

**НОВЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ:
ВОЗМОЖНОСТИ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
В КОРМЛЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ
ЖИВОТНЫХ И ПТИЦ**

Крюков Валерий Сергеевич

kryukov.v.s@mail.ru

ООО «Кормогран», Директор по развитию. Доктор биол. наук, профессор
Москва. Российская Федерация,

Зиновьев Сергей Владимирович

E-mail: neollit_13@mail.ru

Ст. научный сотрудник, кандидат с.-х. наук ВНИИПП- филиал ФГБНУ ФНЦ
ВНИТИП, п. Ржавки Московской обл. Российская Федерация,

Галецкий Владимир Болеславович

E-mail: vl.galetski@gmail.com

³АО «Гатчинский ККЗ», Зам. генерального директора по инновациям, доктор
с.-х. наук пос. Малые Колпаны, Гатчинский р-н, Ленинградская обл. Российская
федерация,

Юлдашев Дилишод Кулдашевич

E-mail: uzkronvetservis@mail.ru

⁴Научно исследовательский институт животноводства и птицеводства,
заведующий отделом, кандидат с.-х. наук, поселок Водопад Кибрайский р-н,
Ташкенская обл. Республика Узбекистан,

Молтараус Михаил Андреевич

E-mail: M.Poltarauz@kormogran.ru

ООО «Кормогран», Генеральный директор

Аннотация: Органические соединения микроэлементов получили широкое распространение в кормлении животных. Среди них особое внимание привлекли хелаты. В обзоре дана общая характеристика хелатов с аминокислотами и гидролизатами протеинов, уделено внимание константам стабильности хелатов и её значению для кормовых достоинств. Вначале преимущество органических соединений металлов перед неорганическими объясняли их лучшей доступностью. Преимущество органических соединений металлов перед неорганическими связывают с их лучшей доступностью. В последние годы появились новые научные факты, которые невозможно объяснить этим доводом. Они включают: одинаковое в ряде случаев влияние на продуктивность животных органических и неорганических источников; повышение продуктивности под влиянием одного из органических соединений микроэлементов, также как и их комплекс; лучшая продуктивность при совместном использовании органических и неорганических источников микроэлементов по сравнению с органическими. На основании анализа опубликованных работ определены проблемы, требующие дальнейшего изучения в России и Узбекистане.

Ключевые слова: микроэлементы, органические источники минералов, хелаты, константы стабильности, биодоступность, продуктивность животных.

Annotation: Organic trace elements are widely used in animal feed. Among them, chelates attracted particular attention. The review gives a general description of chelates with amino acids and protein hydrolysates, focuses on the stability constants of chelates and its significance for nutritional benefits. The results of numerous evaluations of the effectiveness of the use of organic metal compounds are ambiguous due to the lack of understanding of the mechanisms of their assimilation and the lack of ways to influence this process. In recent years, new scientific facts have appeared that cannot be explained by this argument. They include: the same effect in several cases on the productivity of animals of organic and inorganic sources; increased productivity under the influence of one of the organic compounds of trace elements, as well as their complex; better productivity when using organic and inorganic sources of trace elements in comparison with organic. Based on the analysis of published works, problems are identified that require further study in Russia and Uzbekistan.

Keywords: trace elements, organic mineral sources, chelates, stability constants, bioavailability, animal productivity

Актуальность темы: Макро- и микроэлементы играют ключевую роль в процессах обмена веществ в организме и необходимы для правильного роста и развития животных. Преимущественно они действуют как катализаторы многих ферментов и гормонов и, как результат, оказывают влияние на рост, формирование костей, структуру и функции ферментов, аппетит.

Недостаток минеральных элементов в рационах животных и птиц проявляется в виде многочисленных нарушений процессов обмена веществ в их организме, которые ведут к снижению темпов роста, потере аппетита, нарушениям репродуктивной функции и ослаблению иммунитета.

В качестве источника микроэлементов (МЭ) в промышленном кормопроизводстве традиционно используют соли металлов и их окислы, хотя потребление животными органических веществ, содержащих минералы, не ново и существует не меньше, чем животный мир. С растительными кормами в организм постоянно поступают минералы, связанные с белками, углеводами и другими органическими соединениями. Эти вещества разнообразны и не изучены с позиции питания, поэтому им не уделяют внимания. Усиленное внимание привлёк только фосфор, изучение которого в составе фитатов, сопровождалось разработкой ряда фитаз, повышающих его использование (1). В кормах промышленного производства одновременно присутствуют минералы в составе органических соединений (ОСМ), содержащихся в сырье, и другая часть – в виде добавленных неорганических соединений (НСМ). Соотношение этих частей не изучено и поэтому не учитывается. Нормируют только добавляемые источники МЭ. ОСМ начали активно предлагать на рынке кормового сырья последние 20 – 25 лет, хотя их активное изучение начали 60-70 лет тому назад, уделяя основное внимание органическим соединениям, содержащим микроэлементы (ОСМЭ). На рынке кормовых добавок предлагают не все ОСМ,

