5\%$, $p=0,000000003$) и AvBD9 ($R^2=34,2\%$, $p=0,0004$), в печени – GSH-Px ($R^2=21,7\%$, $p=0,008$), Nrf2 ($R^2=23,9\%$, $p=0,005$) и IL6 ($R^2=15,5\%$, $p=0,028$).

Таблица 2 – Относительная экспрессия генов в слепых отростках птицы (n=10)

Гены	Группа				p-value
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	
CAT	1	1,88±0,43	1,21±0,48	1,19±0,35	0,346
GSH-Gpx	1	0,10±0,006	0,050±0,01	0,76±0,18 ¹	0,000000003
HO-1	1	1,12±0,38	2,80±0,62	2,86±0,73	0,018
SOD	1	3,10±0,72	3,17±0,78	3,10±0,71	0,069
AvBD9	1	0,21±0,09	0,57±0,27	1,57±0,31	0,0004
IL6	1	0,83±0,16	2,07±0,69	2,25±0,51	0,048
IL8	1	1,07±0,34	1,78±0,37	1,95±0,34	0,062
Nrf2	1	0,011±0,004	0,05±0,008	0,05±0,011	0,000000001

Таблица 3 – Относительная экспрессия генов в печени птицы (n=10)

Гены	Группа				p-value
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	
CAT	1	0,19±0,07	0,45±0,37	1,50±0,68	0,075
GSH-Gpx	1	0,11±0,03	0,12±0,01	1,17±0,50	0,008
HO-1	1	2,09±1,09	1,20±0,30	1,27±0,23	0,507
SOD	1	1,29±0,38	1,48±0,84	1,86±0,61	0,566
AvBD9	1	0,49±0,11	0,63±0,24	0,65±0,25	0,154
IL6	1	1,96±0,57	3,14±1,52	3,48±0,67	0,028
IL8	1	1,78±0,72	1,76±1,06	3,05±0,99	0,216
Nrf2	1	0,47±0,35	0,04±0,01	0,28±0,11	0,005

Таблица 4 – Корреляции между показателями относительной экспрессии генов АОС и иммунитета в отростках слепого кишечника и интенсивностью роста птицы (n=40)

Показатель	ССП	Гены антиоксидантной защиты и иммунитета							
		<i>CAT</i>	<i>GSH-Px</i>	<i>HO-1</i>	<i>SOD</i>	<i>AvBD-9</i>	<i>IL6</i>	<i>IL8</i>	<i>Nrf2</i>
ССП	1,000	-0,810	0,818	0,402	-0,326	0,983	0,543	0,459	0,350
<i>CAT</i>	-0,810	1,000	-0,670	-0,315	0,541	-0,694	-0,448	-0,304	-0,585
<i>GSH-Px</i>	0,818	-0,670	1,000	-0,198	-0,744	0,770	-0,039	-0,132	0,744
<i>HO-1</i>	0,402	-0,315	-0,198	1,000	0,627	0,448	0,987	0,993	-0,585
<i>SOD</i>	-0,326	0,541	-0,744	0,627	1,000	-0,193	0,504	0,626	-0,998
<i>AvBD-9</i>	0,983	-0,694	0,770	0,448	-0,193	1,000	0,577	0,520	0,211
<i>IL6</i>	0,543	-0,448	-0,039	0,987	0,504	0,577	1,000	0,987	-0,460
<i>IL8</i>	0,459	-0,304	-0,132	0,993	0,626	0,520	0,987	1,000	-0,589
<i>Nrf2</i>	0,350	-0,585	0,744	-0,585	-0,998	0,211	-0,460	-0,589	1,000

Таблица 5 – Корреляции между показателями относительной экспрессии генов АОС и иммунитета в тканях печени и интенсивностью роста птицы (n=40)

Показатель	ССП	Гены антиоксидантной защиты и иммунитета							
		<i>CAT</i>	<i>GSH-Px</i>	<i>HO-1</i>	<i>SOD</i>	<i>AvBD-9</i>	<i>IL6</i>	<i>IL8</i>	<i>Nrf2</i>
ССП	1,000	0,980	0,930	-0,763	0,379	0,568	0,225	0,394	0,165
<i>CAT</i>	0,980	1,000	0,956	-0,621	0,446	0,466	0,244	0,502	0,171
<i>GSH-Px</i>	0,930	0,956	1,000	-0,585	0,193	0,621	-0,044	0,293	0,449
<i>HO-1</i>	-0,763	-0,621	-0,585	1,000	0,017	-0,782	-0,020	0,127	-0,174
<i>SOD</i>	0,379	0,446	0,193	0,017	1,000	-0,534	0,948	0,970	-0,755
<i>AvBD-9</i>	0,568	0,466	0,621	-0,782	-0,534	1,000	-0,587	-0,529	0,745
<i>IL6</i>	0,225	0,244	-0,044	-0,020	0,948	-0,587	1,000	0,847	-0,910
<i>IL8</i>	0,394	0,502	0,293	0,127	0,970	-0,529	0,847	1,000	-0,611
<i>Nrf2</i>	0,165	0,171	0,449	-0,174	-0,755	0,745	-0,910	-0,611	1,000

