



УДК 636.5.033

## МИКОТОКСИНЫ И АНТИОКСИДАНТЫ: НЕПРИМИРИМАЯ БОРЬБА (Т-2 ТОКСИН — МЕТАБОЛИЗМ И ТОКСИЧНОСТЬ)

**Фисинин В.И.**, директор, академик РАСХН, д-р с.-х. наук

ГНУ Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства Россельхозакадемии (ГНУ ВНИТИП Россельхозакадемии)

**Сурай Питер**, профессор, иностранный член РАСХН, д-р биол. наук

Шотландский сельскохозяйственный колледж и Университет Глазго, Великобритания

**Аннотация:** Авторами приведены данные о контаминации кормов для птицы Т-2 токсином в разных регионах мира и рассмотрено влияние разных его концентраций на рост и развитие бройлеров.

**Summary:** The authors bring data on poultry feed contamination with T-2 toxin in different world regions. The different toxin concentrations influence on broilers growth and development has been considered.

**Ключевые слова:** микотоксины, трихотецены, Т-2 токсин, контаминация, зерновые культуры, корма, птица, живая масса, конверсия корма, иммуносупрессивное действие.

**Key Words:** mycotoxins, trichotecens, T-2 toxin, contamination, grain cultures, feeds, poultry, live mass, feed conversion, immunodepressive effect.

Вторичные метаболиты микроскопических грибов с названием микотоксины являются основными контаминантами корма для сельскохозяйственных животных и птиц. Следует отметить, что микроскопические грибы (так называемые микромицеты) образуют микотоксины, грибы с макроскопическими плодовыми телами (так называемые макромицеты) — грибные яды. Большинство изученных микотоксинов образуются в результате деятельности трех видов грибов: *Aspergillus*, *Penicillium*, и *Fusarium*. Природа и количество микотоксинов, которые образуются грибами конкретного вида, зависят от многих факторов, включая тип субстрата, на котором растут грибы, содержание влаги, доступность питательных веществ, температуру, зрелость грибковой колонии, наличие других грибов, конкуренцию с другими микроорганизмами, стресс-факторы, физическое повреждение субстратов, например зерновых, и др. Сегодня известны более 300 видов грибов, которые продуцируют свыше 400 разновидностей микотоксинов, и этот список далеко не полный. Разработка новых методов анализа позволяет идентифицировать новые виды микотоксинов. Основные классы микотоксинов, вызывающих токсикоз у сельскохозяйственных животных и птиц, включают афлактоксины, три-

хотецены, фумонизины, зеараленон, охратоксины и эрготные алкалоиды.

Трихотецены представляют собой большую группу химически сходных токсинов, насчитывающих около 190 веществ, продуцируемых грибами различных видов, включая *Fusarium*, *Myrothecium*, и *Stachybotrys*. Трихотецены токсичны как для человека, так и для животных. Из всех трихотеценов Т-2 токсин привлекает особое внимание из-за своей очень высокой токсичности, несмотря на то что он реже обнаруживается в кормах, чем другие трихотецены. Т-2 токсин — не летучий, устойчивый к действию различных факторов. Он образуется в результате жизнедеятельности различных *Fusarium* грибов, включая *F. Sporotrichioides*, *F. poae* и *F. Acuinatum*, которые могут расти на различных зерновых культурах в период их хранения, особенно в регионах с холодным климатом и повышенной влажностью. Среди всех зерновых кукуруза, пшеница, ячмень, овес и рожь наиболее часто поражаются данным микотоксином.

### Всасывание и метаболизм Т-2 токсина

Т-2 токсин быстро всасывается при оральном применении или при его ингаляции. Пик радиоактивности в плазме крови мышей обнаруживался через 30 минут после

введения меченого Т-2 токсина. Однократное потребление цыплятами корма с Т-2 токсином в количестве 0,5–1,0 мг/кг приводило к всасыванию 60–65% введенной дозы в течение 120 минут, причем самое интенсивное всасывание было в интервале 60–90 минут после кормления. Выведение Т-2 токсина из плазмы крови происходит весьма быстро, период полураспада составляет менее 20 минут. При внутримышечном введении Т-2 токсина пороссятам период его полураспада был немного длиннее и составлял 90 минут. После введения Т-2 токсина местом его наибольшей концентрации являются лимфоидные органы, включая селезенку и лимфатические узлы. Мышцы и печень свиней удерживали Т-2 токсин дольше (18 часов) других тканей. Такая же закономерность наблюдалась у других животных, включая цыплят.

У разных видов животных Т-2 токсин легко проникает во все типы клеток, проходит через плаценту и быстро метаболизируется. Например, у обезьян через 5 минут после внутривенного введения Т-2 токсина 22% микотоксина в плазме было в виде метаболитов, а через 24 часа его содержание сократилось до 8%. Метаболические изменения Т-2 токсина включают его ацетилирование, деацетилирование, гидроксидирование, деэпоксидацию



и конъюгацию с глюкуроидами. Биотрансформация *in vivo* осуществляется главным образом в печени, но также заметна в кишечнике и плазме крови крыс, поросят, мышей, цыплят и коров. Метаболизм Т-2 токсина ферментами детоксикации II фазы характеризуется образованием конъюгированных глюкуроидов, которые составляют основное количество экскретируемых метаболитов.

