

МИКОТОКСИНЫ И АНТИОКСИДАНТЫ: НЕПРИМИРИМАЯ БОРЬБА. ОХРАТОКСИН А

В. ФИСИНИН, первый вице-президент, академик Россельхозакадемии, директор ВНИТИП

П. СУРАЙ, иностранный член Россельхозакадемии,

профессор биохимии питания Шотландского сельскохозяйственного колледжа и Университета Глазго

Среди значительного разнообразия микотоксинов наиболее часто встречающимися контаминантами корма являются охратоксины, Т-2 токсин, ДОН, фумонизины, зеараленон и афлатоксины. Их распространение во многом зависит от климатических условий. Например, наличие афлатоксинов характерно главным образом для стран с тропическим климатом, включая Индию, Таиланд, страны Ближнего Востока и Латинской Америки. Для стран с умеренным климатом, в том числе для России и ближнего зарубежья, проблемой являются охратоксины, ДОН и Т-2 токсин.

Микотоксины образуются на разных стадиях производства зерновых. Например, фузариевые микотоксины поражают зерновые в процессе роста, поэтому их называют полевыми микотоксинами; микотоксины, продуцируемые грибами *Aspergillus* и *Penicillium*, обычно образуются при ненадлежащем хранении зерна, их называют микотоксинами хранения.

Учитывая, что условия хранения зерна в странах на постсоветском пространстве до сих пор все еще не оптимальные, а урожаи зерновых достаточно высокие, в данном обзоре мы остановимся на **охратоксине А**, наиболее негативно влияющем на показатели животноводства. Рассмотрим его распространение, токсичность, молекулярные механизмы действия и возможные методы защиты от токсического действия этого токсина в птицеводстве и свиноводстве.

Охратоксины представляют собой группу микотоксинов, которые образуются в качестве вторичных метаболитов плесневых грибов рода *Aspergillus* и *Penicillium*. Основной производителем охратоксинов среди пенициллиновых грибов — *Penicillium verrucosum*, среди аспергилловых — *Aspergillus ochraceus* и некоторые другие виды аспергилл, включая *A. carbonarius* и *A. niger*. Грибки, продуценты охратоксинов, различаются по занимаемым экологическим нишам, по продуктам, которые они заражают, и по частоте их появления в различных географических зонах. Например, *P. verrucosum* развивается только при температурах ниже 30°C и при активности воды на уровне 0,8. Следовательно,

его можно обнаружить в зерне и зернопродуктах лишь в регионах с прохладным климатом, например в Канаде и северных регионах Европы.

Аспергилловый грибок *A. ochraceus* развивается при умеренных температурах и при активности воды выше 0,8. Он обнаруживается в хранящихся кормах, в том числе в зерновых, и продуктах питания, однако редко в высоких концентрациях. *A. carbonarius* растет при высоких температурах и поражает, как правило, созревающие фрукты, свежий виноград, продуцируя микотоксины, которые также можно обнаружить в сухофруктах, вине и кофе.

Наиболее токсичным и распространенным представителем группы охратоксинов является охратоксин А. Комплексные исследования в Европе показали, что средняя концентрация охратоксина А в зерновых культурах (проанализировано 2700 образцов), загрязненных этим токсином, колеблется в широких пределах. Так, пшеница была контаминирована охратоксином А в количестве в среднем (по странам): в Германии 40% исследованных образцов — 0,11 мкг/кг (1995 г.); в Норвегии 14% — 0,7 мкг/кг (1998 г.); в Швеции 52% — 0,37 мкг/кг (1999 г.), в Дании

30% — 0,7 мкг/кг (1986–1992 гг.). Таким образом, концентрация охратоксина А в пораженных им образцах пшеницы составила в среднем 0,38 мкг/кг. Ячмень: в Германии 86% исследованных образцов — 0,07 мкг/кг (1995–1998 гг.), в Великобритании 27% — 0,7 мкг/кг. Кукуруза: в Германии 61% исследованных образцов — 0,17 мкг/кг, в то время как в Великобритании загрязненность кукурузы этим микотоксином обнаружена только в 10% образцов.