Название гена	Фактор					
	«Группа»		«Пол»		«Группа +пол»	
	R ²	p	R ²	p	R ²	p
Ткани слепых отделов кишечника						
<i>CAT</i>	1,1	0,346	1,4	0,504	7,1	0,726
<i>GSH-Px</i>	66,5	0,00000003	2,6	0,965	66,6	0,0000002
<i>HO-1</i>	17,8	0,018	2,6	0,998	10,0	0,167
<i>SOD</i>	10,8	0,069	1,8	0,578	8,0	0,207
<i>AvBD-9</i>	34,2	0,0004	1,1	0,456	30,8	0,007
<i>IL6</i>	12,8	0,048	2,6	0,926	7,3	0,226
<i>IL8</i>	11,4	0,062	2,0	0,641	0,6	0,429
<i>Nrf2</i>	99,7	0,00000001	1,2	0,461	99,7	0,00000001
Ткани печени						
<i>CAT</i>	0,10	0,075	1,6	0,54	4,0	0,315
<i>GSH-Px</i>	21,7	0,008	2,5	0,75	13,5	0,108
<i>HO-1</i>	1,6	0,508	2,5	0,80	12,5	0,123
<i>SOD</i>	2,4	0,565	0,8	0,26	1,3	0,40
<i>AvBD-9</i>	6,2	0,154	1,2	0,46	3,1	0,567
<i>IL6</i>	15,5	0,028	2,6	0,95	21,5	0,035
<i>IL8</i>	4,1	0,216	5,0	0,95	6,6	0,243
<i>Nrf2</i>	23,9	0,005	2,1	0,18	24,8	0,020

Транскрипционный фактор *Nrf2* выполняет центральную роль в защите клеток от окислительного стресса, выступая ключевым регулятором антиоксидантного ответа. В нормальных условиях он связывается с ингибитором *Keap1* в цитоплазме, что приводит к его деградации. Однако при повышении уровня активных форм кислорода *Nrf2* высвобождается, мигрирует в ядро и активирует экспрессию генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, детоксицирующие белки и факторы, нейтрализующие электрофильные соединения. Помимо этого, *Nrf2* взаимодействует с сигнальными путями, влияющими на воспаление и иммунную толерантность [21]. В текущем исследовании выявлено снижение экспрессии *Nrf2* в тканях печени и отростках слепого кишечника у всех групп птиц по сравнению с контрольной группой. Это соответствует данным о том, что окислительный стресс может подавлять экспрессию *Nrf2* в тканях животных [22, 23]. Наиболее выраженное подавление активности *Nrf2* наблюдается в слепых отростках цыплят-бройлеров. Добавление ДКВЕС вызвало увеличение экспрессии *Nrf2* в тканях в

несколько раз, однако полного восстановления до уровня контрольной группы не происходит.

Поскольку в стрессовых условиях мы наблюдаем снижение экспрессии *Nrf2*, то неудивительно, что это повлекло за собой также снижение экспрессии глутатионпероксидазы. Интересно, что в 4-й опытной группе, получавшей комплексную добавку с первого дня эксперимента, наблюдалось увеличение экспрессии *GSH-Gpx* во всех тканях по сравнению другими опытными группами. Похожие данные получены в работе коллектива авторов, где введение дексаметазона петухам вызывало снижение активности *GSH-Gpx* в печени, а дополнительное введение витаминов С и Е (по отдельности и в комбинации) стимулировало экспрессию этого фермента [24]. Хотя мы не обнаружили статистически достоверных изменений между группами по экспрессии каталазы и супероксиддисмутазы, мы отмечаем положительную корреляцию между активностью каталазы в печени и среднесуточным приростом.