а в основном ОСМЭ. Это обусловлено тем, что производство ОСМ в несколько раз дороже по сравнению с НСМ. Органические соединения кальция и фосфора давно используют в медицине в качестве лекарственных препаратов, поэтому существующие на них цены считают приемлемыми. Учитывая, что на кальций в лактате приходится 13%, а в глюконате – 8,9%, то в корма для цыплят их придётся включать от 2 до 4,5 %, и курам-несушкам в несколько раз больше. Эти дозы не приемлемы ни с точки зрения разработки рецептов, ни экономически. ОСМЭ включают в корма в небольшом количестве, поэтому, несмотря на их высокую стоимость, они и не создают заметной финансовой нагрузки на стоимость кормов. Поставщики названием «органические микроэлементы» пытаются придать продуктам некие дополнительные свойства. В химии понятие «органические микроэлементы» не приемлемо. Любой элемент сам по себе не может быть органическим.

Результаты исследований новых органических соединений микроэлементов.

Хелаты и их свойства. Хелаты образуются в результате взаимодействия положительно заряженных ионов металла, с лигандами, представленными органическими соединениями. Лиганд, несколькими химическими связями (не менее двух) присоединяясь к иону металла, образует гетероциклическое соединение. В результате все валентности металла заняты, и его взаимодействие с другими веществами ограничено. Лигандами могут быть различные соединения, но для производства кормовых добавок предпочтительно используют аминокислоты, их смеси, гидролизаты белков, углеводы, органические кислоты и реже другие вещества, обладающие подходящими свойствами.

При использовании аминокислот в качестве лиганда, в образовании связей участвуют кислород гидроксила карбоксильной группы и азот аминогруппы (2). Стабильность хелатов определяет размера кольца, если последнее содержит 4 атома, то образуется неустойчивое соединение в виду малого угла связи между металлом и лигандом; низкой стабильностью характеризуются кольца, содержащие более 7 атомов. Устойчивыми являются хелаты, кольцо которых включает 5 – 6 атомов (3). Одновалентные металлы присоединяют лиганд одной связью, и поэтому не способны образовывать хелаты. Их органические комплексы не устойчивы, так как обладают незамкнутой структурой и подвергаются диссоциации в желудочно-кишечном тракте (4). Из этого следует, что хелаты – это комплексные соединения, но не каждый комплекс является хелатом.

Катионы металлов, высвобождающиеся в ЖКТ из органических солей металлов, нестойких хелатов и других ОСМЭ, по свойствам не будут отличаться от ионов, происходящих из неорганических соединений микроэлементов (НСМЭ), и обладать перед ними преимуществами. Хелаты, содержащие в качестве лиганда одну из аминокислот, называют по названию аминокислоты, добавляя название металла. Хелаты, созданные на основе гидролизатов протеина, включают металл, связанный с разными аминокислотами и пептидами, отражающими состав гидролизованного белка. Их называют протеинатами, – они представлены сложной

смесью соединений металла с различными продуктами гидролиза и существенно отличаются по свойствам в зависимости от состава и глубины гидролиза протеина (5). Хелаты, предлагаемые для кормовых целей, должны отвечать следующим параметрам (6):

1. Молекулярная масса не выше 800 Дальтон.
2. Молекула должна быть электронейтральной.
3. Хелат должен быть стабильным в среде желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
4. Равновесная концентрация ионов металла и лиганда не должна быть сдвинута в сторону образования катионов.
5. Лиганд хелата не должен быть токсичным и легко подвергаться метаболизму.

Предполагают, что хелаты, содержащие аминокислоты (или дипептиды), проникают в слизистую оболочку кишечника и далее в кровь без изменения, хотя строгие научные доказательства этого утверждения отсутствуют. Из перечисленных свойств важнейшим, определяющим успешность применения хелатов в кормлении, следует считать их стабильность, которая зависит от химических свойств металла и органического аниона, а также стереохимии образуемых молекул. Без учёта этих свойств невозможно прогнозировать эффективность рассматриваемых соединений.