### Т-2 токсин в кормах

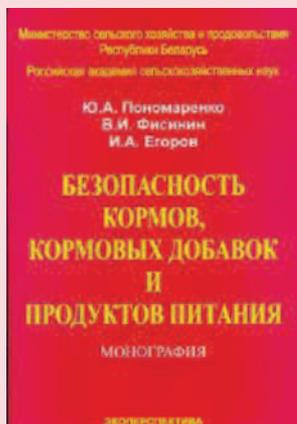
Т-2 токсин образуется при разных температурах (от 0 до 32°C), но максимум — при температуре ниже 15°C. Так, *F. sporotrichioides* для образования Т-2 токсина требуется оптимальная температура 6–12°C, но он также может вырабатывать этот микотоксин в процессе зимовки зерновых под снегом в поле. Считается, что Т-2 токсин является наиболее частым загрязнителем среди трихотецено-

вых микотоксинов типа А. Так, в 2001 г. в Европе около 20% проанализированных проб были загрязнены данным микотоксином, в то время как загрязненность другими микотоксинами этого типа была ниже, включая НТ-2 (14%), Т-2 тетраол (6%), неозоланиол (1%), диацетоксисцирпенол (4%) и моноацетоксисцирпенол (1%). Обследование кормов в Европе, проведенное между 1979 и 1992 гг., показало наличие Т-2 токсина в 5% образцов ячменя, 6% — пшеницы и 36% — овса. Исследования в странах ЕС показали, что концентрация Т-2 токсина в зерновых варьировалась от 0,03 до 0,155 мг/кг. В период 1990–2002 гг. о подобной частоте загрязнений зерновых (13–30%) с концентрацией от 0,01 до 0,71 мг/кг сообщал ряд авторов из европейских стран [Creppy E.E., 2002; Richard J.L., 2007; Sokolovic et al., 2008; Cano-Sancho G. et al., 2012]. Результаты исследований в ЕС, опубли-

кованные в 2009 г. [Edwards S.G. et al., 2009; EFSA, 2010], показывают, что Т-2 токсин достаточно часто загрязняет зерновые в этих странах, и население подвергается риску потребления данного микотоксина с пищей. При этом наибольшая контаминация Т-2 токсином наблюдалась в кукурузе (41%), пшенице (21%) и овсе (21%).

В течение восьми лет (1996–2003 гг.) в Украинском НИИ птицеводства группой Котика А.Н. [Котик А.Н. и др., 2006; Труфанов О.В. и др., 2009] был проведен анализ 1129 образцов различных видов кормов из птицеводческих предприятий 12-ти областей Украины и АР Крым. С помощью биоавтографического метода в 181 образце (16%) исследователи обнаружили Т-2 токсин в количестве от 0,02 до 0,6 мг/кг. При этом наиболее контаминированной была кукуруза (29,8% образцов), далее следовал готовый комбикорм (21%), затем ячмень (16,3%),

### О НОВОЙ КНИГЕ



Редакция журнала «Птица и птицепродукты» извещает своих читателей об издании уникальной монографии «Безопасность кормов, кормовых добавок и продуктов питания».

Авторами книги являются крупные ученые в области питания животных и кормопроизводства — академики Россельхозакадемии В.И. Фисинин, И.А. Егоров и начальник управления интенсификации промышленного животноводства Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь, канд. биол. наук Ю.А. Пономаренко.

В монографии освещены следующие ключевые вопросы животноводства:

- химические, физические и физиологические свойства воды и ее обмен, виды воды;
- зерновое и протеиновое сырье для производства кормов;
- повышение доступности питательных веществ зернового и белкового сырья;
- высокоэнергетическое сырье;
- источники сахара;
- биологически активные вещества (витамины, витаминоподобные вещества, каротиноиды, минеральные вещества, витаминные и минеральные предсмеси, ферменты, антибиотики, консерванты, пробиотики, пребиотики, антиоксиданты, ароматические и вкусовые добавки, поверхностно-активные вещества, премиксы, белково-витаминно-минеральные добавки);
- растения, содержащие ядовитые, токсичные и антипитательные вещества, алкалоиды, гликозиды, эфирные масла, смолистые вещества, глюкоалкалоиды, фотосенсибилизирующие, понижающие свертываемость крови, накапливающие оксалаты, нитраты, фермент тиаминазу;
- микотоксины, пестициды и другие ядовитые вещества в кормах и пищевых продуктах;
- нормированное кормление;
- рационы кормления животных, содержащихся в цирках;
- кормление крупного рогатого скота;
- продукты питания и пищевая аллергия;
- питательная ценность, химический состав комбикормов и сырья для их производства;
- безопасность кормов, кормовых добавок;
- контроль качества готовой продукции, сырья комбикормового производства, приемка продукции по качеству потребителем;
- перечень действующих в системе хлебопродуктов государственных стандартов, технических условий и других нормативных документов.