Интерлейкин-6 (*IL-6*) – провоспалительный цитокин, выполняющий ключе-

вую роль в регуляции системного и локального воспаления через модуляцию уровней других провоспалительных медиаторов, таких как IL-8, участвующих в процессах заживления ран, а также за счет стимуляции пролиферации и дифференцировки лейкоцитов [25]. В нашем исследовании стресс в сочетании с включением ДКВЕС в рацион вызвало многократное увеличение экспрессии IL-6 в тканях всех опытных группах (кроме 2-й) по сравнению с контролем, с наиболее выраженной активностью в тканях печени. Полученные данные согласуются с литературными данными, где сообщается о повышении уровня IL-6 как при хроническом, так и остром тепловом стрессе [26], который, в свою очередь, может быть индуцирован повышенной плотностью содержания птиц. Одним из возможных механизмов усиленной выработки цитокинов, наблюдаемой в эксперименте, может быть дефицит транскрипционного фактора *Nrf2*, известного своей ролью в подавлении провоспалительных сигналов [27]. Противоречия с ранее опубликованными результатами, где витамины С и Е снижали экспрессию IL-6 у бройлеров и крыс в условиях стресса [28, 29], вероятно, связаны с избирательным действием антиоксидантов, зависящим от типа стрессора, генетических особенностей объекта и специфики в дозировке применяемых добавок [30]. Также ожидалось, что используемый дигидрокверцетин в комплексной добавке может оказывать тормозящее влияние на синтез провоспалительных цитокинов, поскольку для различных групп флавоноидов показана реализация подобного механизма [25].

Таким образом, мы наблюдаем активацию иммунных функций у всех опытных групп, и наши результаты подчеркивает необходимость дальнейшего изучения выявленных закономерностей, включая анализ молекулярных механизмов регуляции IL-6 в контексте комбинированного воздействия пищевых факторов и стрессовых условий.

В нашем исследовании выявлено по-

вышение экспрессии *HO-1* в слепых отростках бройлеров во всех опытных группах по сравнению с контрольной, причём максимальный уровень отмечен в 4-й опытной группе. Известно, что индукция гемоксигеназы-1 может происходить вследствие воздействия стресса [31], и желудочно-кишечном тракте *HO-1* транскрипционно активируется в ответ на окислительный стресс, прекондиционирование и острое воспаление [32]. Данный фермент участвует в катаболизме гема с образованием биливердина, свободного железа (Fe^{2+}) и монооксида углерода и способствует снижению окислительных процессов, подавляет синтез провоспалительных цитокинов и стимулирует выработку противовоспалительных факторов [31]. Возможно, в текущем исследовании индукция *HO-1* обусловлена активностью интерлейкина-6, поскольку он может участвовать в сигнальном пути *JAK/STAT*, индуцируя экспрессию гемоксигеназы-1 [33]. Интересно, что в эксперименте с мышами, получавшими рутин и гесперидин (флавоноиды), наблюдалось повышение экспрессии *HO-1* в печени без существенного влияния на активацию *Nrf2* [34].

Экспрессия β -дефензинов в кишечнике индуцируется провоспалительными цитокинами и микроорганизмами [35]. Антибактериальный пептид *AvBD9* обладает широким спектром биологической активности, включая регуляцию иммунных процессов, и в норме слабо экспрессируется [36]. Наша работа выявила новые аспекты регуляции *AvBD9*: при повышенной плотности посадки наблюдалось значительное снижение его экспрессии, за исключением группы, получавшей добавку ДКВЕС с первого дня эксперимента. Сообщается о взаимосвязи между сниженной экспрессией *AvBD9* и тепловым ударом у птиц, и более высокая его активность, видимо, помогает повышать сопротивляемость к последствиям теплового стресса [37]. Мы также отмечаем корреляцию между экспрессией *AvBD9* и среднесуточным приростом в слепом кишечнике бройлеров, что может говорить о

важности активности данного гена в кишечнике исследуемого кросса для продуктивности.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Проведенное исследование показало, что моделируемый стресс вызывает снижение активности транскрипционного фактора *Nrf2* и *GSH-Gpx* в тканях слепого кишечника и печени цыплят-бройлеров, а также снижение *AvBD9* в кишечнике, что свидетельствует о подавлении естественных защитных механизмов организма птицы. В то же время, профилактическое включение в рацион комплексной добавки ДКВЕС, состоящей из дигидрокверцетина, витаминов Е и С, до наступления стрессовых условий, смягчает негативное воздействие стресса на организм птицы. Это проявляется в увеличении активности некоторых генов антиоксидантной защиты (*Nrf2*, *GSH-Gpx*, *HO-1*), а также наблюдается активация иммунного ответа за счет стимуляции определенных генов (*AvBD9*, *IL-6*). Полученные результаты подчеркивают перспективность использования комплекса ДКВЕС для повышения устойчивости птиц к стрессовым факторам и требуют дальнейшего изучения молекулярных механизмов его действия.