Применение хелатов микроэлементов. В качестве критерия эффективности применения хелатов в кормлении животных используют продуктивность. О доступности металлов из хелатов судят по концентрации минералов в костях, в крови и других тканях организма, активности целевых ферментов, и в последнее время – по влиянию на активность специфических генов.

Отечественные учёные начали разработку хелатов и изучение их использования в кормлении животных ещё в 60-е годы прошлого столетия. Особенно выделялась школа Казанского ветеринарного института, сотрудниками которого были синтезированы хелаты металлов с различными лигандами (7 -11). В это же время интерес к этой проблеме проявляли и другие исследователи (12-25). Было проведено ряд фундаментальных исследований, которые завершились защитой около 30 кандидатских и докторских диссертаций. Были разработаны способы синтеза хелатных соединений, изучены их сравнительные характеристики; производство некоторых из них было освоено в промышленном масштабе. Российские научные разработки не уступали зарубежным, хотя в последние годы, в связи со скудным финансированием науки, в этом направлении отмечается застой. Вышеназванные разработчики были сотрудниками ведущих научно-исследовательских институтов или вузов, которые проводили работы в инициативном порядке, движимые научным интересом или перспективами карьерного роста. Оригинальность их работ подтверждена десятками свидетельств на изобретения, патентами на новые продукты и способы их получения, однако ни в одном из случаев разработчики не планировали заниматься производством созданных продуктов. Это было обусловлено экономическими условиями во время позднего СССР и переходного периода в России, отсутствием у разработчиков знаний и навыков построения бизнеса.

Проблемы и перспективы использования. Ограниченное производство ОСМЭ в России начато в последние годы коммерческими фирмами, не связанными с их разработкой. Богатый научный потенциал остался не реализованным. На рынке кормовых добавок в России и Узбекистана преобладают импортные продукты. Для зарубежных фирм производство ОСМЭ является основным бизнесом, и они выделяют средства, необходимые для регистрации новых продуктов, их рекламы и содержания специалистов, которые занимаются продажами и сопровождением новых продуктов. Российские и узбекские разработчики не располагают финансовой поддержкой.

Не следует исключать возможность действия исходных молекул ОСМЭ в организме, которые, в случае поступления в кровяное русло без изменений, в зависимости от стабильности органических комплексов, будут в разной степени передавать металлы ферментам. Если предположение о действии ОСМЭ на метаболизм стероидных гормонов оправдается хотя бы в малой степени, то это может привести к негативным последствиям при потреблении детьми мяса, молока или яиц с остатками ОСМЭ. Это создаст социальную проблему. Мировой наукой эта проблема совершенно не изучена.

Оценка существующих и создание новых ОСМЭ, обеспечивающих их успешное применение, требуют разработки и изучения следующих проблем:

1. Разработать методы определения заявленных ОСМЭ в составе их препаратов, премиксах и остатков в продуктах питания.
2. Изучить стабильность и превращения ОСМЭ в различных отделах ЖКТ.
3. Выявить возможность и факторы, влияющие на перенос интактных ОСМЭ через стенку кишечника.
4. Изучить роль металлотионеинов в стенке кишечника и печени.
5. Выявить факторы, влияющие на передачу металлов от транспортных белков к белкам-ферментам.

Практическое применение ОСМЭ ограничивают:

- невозможность научно-обоснованного прогнозирования влияния ОСМЭ на продуктивность животных;
- отсутствие методов контроля содержания ОСМЭ в составе приобретаемых препаратов, премиксах и кормах, что создаёт возможность фальсификации предлагаемых продуктов;
- отсутствие научных рекомендаций по определению свойств ОСМЭ, влияющих на продуктивность.
- отсутствие информации о сравнительной эффективности ОСМЭ различных производителей в России и Узбекистане.

Главный довод преимущества ОСМЭ перед НСМЭ заключается в лучшем их всасывании или точнее – проникновении через стенку кишечника в кровь. Этот факт установлен для большинства ОСМЭ и не подлежит сомнению. Однако заявление о большей доступности МЭ из ОСМЭ по сравнению с НСМЭ следует уточнить. Если под доступностью понимают использование МЭ в организме, то всосавшийся продукт необязательно будет использован или использован полностью. Доступность определяют как долю потребляемого элемента, которая используется для биохимического или физиологического функционирования

(21). На доступность МЭ влияют возраст, вид животных, количество минерала в рационе, природа соединений, содержащих МЭ, другие пищевые компоненты и факторы окружающей среды (19- 22).

Несмотря на то, что со времени публикации обзора прошло 25 лет, актуальность информации не изменилась. Похожий обзор был опубликован в 2013 году, в котором дан мета-анализ результатов исследований, опубликованных в период 1986 – 2010 годов.