Следует отметить, что количество исследованных образцов в каждой стране чаще всего не превышало 100–200. Тем не менее из представленного материала можно заключить, что попадание охратоксина А в корма для сельскохозяйственных животных и птицы является чаще правилом, чем исключением. Улучшение условий сбора и хранения зерновых — основной метод снижения уровня этого микотоксина в пшенице, ячмене и кукурузе.

«ТИХИЕ УБИЙЦЫ», «НЕВИДИМЫЕ ВОРЫ», «ВАЖНЕЙШИЕ КОНТАМИНАНТЫ КОРМА», «ПРИРОДНЫЕ ТОКСИНЫ» — ТАКИЕ НАЗВАНИЯ БЫЛИ ДАНЫ ГРУППЕ МЕТАБОЛИТОВ ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБКОВ — МИКОТОКСИНАМ. В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ МНОГО ВНИМАНИЯ УДЕЛЯЕТСЯ ОТРИЦАТЕЛЬНОМУ ВЛИЯНИЮ ЭТИХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОДУКТИВНЫЕ И ВОСПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЕ КАЧЕСТВА СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ И ПТИЦЫ. НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ СПЕЦИАЛИСТЫ ПРИШЛИ К ЗАКЛЮЧЕНИЮ, ЧТО ПОЛНОСТЬЮ РЕШИТЬ ПРОБЛЕМУ КОНТАМИНАЦИИ КОРМОВ МИКОТОКСИНАМИ ПРАКТИЧЕСКИ НЕВОЗМОЖНО

В исследованиях, результаты которых были опубликованы в 2002 г., изучалось содержание охратоксина А в кукурузных кормах для птицы, свиней и кроликов в Аргентине. Микотоксин был обнаружен в 38% образцов кормов для птицы (с уровнем 25–30 нг/г), в 25% кормов для кроликов (от 18,5 до 25,5 нг/г) и в 13% кормов для свиней. В более поздних исследованиях (результаты опубликованы в 2005 г.) охратоксин А обнаружили в комбикормах для птицы, свиней и кроликов соответственно в 10% образцов, 15% и 12% с концентрацией 15–25 нг/г.

В опубликованных в 2006 г. результатах исследований показано, что 100% образцов корма для птицы содержали охратоксин А в количестве от 17 до 197 нг/г. В том же году появилась еще одна статья из той же лаборатории, подтверждающая 100%-ную контаминацию корма охратоксином А с уровнем от 1,3 до 80 нг/г.

О том, что охратоксин А широко распространен в кормах для животных, свидетельствуют данные по ежедневному потреблению среднестатистическим европейцем с продуктами животноводства около 1 нг этого микотоксина на 1 кг массы тела; у некоторых индивидуумов этот показатель выше в 6–8 раз. Кроме того, охратоксин А обнаруживается в материнском молоке в количестве от 2 до 13 000 нг/л: в 11% исследованных проб в Швейцарии и Германии, в 58% в Швеции, в 74–86% в Италии, в 100% в Турции.

Особенности метаболизма охратоксина А. Охратоксин А — жирорастворимое вещество, которое всасывается в неионизированной форме в тонком отделе кишечника, максимально — в верхней его части. Поглощение этого микотоксина в кишечнике происходит против градиента концентрации и зависит от pH слизистой кишечника. Интенсивность его всасывания зависит от многих факторов, но в среднем она составляет примерно 40% у цыплят, 66% у поросят, 56% у крыс и кроликов. Охратоксин А, попадая в кровь, легко связывается с сывороточным альбумином и другими макромолекулами. После однократного приема этого микотоксина его максимальная концентрация в сыворотке крови обнаруживалась: у цыплят — через 0,33 ч, у кроликов — через 1 ч, у поросят — через 10–48 ч, у телят — через 2–4 ч. В тканях максимальная концентрация наблюдалась в течение 48 ч. Отмечены существенные видовые различия в периоде полураспада данного микотоксина: у цыплят — 4,1 ч, у перепелов — 6,7 ч. В то же время у млекопитающих этот период значительно длиннее: у поросят — 72–120 ч, у телят — 77 ч, у крыс — 55–120 ч, у обезьян (макак) — 510 ч, у человека — 840 ч. Тканевое распределение охратоксина А у поросят и цыплят обычно составляет такую последовательность: почки > печень ≥ мышцы > жир.