GENE EXPRESSION OF ANTIOXIDANT DEFENSE AND IMMUNITY IN BROILER CHICKEN TISSUES UNDER THE INFLUENCE OF AN ADAPTOGEN COMPLEX

Vyuchnaya P.S.* – Junior Researcher, Laboratory of Fundamental Principles of Nutrition of Farm Animals and Fish (ORCID 0009-0008-4669-2395); **Lakhonin P.D.** – Junior Researcher, Laboratory of Fundamental Principles of Nutrition of Farm Animals and Fish (ORCID 0000-0002-7354-0337); **Bardukov N.V.** – Researcher, Laboratory of Genetic Technologies in Agro- and Aquatic Farming (ORCID 0000-0002-5497-2409); **Bogolubova N.V.** – Doctor of Biological Sci., Leading Researcher, Head of the Department of Physiology and Biochemistry of Farm Animals (ORCID 0000-0002-0520-7022).

Federal Research Center for Animal Husbandry named after L.K. Ernst

*vyuchnaya@gmail.com

Financing: the research was supported by the Russian Science Foundation under project 22-16-00024 P.

ABSTRACT

Modern poultry farming technologies are often associated with stress factors that disrupt the balance between free radical production and antioxidant defense, potentially leading to oxidative stress. Consequently, maintaining optimal immune system function and enhancing antioxidant defense, particularly through exogenous antioxidants, is critical for poultry health and adaptation. This study aimed to evaluate the impact of the DHQEC complex (dihydroquercetin, vitamins E and C) on the expression of antioxidant and immune-related genes in the liver and intestinal tissues of broiler chickens under simulated stress. The experiment was carried out on broiler chickens of the «Smena-9» cross (n=40, N=160). A control group and three experimental groups were formed, which were subjected to stress (increase in stocking density by 10%). In addition to the basal diet, the third (from the 21st day of the experiment) and fourth (from the 1st day of the experiment) groups were supplemented with DHQEC: dihydroquercetin (32 mg/kg feed), vitamin E (10 mg/kg feed), and vitamin C (35 mg/kg feed). Real-time PCR was used to analyze the expression of *Nrf2*, *GSH-Gpx*, *CAT*, *SOD*, *HO-1*, *AvBD9*, *IL-6*, and *IL-8* genes in liver and cecum. Results demonstrated that simulated stress reduced the expression of *Nrf2* and *GSH-Gpx* in intestinal and liver tissues, along with decreased *AvBD9* expression, indicating suppressed defense mechanisms. Prophylactic DHQEC administration mitigated these effects by upregulating *Nrf2*, *GSH-Gpx*, and *HO-1* expression, while stimulating *AvBD9* and *IL-6*. A positive correlation was observed between intestinal *AvBD9* expression and average daily weight gain. These findings highlight the potential of the DHQEC complex to enhance stress resilience and productivity in broilers.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles / J. Flieger, W. Flieger, J. Baj, R. Maciejewski // *Materials*. – 2021. – Vol. 14. – P. 4135.
2. Antioxidant Defence Systems and Oxidative Stress in Poultry Biology: An Update / P. F. Surai, I. I. Kochish, V. I. Fisinin, M. T. Kidd // *Antioxidants*. – 2019. – Vol. 8. – No. 7. – P. 235.
3. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants / K. Jomova, S. Y. Alomar, S. H. Alwasel [et al.] // *Arch Toxicol*. – 2024. – Vol. 98. – No. 5. – P. 1323–1367.
4. Surai, P. F. Antioxidant Systems in Poultry Biology: Superoxide Dismutase / P. F. Surai // *J Anim Res Nutr*. – 2015. – Vol. 1. – No. 1. – P. 8.
5. Oxidative stress in poultry production / O. E. Oke, O. A. Akosile, A. I. Oni [et al.] // *Poult Sci*. – 2024. – Vol. 103. No. 9. – P. 104003.
6. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор в развитии типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии / П. В. Глыбочко, В. М. Попков, Н. П. Чеснокова [и др.]. – Саратов: Издательский Дом "Академия Естествознания", 2012. – 275 с.
7. Сурай, П. Стрессы в птицеводстве / П. Сурай // *Животноводство России*. – 2015. – № S1. – С. 30-31.
8. So-In, C. The effects of mulberry (*Morus alba* Linn.) leaf supplementation on growth performance, blood parameter, and antioxidant status of broiler chickens under high stocking density / C. So-In, N. Sunthamala // *Veterinary world*. – 2022. – Vol. 15. – № 11. – P. 2715-2724.
9. Antioxidative and anti-inflammatory effects of vitamin C on the liver of laying hens under chronic heat stress / J. Du, Y. Shi, C. Zhou [et al.] // *Frontiers in Veterinary Science*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1052553.
10. Xu, D. L., Xu, M. M., Wang, D. H. Effect of temperature on antioxidant defense and innate immunity in Brandt's voles / D. L. Xu, M. M. Xu, D. H. Wang // *Zool Res*. – 2019. – Vol. 40. – No. 4. – P. 305-316.
11. Centennial Review: Effects of vitamins A, D, E, and C on the chicken immune system / B. Shojadoost, A. Yitbarek, M. Alizadeh [et al.] // *Poult Sci*. – 2021. – Vol. 100. – No. 4. – P. 100930.
12. Figueroa-Méndez, R., Rivas-Arancibia, S. Vitamin C in Health and Disease: Its Role in the Metabolism of Cells and Redox State in the Brain / R. Figueroa-Méndez, S. Rivas-Arancibia // *Frontiers in Physiology*. – 2015. – Vol. 6.
13. Engwa, G. A. Free Radicals and the Role of Plant Phytochemicals as Antioxidants Against Oxidative Stress-Related Diseases / G. A. Engwa // *Phytochemicals - Source of Antioxidants and Role in Disease Prevention*. InTech, 2018.
14. Botanical Flavonoids: Efficacy, Absorption, Metabolism and Advanced Pharmaceutical Technology for Improving Bioavailability / L. Hu, Y. Luo, J. Yang, C. Cheng // *Molecules*. – 2025. – Vol. 30. – No. 5. – P. 1184.
15. Сравнительная оценка реакционной способности кверцетина и дигидрокверцетина по отношению к пероксильным радикалам / И. Г. Конкина, С. А. Грабовский, Ю. И. Муринов, Н. Н. Кабальнова // *Химия растительного сырья*. – 2011. – № 3. – С. 207-208.
16. Ioannou, I., Mohame, G. Biological Activities and Effects of Food Processing on Flavonoids as Phenolic Antioxidants / I. Ioannou, G. Mohame // *Advances in Applied Biotechnology*. InTech, 2012.
17. Биохимический статус и продуктивные качества свиней (*Sus scrofa domestica*) при моделировании стресса и его коррекции / Р. В. Некрасов, Н. В. Боголюбова, К. С. Остренко [и др.] // *Сельскохозяйственная биология*. – 2023. – Т. 58, № 4. – С. 638-659.
18. Руководство по работе с птицей мясного кросса «Смена 9» с аутоксексной материнской формой / Д. Н. Ефимов, А. В. Егорова, Ж. В. Емануйлова и [др.]. – Сер-