В монографии приводятся табличные данные по содержанию в кормах основных питательных веществ, аминокислот, макроэлементов, каротина, витаминов, жизненно необходимых микроэлементов, а также предельно допустимые концентрации условно жизненно необходимых микроэлементов (фтор, никель, хром, мышьяк) и токсичных микроэлементов (кадмий, сурьма, ртуть, свинец) в сырье для производства кормов.

Монография предназначена для руководителей, технологов, ветврачей, работников комбикормовых предприятий, лабораторий, агрономов, фермеров, научных сотрудников, преподавателей ВУЗов, аспирантов, студентов, обучающихся по специальностям «зоотехния», «ветеринария», «агрономия», слушателей курсов повышения квалификации агропромышленного комплекса, работников органов сертификации, а также для тех, кто интересуется безопасным кормлением животных и питанием человека.

Директор ГНУ Всероссийский НИИ птицеперерабатывающей промышленности  
член-корр. РАСХН, д-р с.-х. наук, гл. редактор журнала «Птица и птицепродукты»

В.В. Гушин

овес (15,8%) и пшеница (10,5%). Подобная ситуация наблюдается и сейчас на всем постсоветском пространстве. В частности, российские токсикологи Смирнов А.М., Таланов Г.А. и Кононенко Г.П. [Смирнов А.М., Таланов Г.А., Кононенко Г.П., 1999] отметили, что в отдельных регионах центральных областей России и Урала загрязненность свежеобранного зерна Т-2 токсином в количестве 0,03–0,2 мг/кг может достигать 80%. В 2002 г. в диссертации Павловой Н.С. были представлены данные по изучению степени контаминации Т-2 токсином зерна и грубых кормов, произведенных в Тюменской области. Максимальное содержание Т-2 токсина в зерне не превышало 0,06 мг/кг. Наиболее часто Т-2 токсин обнаруживался в зерносмесях из овса с пшеницей или ячменем (до 50% проб) и в овсе (до 21% проб). В грубых кормах Т-2 токсин обнаруживали в 54% исследованных проб с максимальным содержанием контаминанта до 0,31 мг/кг. В 2005–2010 гг. Труфановым О.В. [Труфанов О.В., 2011] был проведен мониторинг контаминированности микотоксинами образцов зерна и кормов, поступивших из различных областей Украины, АР Крым и двух областей России. Дезоксиниваленол (ДОН), Т-2 токсин, НТ-2 токсин, зеараленон и фумонизины были обнаружены в 72, 33, 5, 51 и 74% исследованных образцов в средних концентрациях 0,06; 0,044; 0,131; 0,025 и 0,734 мг/кг соответственно. Интересно отметить, что средняя концентрация обнаруженного Т-2 токсина снизилась с 0,067 мг/кг в 2005 г. до 0,014 мг/кг в 2010. Следует особо подчеркнуть, что лишь в 3,3% случаев концентрации Т-2 токсина превышали максимально допустимое значение, установленное на Украине и других странах на уровне 0,1 мг/кг. При этом лимит безопасности Т-2 токсина для человека составляет 0,06 мг/кг массы тела/день.

#### Токсичность Т-2 токсина для птицы

Т-2 токсин вызывает много различных токсических эффектов у животных, включая задержку роста, ухудшение конверсии корма, снижение количества эритроцитов, лейкоцитов и концентрации глюкозы в плазме кро-

ви, а также патологические изменения в печени, кишечнике и желудке. При этом Т-2 токсин связан с повышенным уровнем инфекционных заболеваний. Интересно отметить, что при Т-2 токсикозе у цыплят, кур, индеек, уток, гусей и ряда других видов животных отмечается поражение слизистых рта. Это выражается в образовании пролиферирующих желтоватых казеозных бляшек возле клюва, на слизистой оболочке твердого нёба и в подъязычном пространстве. Клинические изменения проявляются достаточно быстро (в течение 16–48 часов после потребления контаминированного корма), и степень поражения зависит от поступившей в организм дозы Т-2 токсина. После замены токсичного корма эти изменения, как правило, быстро исчезают. Например, в исследованиях 2000 г. на пекинских утятах [Rafai P. et al., 2000] было показано, что клинические изменения покровов вокруг клюва, слизистой во рту и на языке появлялись у утят в течение первых 2-х дней скормливания токсичного корма. Затем они постепенно исчезали, и утята выработали толерантность к Т-2 токсину при дозах, не превышающих 2 мг/кг корма.

На проявление токсичности Т-2 токсина влияет множество факторов, включая путь его введения, продолжительность скормливания (экспозиция), количество экспозиций,

дозу, возраст и пол животного, а также состояние его здоровья в целом, включая микробную контаминацию, вирусные заболевания и присутствие других микотоксинов.

Следует отметить, что за проявление токсичности Т-2 токсина отвечает 12,13-эпоксидное кольцо, и соответственно его дезэпоксидация приводит к потере токсичности. Кроме того, снижение токсичности Т-2 токсина также наблюдается при деацетилировании, в процессе которого образуется НТ-2 токсин в качестве первого метаболита, а конечный продукт его метаболизма — Т-2 триол — практически не токсичен.