В данных анализах сообщено, что биодоступность цинка из органических источников у птицы составляла 85-117 % относительно неорганических и достоверно не отличалась от 100% ($P > 0,05$). Содержание цинка в костях и плазме крови линейно повышалось с увеличением дозы ($R^2 = 0,91$; $P < 0,01$); по этому критерию не было достоверной разницы между органическими и неорганическими источниками ($P > 0,10$). У свиней, независимо от источника цинка, его концентрация в плазме крови, костях, активность щелочной фосфатазы и удержание цинка в организме зависели от дозы ($R^2 = 0,89$). Биодоступность цинка из ОСМЭ по отношению к НСМЭ была близка к 100%, варьируя в пределах 85 – 117% по плазме, печени, костям, щелочной фосфатазе и доли цинка, удержанного в теле. В целом авторы пришли к заключению, что бройлеры и поросята используют цинк из добавок одинаково эффективно независимо от его источника, замена НСМЭ на ОСМЭ не оказала влияния на продуктивность бройлеров. Преимущество ОСМЭ заключалось в возможности снижения доз, добавляемых в корма МЭ и уменьшение их выделения с помётом на 30 -50% (23,24).

Заключение. Анализируя представленные данные, обратим внимание что высокое содержание МЭ бывает в основном комбикорме, которого могло быть достаточным для удовлетворения потребности птицы. По этому различные опыты скармливание цыплятам кормов, содержащих хелаты МЭ с умеренной и высокой константами стабильности, повышало концентрацию белка, транспортирующего двухвалентные металлы и мРНК, кодирующую его образование. Хелаты различных МЭ во многих случаях увеличивали концентрацию транспортного белка и его мРНК была выше в двенадцатиперстной кишке, чем в тощей и подвздошной. Содержание марганца в плазме крови из воротной вены увеличивалось под влиянием испытанных источников в следующем порядке: сульфат марганца < хелат со средней стабильностью < хелат с высокой стабильностью. На основании изучения кинетики переноса например марганца через слизистую оболочку кишечника пришли к выводу, что в двенадцатиперстной кишке бройлеров существует, по меньшей мере, ещё один путь, участвующий в переносе марганца в составе органических соединений, который отличается от транспортной системы для марганца из неорганических соединений (25).

Общепризнанная научная методология оценки доступности и усвояемости микроэлементов из любых источников отсутствует. Для её оценки используют: 1 – балансовые опыты, 2 – определение количества всосавшихся МЭ из ЖКТ, 3 – концентрацию МЭ в отдельных тканях и секретируемых жидкостях, 4 – содержание МЭ в целом организме, 5 – влияние на специфичные биохимические

процессы, 6 – активность ферментов, зависимых от МЭ, 7 – активность генетических маркеров, связанных с МЭ, 8 – влияние на продуктивность животных и отдельные физиологические функции. В зависимости от выбранных критериев или их сочетания выводы будут различаться. С практической точки зрения установление оптимальной нормы потребности, в любом питательном веществе методически предусматривает установление его количества, обеспечивающего достижение максимальной продуктивности или другого целевого признака. Для определения потребности животных в МЭ во всё мире было проведено десятки сотен исследований, которые позволили установить нормы потребности в МЭ и влияющие на них факторы.

Принятию решения о применении ОСМЭ в России и Узбекистане должно предшествовать их испытание в различных НИИ животноводства, птицеводства, ветеринарии в конкретных условиях и оценка экономической эффективности их.

С учётом предполагаемого «экстра минерального» действия ОСМЭ, можно обратить внимание на подтверждённую в научных исследованиях эффективность применения органического источника одного из МЭ, предпочитая хелаты цинка. В России и Узбекистане имеется месторождения почти всех микроэлементов необходимых для производства органических соединений микроэлементов. При налаживании производства ОСМЭ можно будет не только профилактировать болезни обмена веществ животных и птиц, также появиться возможность экспорта их в другие страны

Литература.