Гидролизует он до нетоксичного альфа-охратоксина в различных частях организма. Так, у крыс этот гидролиз осуществляется микроорганизмами в слепом отростке кишечника, вырабатывающими ферменты карбоксипептидазу А и химотрипсин. Интересно отметить, что упомянутая детоксикация наблюдается как в 12-перстной, так и в подвздошной кишке, однако в печени и почках эта активность очень низкая. В экспериментах с мышами было показано, что охратоксин А из печени попадает в желчь и далее в кишечник, где и происходит его частичная детоксикация. Например, 25–27% микотоксина, введенного крысам, вы-

делялось в моче в виде нетоксичного метаболита — альфа-охратоксина. Вторыми метаболитами охратоксина А, который имеет слабую токсичность и обнаруживается в моче, являются 4-ОН-эпимеры, образуемые в печени и почках под воздействием цитохромов Р450 (CYPs). Полулетальная доза (LD50) для охратоксина А при пероральном введении имеет значительные видовые различия и составляет исходя из расчета на 1 кг живой массы: для цыплят — 3,3 мг, поросят — 1 мг, крыс — 20–30 мг, мышей — 46–58 мг.

Молекулярные механизмы токсичности охратоксина А. Наиболее важными молекулярными механизмами токсического действия охратоксина А являются:

- окислительный стресс и его последствия, включая окисление липидов, белков и ДНК;
- образование охратоксин А-ДНК-комплексов и изменение экспрессии важнейших генов;
- нарушение функции митохондрий и увеличение образования свободных радикалов и разрегулирование антиоксидантной системы за счет ингибирования экспрессии витагенов;
- нарушение обмена фенилаланина и синтеза белка.

Результаты наших исследований, проведенных за последние 15 лет, позволили прийти к выводу, что окислительный стресс — ведущий механизм токсического действия микотоксинов, в том числе охратоксина А. Анализ данных, представленных в таблице, подтверждает нашу идею и не оставляет сомнений в том, что независимо от используемой модельной системы или типа животных, попадание в организм охратоксина А нарушает баланс между антиоксидантами и прооксидантами, вызывая окислительный стресс, который в свою очередь задействует целый ряд механизмов, включая изменение в экспрессии важнейших генов и апоптоз (генетически обусловленный процесс физиологической гибели клеток, или запрограммированная клеточная смерть).

Экспрессия генов и апоптоз. В последние годы убедительно доказано, что охратоксин А вызывает апоптоз, подобно таким микотоксинам, как Т-2 токсин, ДОН, фумонизины и зеараленон. В 2010 г. исследователи из отдела урологии университета Эскисемира в Турции в опытах установили, что введение крысам охратоксина А вызывало у них окислительный стресс, приводящий к структурным повреждениям в почках, а применение антиоксидантов (мелатонин или коэнзим Q₁₀) предотвращало данные изменения. Следует иметь в виду, что окислительный стресс и последующий апоптоз авторы рассматривают в качестве ведущего механизма токсичности охратоксина А. В частности, было показано, что охратоксин А вызывает апоптоз в клетках разных типов, в том числе в клетках почек, печени, кишечника, желудка, в нервных клетках, так же, как и в лимфоцитах. В 2010 г. в немецком Институте химии и токсикологии пищи доктор Хопра и соавторы в исследованиях продемонстрировали, что обработка культуры клеток охратоксином А вызывает существенные изменения в экспрессии генов, связанных с апоптозом и с повреждением ДНК. Отмечалось подавление синтеза белка в гепатоцитах (клетки паренхимы печени), обработанных этим токсином, при этом из митохондрий выделялся фактор, индуцирующий