Доза Т-2 токсина, которая способна убить 50% 7-дневных цыплят-бройлеров ( $LD_{50}$ ) составляет 4,97 мг/кг. В сравнении с другими микотоксинами Т-2 токсин более токсичен для 7-дневных цыплят, чем афлатоксин ( $LD_{50} = 6,8$  мг/кг), НТ-2 токсин ( $LD_{50} = 7,22$  мг/кг), сцирпентриол ( $LD_{50} = 9,33$  мг/кг), Т-2 тетраол ( $LD_{50} = 33,79$  мг/кг), ДОН ( $LD_{50} = 140$  мг/кг), и немного менее токсичен, чем охра-токсин ( $LD_{50} = 2,1$  мг/кг) и диацетоксисцирпенол ( $LD_{50} = 2,0 \div 5,9$  мг/кг). Летальная доза Т-2 токсина в корме в течение 7-дневного периода кормления составляет около 10 мг/кг живой массы цыплят. Обобщенные данные о токсичности Т-2 токсина представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Значения $LD_{50}$ для Т-2 токсина у различных видов животных при разных путях введения

Виды животных	Методы введения	$LD_{50}$ , мг/кг массы тела
Мыши	Орально	10,0
Мыши	Внутрибрюшинно	5,2
Мыши	Подкожно	2,1
Мыши	Внутривенно	4,2
Крысы	Внутрибрюшинно	1,5
Крысы	Подкожно	1,0
Крысы	Внутримышечно	0,85
Крысы	Внутривенно	0,9
Крысы	Ингаляция	0,05
Морские свинки	Внутрибрюшинно	1,2
Морские свинки	Внутривенно	1,2
Морские свинки	Ингаляция	0,4
Кролики	Внутримышечно	1,1
7-дневные цыплята	Орально	4,0
Куры-несушки	Орально	6,3
Суточные петушки	Орально	1,84
Суточные цыплята	Орально	5,0
Поросята	Внутривенно	1,21



Исследованиями группы Котика А.Н. [Котик А.Н. и др., 1980] в Украинском НИИ птицеводства было установлено, что увеличение падежа цыплят, а также уменьшение относительной массы фабрициевой бурсы и селезенки наблюдаются при относительно высоких концентрациях Т-2 токсина в корме — около 16 мг/кг. Задержку роста цыплят и уменьшение массы тела кур-несушек вызывают дозы более 1 мг/кг, а развитие некрозов в ротовой полости цыплят и кур — более 1 и 2 мг/кг соответственно. При содержании Т-2 токсина более 1 мг/кг отмечали уменьшение массы яиц, а более 2 мг/кг — снижение яйценоскости, оплодотворенности и выводимости. Эти данные согласуются с опубликованными в 2010 г. выводами аналитического обзора литературы, подготовленного специалистами по стандартизации пищи в Европе. Авторы отметили, что скармливание цыплятам или индюшатам Т-2 токсина в дозе менее 1 мг/кг не влияло на их живую массу, конверсию корма и образование антител при вакцинации против болезни Ньюкасла. Однако при потреблении относительно низких концентраций Т-2 токсина отмечались поражения ротовой полости и кишечника (снижалась площадь ворсинок в 12-перстной и подвздошной кишках).

В 2011 г. исследователи из Бразилии во главе с доктором Андресетта [Andretta I. et al., 2011] провели мета-анализ данных по влиянию микотоксинов на рост и развитие бройлеров. Они обработали данные, представленные в 98 научных статьях, опубликованных за почти 30-летний период (1980–2009 гг.). При этом большинство публикаций были из США (28%) и Бразилии (19%). Анализ включал данные по 37730 бройлерам, в том числе по птице кроссов «Росс», «Кобб», «Арбор Эйкерс» и «Хаббард». Бройлеров кормили с 1-го по 43-й день, а средний возраст птицы в начале эксперимента был 9 дней. Средняя концентрация Т-2 токсина в корме составляла 2,87 мг/кг (от 0 до 13,5 мг/кг).

Результаты анализа показали, что живая масса бройлеров в конце экс-

перимента отрицательно коррелировала с содержанием Т-2 токсина в корме ( $-0,19$ ;  $P = 0,03$ ). Низкий коэффициент корреляции свидетельствовал о том, что на рост бройлеров влияли другие факторы. Т-2 токсин снижал на 7% ( $P < 0,05$ ) потребление корма птицей, на 8% — среднесуточный прирост живой массы, на 5% — убойную массу цыплят и на 6% ухудшал конверсию корма.

Авторы сделали очень важный вывод: 65% вариабельности в приросте живой массы связано 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 в условиях микотоксикоза, возможно, связано с компенсацией негативного влияния микотоксинов. Подтверждением этого предположения служат данные авторов о том, что при скармливании кормов, пораженных микотоксинами, прирост живой массы положительно коррелировал с уровнем метионина в корме ( $P < 0,01$ ). Следует отметить, что 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 степень отрицательного влияния на рост и развитие цыплят зависит от дозы микотоксинов. Так, прирост живой массы снижался на 4,25% на каждый 1 мг Т-2 токсина в 1 кг корма цыплят. При этом отрицательное действие микотоксинов на цыплят было более выражено в их раннем возрасте. Интересно отметить, что Т-2 токсин не влиял на сохранность цыплят.