- гиев Посад: ФНЦ «ВНИТИП» РАН, 2020. – 95 С.
- 19.Инструкции по санитарно-микробиологическому контролю тушек, мяса птицы, птицепродуктов, яиц и яйцепродуктов на птицеводческих и перерабатывающих предприятиях. Москва, 1990.
- 20.Livak, K. J., Schmittgen, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method / K. J. Livak, T. D. Schmittgen // *Methods*. – 2001. – Vol. 25. – No. 4. – P. 402–408.
- 21.Sajadimajd, S., Khazaei, M. Oxidative Stress and Cancer: The Role of Nrf2 / S. Sajadimajd, M. Khazaei // *Curr Cancer Drug Targets*. – 2018. – Vol. 18. – No. 6. – P.538–557.
- 22.Unraveling the Nrf2-ARE Signaling Pathway in the DF-1 Chicken Fibroblast Cell Line: Insights into T-2 Toxin-Induced Oxidative Stress Regulation / S. Gao, K. Wang, K. Xiong [et al.] // *Toxins*. – 2023. – Vol. 15. – No. 11. – P. 627.
- 23.Resveratrol inhibits oxidative damage in lungs of heat-stressed broilers by activating Nrf2 signaling pathway and autophagy / M. H. Lu, K. N. Ding, S. S. Liang [et al.] // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2023. – Vol. 258. – P. 114949.
- 24.Vitamin E and vitamin C supplementation improves antioxidant status and immune function in oxidative-stressed breeder roosters by up-regulating expression of GSH-Px gene / N. Min, Z. Y. Niu, T. T. Sun // *Poultry Science*. – 2018. – Vol. 97. – No. 4. – P. 1238–1244.
- 25.Азарова, О. В., Галактионова, Л. П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия / О.В. Азарова, Л.П. Галактионова // *Химия растительного сырья*. – 2012. - № 4. С.61–78.
- 26.Al-Zghoul, M. B., Saleh, K. M., Ababneh, M. M. K. Effects of pre-hatch thermal manipulation and post-hatch acute heat stress on the mRNA expression of interleukin-6 and genes involved in its induction pathways in 2 broiler chicken breeds / M. B. Al-Zghoul, K. M. Saleh, M. M. K. Ababneh // *Poultry Science*. – 2019. – Vol. 98. – No. 4. – P. 1805–1819.
- 27.Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress / I. Bellezza, I. Giambanco, A. Minelli, R. Donato // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. – 2018. – Vol. 1865. – No. 5. – P. 721–733.
- 28.Effects of Vitamin C or E on the Pro-inflammatory Cytokines, Heat Shock Protein 70 and Antioxidant Status in Broiler Chicks under Summer Conditions / I. S. Jang, Y. H. Ko, Y. S. Moon, S. H. Sohn // *Asian-Australas J Anim Sci*. – 2014. – Vol. 27. – No. 5. – P. 749–56.
- 29.Effects of cyclic heat stress or vitamin C supplementation during cyclic heat stress on HSP70, inflammatory cytokines, and the antioxidant defense system in Sprague Dawley rats / S. H. Yun, Y. S. Moon, S. H. Sohn, I. S. Jang // *Experimental animals*. – 2012. – Vol. 61. – No. 5. – P. 543–553.
- 30.Differential splenic cytokine responses to dietary immune modulation by diverse chicken lines / S. B. Redmond, R. M. Tell, D. Coble [et al.] // *Poultry science*. – 2010. – Vol. 89. – No. 8. – P. 1635–1641.
- 31.Бивалькевич, Н. В., Караман, Ю. К. Взаимосвязь экспрессии гемоксигеназы-1 и активности апоптотических процессов в печени крыс при неалкогольном стеатогепатите / Н. В. Бивалькевич, Ю. К. Караман // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2013. - № 3. – С. 25–28.
- 32.Heme oxygenase-1: a novel therapeutic target for gastrointestinal diseases / Y. Naito, T. Takagi, K. Uchiyama, T. Yoshikawa // *J Clin Biochem Nutr*. – 2011. – Vol. 48. – No. 2. – P. 126–133.
- 33.Human Heme Oxygenase-1 Induced by Interleukin-6 via JAK/STAT3 Pathways Is a Tumor Suppressor Gene in Hepatoma Cells / K. C. Chiang, K. S. Chang, S. Y. Hsu [et al.] // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9. – No. 3. – P. 251.
- 34.Влияние рутина и гесперидина на экспрессию гена Nrf2 и активность гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы при их раздельном и совместном действии / А. С. Балакина, Н. В. Трусов, Л. И. Авренева [и др.] // Влияние рутина и гесперидина на экспрессию гена Nrf2 и активность гемок-