Влияние охратоксина А на окислительный стресс

Модельная система	Эффект микотоксина	Источник
Эпителиальные клетки почек свиней PK 15	Окислительный стресс, окисление ДНК, апоптоз, некроз и нарушение гомеостаза кальция	Klarić M.S. и соавт., 2011
Три типа клеток почечных канальцев человека (human primary, RPTEC/TERT1 и HK-2 cells)	Изменение в экспрессии 756 генов, включая гены защиты от стресса и репарации ДНК, цитоскелета, регуляции нуклеосом, трансляции, транскрипции и клеточного цикла	Jennings P. и соавт., 2011
Первичные гепатоциты крыс	Снижение жизнеспособности клеток и апоптоз, гепатопротектор силибинин оказывает защитное действие	Essid E. и Petzinger L. E., 2011
Эпителиальные клетки почек свиней PK 15 и лейкоциты человека	Окислительный стресс и окислительное повреждение ДНК	Klarić M.S. и соавт., 2010
Клетки почечных канальцев свиней LL-PK 1	Изменения в Nrf2 сигнальной трансдукции и нарушение собственной детоксикации	Boesch-Saadatmandi C. и соавт., 2009
Клетки нейробластомы человека (SH-SY5Y) и гипокампуса мышей (I HT22)	Окислительный стресс и избыточное образование свободных радикалов, снижение жизнеспособности клеток, изменение экспрессии 39 важных генов, включая белки, регулирующие редокс-статус клетки, энергетический обмен, стресс-протеины, протеины трансляции и синтеза белков	Yoon S. и соавт., 2008
Эпителиальные клетки почек свиней PK 15	Окислительный стресс, активация каспаз и апоптоз	Klarić M.S. и соавт., 2008
Клетки почечных канальцев свиней LL-PK 1	Повышение образования свободных радикалов и активности GST. Нарушение Nrf2 и AP-1. Нарушение процессов детоксикации	Boesch-Saadatmandi C. и соавт., 2008
Клетки почек свиней LLC-PK 1	Окислительный стресс и усиление образования свободных радикалов. Защитный эффект антиоксидантов (катехинов и эпикатехинов)	Costa S. и соавт., 2007
Клетки почек человека HK-2	Достоверное повышение образования свободных радикалов и окислительное повреждение ДНК	Arbillaga L. и соавт., 2007
Микросомы почек свиней, эпителиальные клетки бронхов человека	Окислительный стресс, зависящий от дозы и продолжительности обработки	Tozlovanu M. и соавт., 2006
Клетки гепатомы человека (HepG2), клетки аденокарциномы (Caco-2)	Окислительный стресс и защитная роль антиоксидантов	Guerra M.C. и соавт., 2005
Клетки гепатомы человека (HepG2)	Окислительный стресс	Hundhausen C. и соавт., 2005
Клетки фибробластов человека	Окислительный стресс, ПОЛ, нарушения ДНК и защитный эффект антиоксидантов	Russo A. и соавт., 2005
Клетки первичных проксимальных канальцев почек	Окислительный стресс, защитный эффект антиоксидантов (витамин Е и ацетилцистеин)	Schaaf G.J. и соавт., 2002
Бронхиальные эпителиальные клетки свиней	Окислительный стресс и биотрансформация охратоксина А в генотоксические метаболиты	Pinelli E. и соавт., 1999
Петушки породы леггорн	Окислительный стресс, снижение уровня витамина Е, повышение уровня малонового диальдегида (МДА) в печени. Защитный эффект витамина Е	Hoehler D. и Marquardt R.R., 1996