В целом следует отметить, что иммуносупрессивное действие Т-2 токсина, проанализированное нами в предыдущих публикациях [Surai P.F., 2006], свидетельствует о том, что в условиях контаминации корма Т-2 токсином происходит снижение эф-

фективности, как природного, так и адаптивного иммунитета птицы, включая как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Т-2 токсин, 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 ними так же, как и нарушает узнавание чужеродных тел иммунокомпетентными клетками [Фисинин В.И., Сурай П.Ф., 2011]. В результате иммунокомпетентность падает, и иммуносупрессивное действие микотоксинов рассматривается в качестве наиболее опасного, с точки зрения экономических последствий, действия Т-2 токсина на птицу. Это также приводит к повышенной чувствительности птицы к вирусным и бактериальным заболеваниям, что в свою очередь снижает ее сохранность.

Особое внимание следует обратить на тот факт, что большинство приведенных в статье данных получены в условиях искусственного обогащения кормов Т-2 токсином, т.е. концентрации Т-2 токсина, используемые в экспериментах с птицей, были чаще всего в несколько раз выше, чем его реальное содержание в кормах. Например, в вышеупомянутом мета-анализе данных по влиянию микотоксинов на бройлеров средняя концентрация Т-2 токсина составляла 2,87 мг/кг и была в 28 раз выше допустимой нормы Т-2 токсина в кормах. Следовательно, при выборе стратегии борьбы с последствиями Т-2 токсикоза необходимо учитывать данное обстоятельство.

Таким образом, в условиях контаминации корма Т-2 токсином часто достаточно просто поддержать организм птицы, скажем, путем выпойки антистрессового препарата, с целью ее эффективной адаптации к стрессу и предотвращения отрицательных последствий. □

Для контактов с авторами:  
Фисинин Владимир Иванович  
Сурай Питер  
e-mail: psurai@feedfood.co.uk



УДК 636.5.033

## МИКОТОКСИНЫ И АНТИОКСИДАНТЫ: НЕПРИМИРИМАЯ БОРЬБА (Т-2 ТОКСИН — МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧНОСТИ И ЗАЩИТА)

**Фисинин В.И.**, директор, академик РАСХН, д-р с.-х. наук

ГНУ Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства Россельхозакадемии (ГНУ ВНИТИП Россельхозакадемии)

**Сурай Питер**, профессор, иностранный член РАСХН, д-р биол. наук

Шотландский сельскохозяйственный колледж и Университет Глазго, Великобритания

**Аннотация:** Авторами предложена система антиоксидантной защиты организма птицы в условиях микотоксикозов путем выпаивания с водой антистрессового препарата Фид-Фуд Мэджик Антистресс Микс.

**Summary:** The authors have suggested antioxidant protection system for poultry with mycotoxicosis due to addition Feed-Food Magic Antistress Mix preparation to drinking water.

**Ключевые слова:** микотоксины, Т-2 токсин, корма, контаминация, птица, антиоксидантная защита, иммуносупрессивное действие, апоптоз, экспрессия генов.

**Key Words:** mycotoxins, T-2 toxin, feeds, contamination, poultry, antioxidant protection, immunosuppressive effect, apoptosis, gens expression.

Микотоксины рассматриваются в качестве основных контаминантов кормов для сельскохозяйственных животных и птиц, и среди них одно из главных мест занимает Т-2 токсин, относящийся к группе трихотеценов. Он характеризуется широким распространением в Европе, включая Россию и близлежащие территории, и обладает исключительно высокой токсичностью. Анализ литературы, представленный в первой части обзора, позволил сделать вывод о том, что Т-2 токсин вызывает значительные потери от снижения роста и развития птицы, ухудшения конверсии корма. Особо

важная роль отводится Т-2 токсину в иммуносупрессии. В статье мы рассмотрим молекулярные механизмы его действия на клеточном и субклеточном уровнях, включая влияние на экспрессию важнейших генов, а также пути улучшения защиты птицы от отрицательных последствий присутствия Т-2 токсина в кормах.

### Окислительный стресс и апоптоз как основа токсического действия Т-2 токсина

В последнее десятилетие было доказано, что баланс между антиоксидантами и прооксидантами в организме в целом и в каждой клетке в

частности отвечает за регуляцию множества важнейших метаболических процессов, обеспечивающих иммунокомпетентность, рост, развитие и защиту птицы от различных стрессов, связанных с промышленными условиями производства. В целом редокс-баланс клетки можно измерять с помощью микроэлектродов. Этот баланс может нарушаться в условиях окислительного стресса, когда организм уже не справляется с постоянно возрастающим потоком свободных радикалов, повреждающих все новые молекулы в клетке. В этом отношении микотоксины, и, в частности, Т-2 токсин,

### Т-2 токсин и окислительный стресс

Модельная система	Влияние Т-2 токсина	Ссылка
Мыши	Окислительный стресс, снижение уровня АО в печени, повышение ПОЛ	Agraval et al., 2012
Мыши	Окислительный стресс, снижение уровня АО в печени, повышение ПОЛ	Ravindran et al., 2011
Культура хондроцитов	Окислительный стресс, снижение уровня АО в печени, повышение ПОЛ	He et al., 2011
Гепатоциты свиней	Окислительный стресс	Wang et al., 2011
Клетки гранулозы яичника крыс	Окислительный стресс и апоптоз	Wu et al., 2011
Дрожжи	Окислительный стресс и апоптоз	Josse et al., 2011
Бройлеры	Окислительный стресс, снижение ассимиляции витамина Е в организме	Weber et al., 2007
Цыплята	Окислительный стресс, снижение уровня антиоксидантов	Dvorska et al., 2007
Печень перепелов	Окислительный стресс и повышение ПОЛ	Dvorska & Surai, 2001
Цыплята	Окислительный стресс и повышение ПОЛ	Leal et al., 1999
Цыплята, утята, гусята	Окислительный стресс и повышение ПОЛ	Mezes et al., 1999

Примечание. ПОЛ — перекисное окисление липидов, АО — антиоксиданты.