сигеназы-1 и nad(p)H-хиноноксидоредуктазы при их раздельном и совместном действии // Вопросы питания. – 2016 – № 3. – С. 18-26.

35. Микрофлора кишечника кур и экспрессия связанных с иммунитетом генов под влиянием пробиотической и пребиотической кормовых добавок / И. И. Кочиш, О. В. Мясникова, В. В. Мартынов, В. И. Смоленский // Сельскохозяйственная биология. – 2020. – Т. 55. – № 2. – С. 315-327.

36. Construction of Recombinant *Pichia pastoris* Carrying a Constitutive AvBD9 Gene and Analysis of Its Activity / J. Tu, K. Qi, T. Xue [et al.] // J. Microbiol. Biotechnol. – 2015. – Vol. 25. – P. 2082–2089.

37. Transcriptome analysis of multiple tissues reveals the potential mechanism of death under acute heat stress in chicken / J. Nan, H. Yang, L. Rong [et al.] // BMC Genomics. – 2023. – Vol. 24. – P. 459.

REFERENCES

1. Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles / J. Flieger, W. Flieger, J. Baj, R. Maciejewski // Materials. – 2021. – Vol. 14. – P. 4135.

2. Antioxidant Defence Systems and Oxidative Stress in Poultry Biology: An Update / P. F. Surai, I. I. Kochish, V. I. Fisinin, M. T. Kidd // Antioxidants. – 2019. – Vol. 8. – No. 7. – P. 235.

3. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants / K. Jomova, S. Y. Alomar, S. H. Alwasel [et al.] // Arch Toxicol. – 2024. – Vol. 98. – No. 5. – P. 1323–1367.

4. Surai, P. F. Antioxidant Systems in Poultry Biology: Superoxide Dismutase / P. F. Surai // J Anim Res Nutr. – 2015. – Vol. 1. – No. 1. – P. 8.