апоптоз. Охратоксин А индуцировал активность специфических ферментов — каспас (8,9 и 3/7) и вызывал конденсацию хроматина. Подавление активности каспас с помощью специальных реагентов привело к существенному, но не полному снижению апоптоза, вызванного охратоксином А. Под его воздействием снижается дыхание митохондрий в состоянии III и нарушается гомеостаз кальция, уменьшая его поглощение и повышая концентрацию кальция в цитозоле клетки. Таким образом, охратоксин А существенно разбалансирует эффективную работу митохондрий, в результате чего в избытке образуются свободные радикалы, регулирующие многие сигнальные факторы внутри клетки. В 2007 г. в университете Наварро (Испания) исследователи под руководством доктора Арбиллага использовали в своей работе модельную систему, основанную на культуре клеток почек человека, и показали, что после кратковременного

воздействия охратоксина и при слабой токсичности (83% живых клеток) повышалась экспрессия генов, вовлеченных в электронный транспорт в митохондриях, а после более длительного воздействия токсина (в течение 24 ч) и при повышенной токсичности (51% живых клеток) происходили изменения в экспрессии генов, вовлеченных в ответ на окислительный стресс. При этом возрастал уровень свободных радикалов в клетках, наблюдалось окислительное повреждение ДНК. В медицинском университете Инсбрука (Австрия) в прошлом году исследователи во главе с доктором Енинсом идентифицировали 756 охратоксин-зависимых генов. Так, охратоксин А вызывал дерегуляцию значительного числа метаболических путей, включая цитоскелет, регуляцию нуклеосом, трансляцию, транскрипцию и регуляцию клеточного цикла. В исследованиях, выполненных в том же году в Саудовской Аравии, было установлено: охратоксин А приводит к окислительному повреждению и некрозу тканей почек, свидетельствуя о том, что избыточное образование свободных радикалов — это ключевой механизм охратоксин А-токсичности. Так,

в сельскохозяйственном университете в Пекине доктор Ли с соавторами в 2011 г. детально изучил влияние охратоксина А на активность р53 (первый охарактеризованный протеин-супрессор опухолей), который контролирует клеточный цикл, апоптоз и починку ДНК. При этом было показано, что охратоксин А вызывает апоптоз в разных типах клеток (клетки почек обезьян и человека). В то же время активация р53 повышала устойчивость клеток к апоптозу, подавление активности р53, наоборот, усиливало апоптоз.

В исследованиях, проведенных в Индии в 2011 г., показано, что у кроликов, потреблявших охратоксин А, отмечалось изменение активности антиоксидантных ферментов супероксид дисмутаза и каталазы, увеличивалась концентрация малонового диальдегида (МДА), конечного продукта перекисного окисления липидов. При этом на клеточном уровне в печени и почках отмечалось нарушение

ние митохондриальной мембраны и вздутие эндоплазматического ретикулума. Гепатоциты характеризовались изменением структуры ядер и гетерохроматина, хроматолизом и потерей цитоплазматических органелл. В других исследованиях установлено: влияние охратоксина А на активность антиоксидантных ферментов зависит от его концентрации — при более низкой активности ферментов повышается (вероятно, через усиление экспрессии витагенов); при более высокой — снижается, как и эффективность антиоксидантной системы, так как адаптационные возможности организма исчерпываются.

Рассматривая механизмы прооксидантного действия микотоксинов, в том числе охратоксина А, следует иметь в виду, что электрофильные вещества и ксенобиотики являются источниками свободных радикалов, создающих окислительный стресс, который повреждает многие клеточные механизмы. Ферменты, способствующие снижению окислительного стресса и вовлеченные в фазу II детоксикации ксенобиотиков, включают глутатион-трансферазу, хинон-редуктазу, эпоксид-гидролазу, UDP-глюкуронозил-трансферазу и гамма-глутамил-цистеин синтетазу. Экспрессия генов этих ферментов защищает клетку от окислительного повреждения и предупреждает внутриклеточные нарушения метаболизма. Недавние исследования показали, что охратоксин А изменяет экспрессию соответствующих генов и снижает активность ферментов детоксикации ксенобиотиков. Еще один важный фактор адаптации

к охратоксину А — отсутствие ответа со стороны белка теплового шока (HSP70), то есть теоретически экспрессия генов данного белка должна была увеличиться, но на самом деле этого не происходило.