рассматриваются в качестве наиболее важных стресс-факторов кормового происхождения, нарушающих вышеуказанный баланс. При этом результаты анализа литературы, представленные в *таблице*, убедительно доказывают, что избыточное образование свободных радикалов и окислительный стресс — основные механизмы токсического действия T-2 токсина.

Следует иметь в виду, что поддержание гомеостаза клетки включает в себя удаление поврежденных клеток, которые не поддаются «починке». Этот процесс часто называют запрограммированной клеточной смертью, или апоптозом, поскольку считается, что клетка активирует внутреннюю программу, которая приводит к ее смерти. По сути дела, это самоубийство клеток. Несколько стадий, таких как инициация сигналов смерти на уровне плазматической мембраны, экспрессия проапоптотических онкопротейнов, активация протеаз смерти, эндонуклеаз и т.д., приводят к клеточной смерти. Таким образом, на уровне клетки принимается решение, продолжать ей жить или она должна самоуничтожиться.

Свободные радикалы рассматриваются в качестве главных виновников апоптоза: они участвуют в инициации и осуществлении данного процесса. Например, снижение концентрации восстановленного глутатиона повышает процент клеток, подвергающихся апоптозу в данной популяции клеток, в то время как восстановление концентрации глутатиона в клетке тормозит апоптоз. При этом восстановленный глутатион рассматривают в качестве важнейшего сенсора, запускающего процесс апоптоза.

В условиях высокого стресса запрограммированная клеточная смерть является единственно возможным механизмом, предотвращающим передачу серьезных мутаций будущим поколениям. То есть апоптоз в клетке можно рассматривать в качестве своеобразного рубильника, выключающего в ней все процессы. Таким образом, если апоптоз запустился, то это вызовет необратимые метаболические из-

менения, приводящие к проявлениям токсикоза, который наблюдается при потреблении T-2 токсина.

Следует иметь в виду, что процесс токсикоза развивается очень быстро. Как только адаптивные возможности организма будут исчерпаны вследствие высоких доз T-2 токсина, острого окислительного стресса или низкой антиоксидантной защиты, вызванной проблемами в кормлении животных и птиц, процесс становится неуправляемым и завершается апоптозом множества клеток. При этом сначала снижается активность ферментов, участвующих в детоксикации T-2 токсина, и тем самым усиливается его токсичность. Далее происходит нарушение мембран митохондрий, в частности потеря потенциала, что в свою очередь приводит к нарушению электронно-транспортной цепи митохондрий, и утечка электронов существенно возрастает, значительно увеличивая образование свободных радикалов и обеспечивая глубокий окислительный стресс. Редокс-потенциал клеток утрачивается, что приводит к апоптозу. Данный процесс является основой иммуносупрессии. Если сюда еще добавить повреждение рецепторов иммунных клеток свободными радикалами [1], то процесс иммуносупрессии в условиях T-2 токсикоза становится более понятным. Апоптоз и следующий за ним некроз в результате T-2 токсикоза приводят к характерным кожным изменениям (например, в уголках рта цыплят), нарушают репродуктивную функцию птицы, вызывают снижение яйценоскости и другие отрицательные последствия. Особого внимания заслуживают данные о разрушении ворсинок тонкого кишечника под воздействием T-2 токсина, что может привести к снижению эффективности использования кормов и ухудшению конверсии, а в крайних случаях — вызвать синдром малабсорбции.

#### T-2 токсин и экспрессия генов

Расшифровка генома человека и животных и развитие нутригеномики полностью изменили наши представления о регуляции многих

физиологических процессов питательными, биологически активными и токсическими веществами. По сути дела, мы стоим на пороге рождения новой науки — микотоксигеномики, изучающей влияние микотоксинов на гены. В упрощенном виде гены можно представить в виде лампочек, которые могут включаться и выключаться, и этот процесс зависит от многих факторов, включая наличие и концентрацию различных микотоксинов.

Начало исследованиям по влиянию T-2 токсина на экспрессию генов было положено в начале 2000-х гг. в Японии. Так, в Токийском университете в 2004 г. доктором Сехата с коллегами было показано, что T-2 токсин индуцирует в тканях окислительный стресс, который сопровождается изменениями в экспрессии генов, регулирующих метаболизм. Это приводит к изменениям внутриклеточного редокс-потенциала, включая механизмы апоптоза. В следующем году эти же исследователи продемонстрировали повышенную экспрессию генов, связанную с окислительным стрессом и апоптозом, в печени беременных крыс, обработанных T-2 токсином, их плаценте и печени потомства.