1. Крюков В.С., Глебова И.В., Антипов А.А. Оценка действия фитаз в пищеварительном тракте и использование препаратов фитазы в питании животных (обзор). Проблемы биологии продуктивных животных, 2019, 2: 19-43
2. Mellor D.P., 1964 Chelating agent and metal chelates, Academic Press N-Y, 1964. P18.
3. Kratzer E. H and Vohra P. Chelates in nutrition. 1986. CRC Press, Florida. P.9.
4. Ashmead, S.D., 2001. The chemistry of ferrous bis-glycinate chelate. Arch. Latinoam. Nutr., 51:7–12.
5. Cao, J., P. R. Henry, R. Guo, R. A. Holwerda, J. P. Toth, R. C. Littell, R. D. Miles and C. B. Ammerman. 2000. Chemical characteristics and relative bioavailability of supplemental organic zinc sources for poultry and ruminants. J. Anim. Sci. 78:2039-2054.
- 6 AAFCO. Association of American feed control officials, inc., AAFCO official definition 57.142, Official publication 1990, p. 164 – 165.
7. Казаков, Х.Ш. 1963. К биохимии металлов и их органических хелатных комплексов И Материалы к третьей Поволж. конф. физиологов, биохимиков и фармакологов. Горький, с. 201-203.
8. Бинеев Р. Г. 1973. Исследование биологической активности хелатных соединений меди и кобальта с метионином и лимонной кислотой. Автореферат дис. кандидата биол. наук. Казань, 20 с.
9. Бинеев Р.Г., Идрисова К.Г. 1972. Влияние комплексов биогенных металлов с биоактивными органическими соединениями на иммуногенез при некоторых инфекционных болезнях, Профилактика и лечение с.-х. животных, Одесса. – С. 645.

10. Тен, Э.В., Казаков Х.Ш. 1968, К биохимии металлопротеидов, Учёные записки КВИ. 97:179-181.
11. Логинов Г.П. 1981, Влияние синтетических металлохелатов на содержание аминокислот в плазме крови и продуктивность кур, Научн. труды КГВИ, т. 137. – С. 67-71.
12. Логинов, Г.П. 2005. Влияние хелатов металлов с аминокислотами и гидролизатами белков на продуктивные функции и обменные процессы организма животных: дис. доктора биол. наук, Казань, 359 с.
13. Арсеньев А.Ф., Фролова Л.А. 1973. Биологическое значение хелатирования катионов в пищеварительном тракте сельскохозяйственных животных и птиц. Сборник научных трудов. МВА. 63: 38-46.
14. Березина Л.П., Позигун А.И., Мисюренко В.Л. 1970.. Синтез внутриклеточных соединений двухвалентного марганца с некоторыми аминокислотами, Журнал неорганической химии. 15:2402-2404.
15. Ершова В.А. 1982. Влияние гистидината и метионината меди на распределение меди и железа в организме поросят, Бюлл. ВНИИ физиол., биохимии и питания с.-х. животных, N 3: 47-49.
16. Горобец А.И. 1984. Биологическая эффективность хелатных соединений микроэлементов в питании цыплят-бройлеров. Автореферат дис. кандидата биол. наук, Боровск, 25 с.
17. Файтельберг Р.О., Еракова Т.А., 1975, Всасывание комплексных соединений марганца с аминокислотами в тонком кишечнике, Физиологический журнал СССР. 111:1415-1420.
18. Кузнецов С.Г. 1992. Биологическая доступность минеральных веществ для животных. Обзорная информация. М., 1992, 52 с.
19. Крюков, В. 2008, Органические соединения микроэлементов: за и против. Животноводство России. 2008. №8. С. 62-65.
20. Занкевич, А. Ю. Разработка и использование в кормлении свиней новых белково-минеральных комплексов. Автореферат. дис. доктора биол. наук. Дубровицы, 1998. 38 с.
21. Бушов А.В., 2005. Синтез и использование хелатных структур биогенных элементов в технологии выращивания молодняка свиней для оптимизации его физиолого-биохимического статуса и повышения продуктивности 2005 год, Автореферат дис. доктора биол. наук. Ульяновск, 40 с.
22. O'Dell, B. L. 2019. Mineral-ion interaction as assessed by bioavailability and ion channel function. p. 641-659. In: Handbook of nutritionally essential mineral elements. Eds: B. L. O'Dell and R. A. Sunde. CRC Press. 712 p.
23. Schlegel P., Sauvant D. and Jondreville C. 2013, Bioavailability of zinc sources and their interaction with phytates in broilers and piglets. Animal. 7: 47-59.
24. Nollet, L., van der Kils, J. D., Lensing, M. and Spring, P. 2007. The effect of replacing inorganic with organic trace minerals in broiler diets on production and mineral excretion. J. Appl. Res., 16:592-597.
25. Bai, S.-P., Lu, L., Wang, R.-L., Xi, L., Zhang, L.-Y., Luo X.-G. 2012, Manganese source affects manganese transport and gene expression of divalent metal transporter 1 in the small intestine of broilers, The British journal of nutrition. 108: 267-276.