Таким образом, охратоксин А не только снижает концентрацию антиоксидантов и активность ферментов антиоксидантной защиты, но также на уровне генов приводит к тому, что система включения адаптационного ответа за счет витагенов срабатывает не в полной мере или же с опозданием. Кроме того, охратоксин А снижает экспрессию генов, контролируемых ядерным фактором гепатоцитов 4α (HNF4 α), что влияет на ключевые метаболические процессы и делает, например, почки более чувствительными к различным нарушениям, в том числе к карциногенезу. Еще одним из важных токсических эффектов охратоксина А является его ингибирующее действие на электронно-транспортную цепь митохондрий, когда при более высоких концентрациях происходит подавление переноса электронов в митохондриальном комплексе 1, свидетельствующем о токсичности этого вещества. Особо следует отметить ингибирующее влияние охратоксина А на активность ферментов, участвующих в починке ДНК, в частности оксигуанозин-гликозилазы. Выходит, что охратоксин А не только приводит к повреждению ДНК путем окислительного стресса, но и усиливает последствия этого повреждения, предотвращая естественную починку ДНК специфическими ферментами. ■

Продолжение в следующих номерах

МИКОТОКСИНЫ И АНТИОКСИДАНТЫ: НЕПРИМИРИМАЯ БОРЬБА. ОХРАТОКСИН А*

В. ФИСИНИН, первый вице-президент, академик Россельхозакадемии, директор ВНИТИП
П. СУРАЙ, иностранный член Россельхозакадемии,
профессор биохимии питания Шотландского сельскохозяйственного колледжа и Университета Глазго

Влияние охратоксина А на птицу. У кур-несушек и индеек охратоксин А, попадая в организм с кормом, снижает его потребление и продуктивность птицы в условиях острого охратоксикоза. К его симптомам относятся: задержка роста, ухудшение конверсии корма, нефропатия и повышенный падеж. При этом дозы охратоксина А в корме, как правило, превышают 5–10 мкг на 1 кг комбикорма, что приводит к энтеритам, некрозам лимфатической ткани и синдрому жирной печени. Этот токсин также отрицательно сказывается на яйценоскости, ухудшает качество скорлупы и повышает процент яиц с кровяными и мясными включениями. Гистологические исследования, проведенные в 2010 г. доктором Стоевым в Тракийском университете в Болгарии, показали, что у кур-несушек, получавших разные его дозы, происходили дегенеративные изменения в эпителиальных клетках почек и печени, что, вероятно, связано с метаболизмом и выделением охратоксина А, то есть он может оказывать прямой токсический эффект на эти ткани. Кроме того, отмечались проблемы со сворачиваемостью крови из-за снижения концентрации фибриногена. Этот феномен, наряду с увеличением хрупкости сосудов, может быть объяснением увеличения процента кровяных включений в яйцах. В 2007 г. в итальянском Национальном институте пищи и питания исследователи под руководством доктора Раналди установили, что потребление охратоксина А с пищей приводит к нарушению слизистого барьера кишечника и его проницаемости. Такие изменения в кишечнике птицы ухудшают всасывание питательных веществ и конверсию корма.

В 2011 г. исследователи из Бразилии во главе с доктором Андресом провели мета-анализ данных по изучению влияния микотоксинов на рост и развитие бройлеров. Эти данные были представлены в 98 научных статьях (28% публикаций из США и 19% из Бразилии), опубликованных в течение 30 лет — с 1980 г. по 2009 г. Анализ охватил 37 730 бройлеров кроссов: Росс, Кобб, Арбор Эйкерс и Хаббард. Эксперимент проводили на птице с 9- до 43-дневного возраста. Концентрация охратоксина А в 1 кг комбикорма колебалась от 0 до 4,18 мг и в среднем составляла 0,78 мг.

Результаты анализа показали, что живая масса бройлеров в конце эксперимента отрицательно коррелировала с содержанием охратоксина А в корме ($-0,18; P=0,04$).