5. Oxidative stress in poultry production / O. E. Oke, O.A. Akosile, A.I. Oni [et al.] // Poult Sci. – 2024. – Vol. 103. No. 9. – P. 104003.

6. Activation of lipoperoxidation as a leading pathogenetic factor in the development of typical pathological processes and diseases of various etiologies / P. V. Glybochko, V. M. Popkov, N. P. Chesnokova [et al.]. – Saratov: Publishing House "Academy of Natural Sciences", 2012. – 275 p. (In Russ.).

7. Surai, P. Stresses in poultry farming / P. Surai // Animal husbandry of Russia. – 2015. – No. S1. – P. 30-31. (In Russ.).

8. So-In, C. The effects of mulberry (*Morus alba* Linn.) leaf supplementation on growth performance, blood parameter, and antioxidant status of broiler chickens under high stocking density / C. So-In, N. Sunthamala // Veterinary world. – 2022. – Vol. 15. – № 11. – P. 2715-2724.

9. Antioxidative and anti-inflammatory effects of vitamin C on the liver of laying hens under chronic heat stress / J. Du, Y. Shi, C. Zhou [et al.] // Frontiers in Veterinary Science. – 2022. – Vol. 9. – P. 1052553.

10. Xu, D. L., Xu, M. M., Wang, D. H. Effect of temperature on antioxidant defense and innate immunity in Brandt's voles / D. L. Xu, M. M. Xu, D. H. Wang // Zool Res. – 2019. – Vol. 40. – No. 4. – P. 305-316.

11. Centennial Review: Effects of vitamins A, D, E, and C on the chicken immune system / B. Shojadoost, A. Yitbarek, M. Alizadeh [et al.] // Poult Sci. – 2021. – Vol. 100. – No. 4. – P. 100930.

12. Figueroa-Méndez, R., Rivas-Arancibia, S. Vitamin C in Health and Disease: Its Role in the Metabolism of Cells and Redox State in the Brain / R. Figueroa-Méndez, S. Rivas-Arancibia // Frontiers in Physiology. – 2015. – Vol. 6.

13. Engwa, G. A. Free Radicals and the Role of Plant Phytochemicals as Antioxidants Against Oxidative Stress-Related Diseases / G. A. Engwa // Phytochemicals - Source of Antioxidants and Role in Disease Prevention. InTech, 2018.

14. Botanical Flavonoids: Efficacy, Absorption, Metabolism and Advanced Pharmaceutical Technology for Improving Bioavailability / L. Hu, Y. Luo, J. Yang, C. Cheng // Molecules. – 2025. – Vol. 30. – No. 5. – P. 1184.