С целью изучения механизма влияния T-2 токсина на геном клетки японские ученые Национального института исследований пищи во главе с доктором Ивагаши выполнили в 2008 г. работы, где использовали модельную систему, основанную на дрожжевых клетках. Такой подход позволил выявить, на какие участки метаболизма действует то или иное вещество. Среди 6131 гена, которые изменили активность в результате обработки T-2 токсином, 515 генов изменили ее более чем в 2 раза, а 490 — менее чем на 50%. Среди 45 генов, экспрессия которых увеличилась более чем в 5 раз, 11 генов кодируют транспортные белки.

Так, клеточная локализация генов, индуцированных более чем в 2 раза, сопровождается нарушением функций ядерных и митохондриальных мембран. Гены, связанные с контролем электронно-транспортной цепи митохондрий, особенно

с цитохромом С, подавляются в результате обработки Т-2 токсином. По крайней мере 70% общих генов, связанных с цитохромом С, были подавлены при Т-2 токсикозе. Это привело к усиленному образованию свободных радикалов и вызвало окислительный стресс.

В более поздних исследованиях, выполненных в 2011 г. английскими учеными в университете графства Кент с использованием той же модельной системы (дрожжевые клетки), было установлено, что Т-2 токсин достоверно усиливал экспрессию 281 гена и снижал — 86 генов. При этом экспрессия существенно повысилась у генов, вовлеченных в поддержание редокс-потенциала клетки и митохондриальные функции, в ответ на окислительный стресс и транскрипцию цитоплазматической РНК.

К аналогичному заключению пришли в 2011 г. китайские ученые во главе с доктором Вангом из Института зоологии в Пекине, используя модельную систему, основанную на гепатоцитах свиней. При этом окислительный стресс с последующим апоптозом рассматривались в качестве основных механизмов токсичности Т-2 токсина. Данные изменения сопряжены с индукцией генов, ответственных за синтез ферментов, участвующих в катаболизме ксенобиотиков, включая цитохром Р450, карбоксил эстеразу и эпоксид гидролазу. В 2011 г. группа китайских ученых, возглавляемая доктором Ву из Академии военной медицины в Пекине, показала, что Т-2 токсин подавляет рост клеток гранулозы яичника, вызывая их апоптоз. Этот процесс сопровождался накоплением свободных радикалов, которые снижали митохондриальный трансмембранный потенциал.

Таким образом, результаты исследований влияния Т-2 токсина на экспрессию генов подтвердили, что в основе токсичности Т-2 токсина лежит окислительный стресс, вызывающий множественные изменения на клеточном и субклеточном уровнях. При этом многие из этих изменений обусловлены изменением экспрессии важнейших генов.

### Методы профилактики Т-2 токсикоза

За последние годы наблюдается существенный прогресс в профилактике микотоксикозов, включая Т-2 токсикоз, в птицеводстве и животноводстве.

1. Производители зерна начали больше внимания уделять условиям его хранения, поддерживая оптимальные температуру и влажность, что существенно уменьшило развитие плесневых грибков и поражение микотоксинами. Тем не менее в условиях России и ближнего зарубежья при высокой урожайности зерновых часто не хватает как уборочной техники, так и хранилищ, оборудованных по международным стандартам.

2. Было доказано, что Т-2 токсин является достаточно стабильным соединением и удалить или разрушить его температурной или химической обработкой последнего, не потеряв качество корма, практически невозможно.

3. Существенно улучшилась аналитическая база для определения микотоксинов в кормах, что позволяет более эффективно контролировать сырье. Однако Т-2 токсин все еще попадает в пищевую цепь, начиная от зерновых в поле и зернохранилище и заканчивая продуктами питания.

4. На рынке появилось множество адсорбентов, способных частично связывать различные микотоксины. Тем не менее эти адсорбенты пока не обеспечивают 100%-ного выведения из организма Т-2 токсина и других микотоксинов, что связано как с достаточно быстрым продвижением корма по ЖКТ птиц, так и с множеством 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 правомерно. Особо следует подчеркнуть, что постоянно вводить адсорбенты в корм дорого, а включать их в рацион в период, когда уже появились симптомы микотоксикоза, как правило, неэффективно, так как позволяет лишь немного снизить возможные потери. При этом необходимо поддержать печень и

весь организм птицы, чтобы помочь ей справиться с микотоксинами, полученными с кормом до включения в него сорбента. К тому же неспецифическая связывающая активность многих сорбентов наряду с микотоксинами вызывает связывание витаминов и минералов, что приводит к их дисбалансу, т.е., решая одну проблему, мы создаем другую.

5. 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 современные антистрессовые препараты.

### Концепция борьбы с микотоксикозами путем защиты от окислительного стресса

Как уже отмечалось выше, в последние годы было доказано, что механизм действия большинства микотоксинов, в том числе Т-2 токсина, охратоксина А (ОА), афлатоксина, дезоксиниваленола (ДОН), фумонизинов, зеараленона и ряда других, включает избыточное образование свободных радикалов и окислительный стресс [3]. Данный стресс нарушает антиоксидантпрооксидантный баланс в желудочно-кишечном тракте птицы, а также в клетках ее жизненно важных органов, таких как печень, почки и иммунокомпетентные органы. В результате наблюдаются процессы апоптоза в кишечнике, приводящие к синдрому малабсорбции, в иммунокомпетентных органах, вызывающие иммуносупрессию, и в ряде других органов и тканей, снижающие продуктивные и воспроизводительные качества птицы.