Низкий коэффициент корреляции свидетельствует о том, что другие факторы влияли на рост бройлеров. Охратоксин А по сравнению с другими микотоксинами в наибольшей степени снижал потребление корма — на 17% ($P<0,05$). При этом он на 8% ухудшал конверсию корма, на 20% снижал среднесуточный прирост живой массы, на 22% — убойную массу цыплят.

Важные выводы: 65% вариабельности прироста живой массы связаны со снижением потребления корма ($P<0,01$) и лишь 3% — с самими микотоксинами ($P<0,01$). Из-за нарушений в печени и почках, вызванных микотоксинами, потребность цыплят в незаменимых аминокислотах и энергии вероятно возросла. Таким образом, повышенное потребление лизина и метионина при микотоксикозах возможно окажет положительное влияние.

Подтверждением данному предположению служат данные о том, что при скармливании кормов, пораженных микотоксинами, прирост живой массы положительно коррелировал с уровнем метионина в корме ($P<0,01$). Напомним: метионин необходим для синтеза глутатиона в печени, который в свою очередь активно участвует как в поддержании антиоксидант-прооксидантного баланса в клетке и регуляции активности витагенов, так и в активации ферментов, участвующих в детоксикации микотоксинов, включая глутатионтрансферазу.

Авторы показали, что отрицательное влияние микотоксинов на рост и развитие цыплят зависит от дозы токсинов. Так, прирост живой массы цыплят снижался на 13,3% на каждый миллиграмм охратоксина А, содержащегося в 1 кг корма. При этом отрицательный эффект более выражен в раннем возрасте цыплят. Интересно, что охратоксина А не изменял относительную массу печени или почек, лишь незначительно повышал относительную массу легких и мышечного желудка. К сожалению, авторы не привели данных о его влиянии на сохранность цыплят.

Следует отметить, что иммуносупрессивное действие охратоксина А, проанализированное нами в предыдущих публикациях (*Surai u Dvorska, 2005; Surai, 2006*), свидетельствует о том, что в условиях контаминации корма этим токсином снижается эффективность как природного, так и адаптивного иммунитета, включая клеточный и гуморальный иммунитет. Нарушение регуляции иммунной системы подтверждается и данными группы доктора Кремера (медицинский центр в Германии), полученными в 2011 г. Они продемонстрировали, что охратоксин А вы-

* Продолжение. Начало в №3-2012

зывает выделение интерлейкинов (IL-6 и IL-8), вызывающих воспалительные реакции. Как отмечалось нами ранее, охратоксин А так же, как и другие микотоксины, способен вызывать окислительный стресс, увеличивать образование свободных радикалов и снижать эффективность антиоксидантной системы. Все это приводит к окислительному повреждению рецепторов иммунных клеток, нарушает коммуникацию между различными иммунными клетками, как и узнавание чужеродных тел иммунокомпетентными клетками (Фисинин В.И. и Сурай П.Ф., 2011). В результате иммунокомпетентность падает, и иммуносупрессивное действие микотоксинов рассматривается в качестве наиболее опасного с точки зрения экономических последствий действия охратоксина А на птицу. Также у птицы повышается чувствительность к вирусным и бактериальным заболеваниям, что в свою очередь снижает ее сохранность.

Необходимо отметить, что большинство приведенных выше данных получено в условиях искусственной контаминации кормов охратоксином А. В этих экспериментах его концентрации были в несколько раз выше, чем при анализе кормов. Данный факт необходимо учитывать при выборе стратегии борьбы с последствиями охратоксикоза. Зачастую достаточно поддержать организм птицы путем, например, выпойки антистрессового препарата, чтобы предотвратить снижение продуктивности в условиях контаминации корма охратоксином А.

Методы профилактики охратоксикоза. За последние годы в птицеводстве и животноводстве достигнут существенный прогресс в профилактике микотоксикозов, в том числе охратоксикоза. Производители зерна начали больше внимания уделять условиям его хранения, выдерживая оптимальную температуру и влажность, что существенно снизило развитие плесневых грибков и поражение микотоксинами. Тем не менее в России при высокой урожайности зерновых часто не хватает как уборочной техники, чтобы собрать урожай вовремя, так и хранилищ, оборудованных в соответствии с международными стандартами.