15. Comparative assessment of the reactivity

- of quercetin and dihydroquercetin to peroxy radicals / I. G. Konkina, S. A. Grabovsky, Yu. I. Murinov, N. N. Kabalnova // Chemistry of vegetable raw materials. - 2011. - No. 3. - P. 207-208. (In Russ.).
16. Ioannou, I., Mohame, G. Biological Activities and Effects of Food Processing on Flavonoids as Phenolic Antioxidants / I. Ioannou, G. Mohame // Advances in Applied Biotechnology. InTech, 2012.
17. Biochemical status and productive qualities of pigs (*Sus scrofa domestica*) in stress modeling and correction / R. V. Nekrasov, N. V. Bogolyubova, K. S. Ostrenko [et al.] // Agricultural Biology. - 2023. - Vol. 58, No. 4. - P. 638-659. (In Russ.).
18. Guidelines for working with meat-cross poultry "Smena 9" with an autosex maternal form / D.N. Efimov, A.V. Egorova, Zh.V. Emanuilova and [others]. - Sergiev Posad: VNITIP Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences, 2020. - 95 p. (In Russ.).
19. Instructions on sanitary and microbiological control of carcasses, poultry meat, poultry products, eggs and egg products at poultry and processing enterprises. Moscow, 1990. (In Russ.).
20. Livak, K. J., Schmittgen, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{(-Delta Delta C(T))} Method / K. J. Livak, T. D. Schmittgen // Methods. - 2001. - Vol. 25. - No. 4. - P. 402-408.
21. Sajadimajd, S., Khazaei, M. Oxidative Stress and Cancer: The Role of Nrf2 / S. Sajadimajd, M. Khazaei // Curr Cancer Drug Targets. - 2018. - Vol. 18. - No. 6. - P. 538-557.
22. Unraveling the Nrf2-ARE Signaling Pathway in the DF-1 Chicken Fibroblast Cell Line: Insights into T-2 Toxin-Induced Oxidative Stress Regulation / S. Gao, K. Wang, K. Xiong [et al.] // Toxins. - 2023. - Vol. 15. - No. 11. - P. 627.
23. Resveratrol inhibits oxidative damage in lungs of heat-stressed broilers by activating Nrf2 signaling pathway and autophagy / M. H. Lu, K. N. Ding, S. S. Liang [et al.] // Ecotoxicology and Environmental Safety. - 2023. - Vol. 258. - P. 114949.
24. Vitamin E and vitamin C supplementation improves antioxidant status and immune function in oxidative-stressed breeder roosters by up-regulating expression of GSH-Px gene / N. Min, Z. Y. Niu, T. T. Sun // Poultry Science. - 2018. - Vol. 97. - No. 4. - P. 1238-1244.
25. Азарова, О. В., Галактионова, Л. П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия / О.В. Азарова, Л.П. Галактионова // Химия растительного сырья. - 2012. - № 4. С.61-78.
26. Al-Zghoul, M. B., Saleh, K. M., Ababneh, M. M. K. Effects of pre-hatch thermal manipulation and post-hatch acute heat stress on the mRNA expression of interleukin-6 and genes involved in its induction pathways in 2 broiler chicken breeds / M. B. Al-Zghoul, K. M. Saleh, M. M. K. Ababneh // Poultry Science. - 2019. - Vol. 98. - No. 4. - P. 1805-1819.
27. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress / I. Bellezza, I. Giambanco, A. Minelli, R. Donato // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research. - 2018. - Vol. 1865. - No. 5. - P. 721-733.
28. Effects of Vitamin C or E on the Pro-inflammatory Cytokines, Heat Shock Protein 70 and Antioxidant Status in Broiler Chicks under Summer Conditions / I. S. Jang, Y. H. Ko, Y. S. Moon, S. H. Sohn // Asian-Australas J Anim Sci. - 2014. - Vol. 27. - No. 5. - P. 749-56.
29. Effects of cyclic heat stress or vitamin C supplementation during cyclic heat stress on HSP70, inflammatory cytokines, and the antioxidant defense system in Sprague Dawley rats / S. H. Yun, Y. S. Moon, S. H. Sohn, I. S. Jang // Experimental animals. - 2012. - Vol. 61. - No. 5. - P. 543-553.
30. Differential splenic cytokine responses to dietary immune modulation by diverse chicken lines / S. B. Redmond, R. M. Tell, D. Coble [et al.] // Poultry science. - 2010. - Vol. 89. - No. 8. - P. 1635-1641.
31. Bivalkevich, N. V., Karaman, Yu. K. The relationship between hemoxygenase-1 expression and the activity of apoptotic processes in the rat liver in nonalcoholic steatohepatitis / N. V. Bivalkevich, Yu. K. Kara-

- man // Pacific Medical Journal. – 2013. - № 3. – P. 25-28. (In Russ).
32. Heme oxygenase-1: a novel therapeutic target for gastrointestinal diseases / Y. Naito, T. Takagi, K. Uchiyama, T. Yoshikawa // J Clin Biochem Nutr. – 2011. – Vol. 48. – No. 2. – P. 126–133.
33. Human Heme Oxygenase-1 Induced by Interleukin-6 via JAK/STAT3 Pathways Is a Tumor Suppressor Gene in Hepatoma Cells / K. C. Chiang, K. S. Chang, S. Y. Hsu [et al.] // Antioxidants. – 2020. – Vol. 9. – No. 3. – P. 251.
34. The effect of rutin and hesperidin on the expression of the Nrf2 gene and the activity of hemoxygenase-1 and NAD(P)H-quinone oxidoreductase under their separate and combined action / A. S. Balakina, N. V. Trusov, L. I. Avreneva [et al.] // Nutrition issues. - 2016 – No. 3. – pp. 18-26. (In Russ.).
35. The intestinal microflora of chickens and the expression of immunity-related genes under the influence of probiotic and prebiotic feed additives / I. I. Kochish, O. V. Myasnikova, V. V. Martynov, V. I. Smolensky // Agricultural Biology. – 2020. – Vol. 55. – No. 2. – P. 315-327. (In Russ).
36. Construction of Recombinant *Pichia pastoris* Carrying a Constitutive AvBD9 Gene and Analysis of Its Activity / J. Tu, K. Qi, T. Xue [et al.] // J. Microbiol. Biotechnol. – 2015. – Vol. 25. – P. 2082–2089.
37. Transcriptome analysis of multiple tissues reveals the potential mechanism of death under acute heat stress in chicken / J. Nan, H. Yang, L. Rong [et al.] // BMC Genomics. – 2023. – Vol. 24. – P. 459.