Как показал мировой опыт, справиться с микотоксинами в полной мере пока не удастся. Несмотря на тщательный контроль входящего сырья, избежать попадания микотоксинов в корм весьма сложно. Исходя из вышесказанного и базируясь на результатах современных исследований механизмов действия микотоксинов, включая иммуносупрессию и



**Рис. Состав антистрессового препарата Фид-Фуд Мэджик Антистресс Микс**

изменения в активности ряда генов, мы предложили систему антиоксидантной защиты организма птицы в условиях микотоксикозов путем выпаивания с водой антистрессового препарата Фид-Фуд Мэджик Антистресс Микс (см. рисунок [1, 2]).

Основу данного препарата составляют природные антиоксиданты и сопутствующие вещества, которые обеспечивают максимальную эффективность борьбы с окислительным стрессом. За счет выпаивания этого препарата в критические периоды ми-

печить высокую эффективность всасывания питательных и биологически активных веществ в условиях микотоксиновой контаминации корма. При этом важным фактором является предотвращение снижения аппетита и поддержание поедания кормов на высоком уровне. Это происходит как за счет снижения окислительного стресса, так и за счет влияния на витагены, ответственные за синтез антиоксидантных компонентов, а также предотвращения вызванных микотоксинами изменений экспрессии ряда генов.

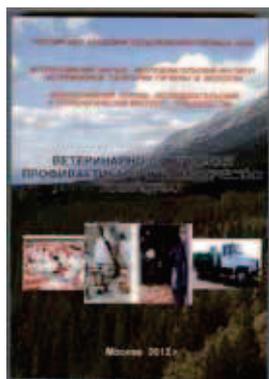
котоксиновой контаминации корма удается уменьшить отрицательные последствия окислительного стресса и не допустить снижения продуктивных и воспроизводительных качеств птицы. В частности, удастся предотвратить нарушение антиоксидантпрооксидантного баланса в кишечнике и обес-

В условиях высокого содержания микотоксинов в кормах рекомендуется объединять использование эффективного адсорбента и антистрессового препарата. В целом антистрессовый препарат Фид-Фуд Мэджик Антистресс Микс рассматривается в качестве важнейшего инструмента защиты от отрицательного действия стрессов, в том числе от контаминации кормов микотоксинами. □

### Литература

1. Фисинин В.И., Сурай П.Ф. Эффективная защита от стрессов в птицеводстве: от витаминов к витагенам // Птица и птицепродукты. — 2011. — № 5. — С. 23–26.
2. Фисинин В.И., Сурай П.Ф. Эффективная защита от стрессов в птицеводстве: от витаминов к витагенам // Птица и птицепродукты. — 2011. — № 6. — С. 10–13.
3. Surai P.F. Selenium in Nutrition and Health // Nottingham University Press, UK. — 2006. — 974 p.

**Для контактов с авторами:**  
**Фисинин Владимир Иванович**  
**Сурай Питер**  
 e-mail: [psurai@feedfood.co.uk](mailto:psurai@feedfood.co.uk)



### Ветеринарно-санитарная профилактика в птицеводческих хозяйствах Новая книга для ветеринарных специалистов птицефабрик

В книге представлены профилактические санитарно-ветеринарные работы, которые проводятся в птицеводческих хозяйствах для предупреждения возникновения различных инфекционных и инвазионных заболеваний птицы.

Приведены описания мероприятий и порядок их выполнения с указанием дезинфицирующих препаратов и технических средств для проведения санитарных обработок птицеводческих объектов.

В книгу включены предупредительные санитарно-экологические мероприятия, проведение которых позволяет обеспечить экологическое благополучие территорий, где функционируют птицефабрики.

Предложены направления работ по снижению негативного воздействия птицеводческих хозяйств на окружающую среду.

Включены информационные материалы об очаговых заболеваниях птицы и др. Книга предназначена для ветеринарно-санитарных специалистов птицефабрик, а также для студентов, преподавателей, аспирантов и учащихся сельскохозяйственных учебных заведений.

Ответственные за подготовку и выпуск книги: Фисинин В.И., первый вице-президент и академик РАСХН, директор ВНИТИП, Смирнов А.М., академик РАСХН, директор ВНИИВГСЭ, а также Тюрин В.Г., Лысенко В.П., Кочиш И.И., Корнева Н.Н., Мысова Г.А., Лопата Ф.Ф.

**Заявки на книгу принимаются по адресу:**

141311, Московская область, г. Сергиев Посад, ул. Птицезрадская, 10  
 ВНИТИП. Отдел технологии производства яиц и мяса птицы.

**Лысенко Валерий Петрович.**

**Тел.:** +7(496) 551-21-74

**E-mail:** [lvp4124@rambler.ru](mailto:lvp4124@rambler.ru)