Было доказано, что охратоксин А — достаточно стабильное соединение и удалить или разрушить его температурной или химической обработкой, не потеряв при этом качество корма, практически невозможно.

Существенно улучшилась аналитическая база для определения микотоксинов в кормах, что позволило более эффективно проводить контроль входящего сырья и снизить проявление микотоксикозов при производстве мяса и яиц. Несмотря на это, охратоксин все еще попадает в пищевую цепь.

В настоящее время на кормовом рынке появилось много различных адсорбентов. Однако они не способны на 100% связать и вывести из организма охратоксин А и другие микотоксины из-за быстрого продвижения корма по ЖКТ птицы, а также из-за множества других факторов, включая влажность, температуру, размер частиц и т.д. Более того, многие эксперименты, подтверждающие эффективность связывания микотоксинов адсорбентами, проведены *in vitro*, и переносить их на уровень организма не всегда корректно.

Следует особо подчеркнуть, что постоянный ввод сорбентов в корм удорожает его, а использование в периоды

проявления симптомов микотоксикозов, как правило, не спасает ситуацию, а лишь снижает возможные потери. При этом необходимо поддерживать работу печени и всего организма с тем, чтобы справиться с микотоксинами, которые успели попасть в него до ввода сорбента в корм. Это особенно важно с учетом того, что охратоксин А нарушает систему собственной детоксикации. К тому же сорбенты с неспецифической связывающей активностью, наряду со связыванием микотоксинов, адсорбируют витамины и минеральные вещества, что приводит к их дисбалансу. То есть решая одну проблему, мы создаем другую.

Достижения молекулярной биологии в области понимания биохимических механизмов действия микотоксинов, разработка концепции витагенов и данные нутригеномики позволили предложить новые решения в борьбе с микотоксикозами, в частности использовать для этой цели новые антистрессовые препараты.

Концепция борьбы с микотоксикозами путем защиты от окислительного стресса. Как уже отмечалось, в последние годы было доказано, что механизм действия большинства микотоксинов, в том числе охратоксина А, афлатоксина, ДОН, Т-2 токсина, фумонизина, зеараленона и ряда других, включает избыточное образование свободных радикалов и окислительный стресс. Данный стресс нарушает антиоксидант-прооксидантный баланс в ЖКТ, в клетках печени и почек, в иммунокомпетентных органах. В результате наблюдаются процессы апоптоза в кишечнике, приводящие к синдрому малабсорбции, в иммунокомпетентных органах, вызывающие иммуносупрессию, и в других органах и тканях, что снижает продуктивные и воспроизводительные функции птицы.

Несмотря на тщательный контроль сырья, избежать попадания микотоксинов в корм весьма трудно. И справиться с ними в полной мере, к сожалению, пока не удастся.

Снизить отрицательные последствия окислительного стресса от попадания микотоксинов в организм птицы возможно путем выпаивания антистрессового препарата Фид Фуд Мэджик Антистресс Микс. В критические периоды микотоксиновой контаминации корма данный препарат предотвращает, в частности, нарушение антиоксидант-прооксидантного баланса в кишечнике и обеспечивает высокую эффективность всасывания питательных и биологически активных веществ. При этом аппетит у птицы не снижается, и корм поедается на высоком уровне. Это происходит как за счет снижения окислительного стресса, так и за счет влияния на витагены, ответственные за синтез антиоксидантных компонентов, и предотвращения изменения экспрессии ряда генов, вызванных микотоксинами. В условиях высокого уровня микотоксинов в кормах рекомендуется совместное использование эффективного адсорбента и антистрессового препарата. В основе препарата Фид Фуд Мэджик Антистресс Микс природные антиоксиданты и сопутствующие вещества для обеспечения максимальной эффективности борьбы с окислительным стрессом. ■

Список литературных источников, использованных при написании данной статьи, можно получить у авторов.