

Свойства и токсичность дезоксиниваленола

Владимир ФИСИНИН,
директор ВНИТИП,
первый вице-президент РАСХН
Питер СУРАЙ,
доктор биологических наук,
профессор биохимии питания
Шотландского сельскохозяйственного колледжа
и Университета Глазго,
иностраный член РАСХН

Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая борьба

В условиях интенсивного птицеводства сбалансированное кормление играет решающую роль в достижении высокой продуктивности и хороших воспроизводительных качеств поголовья. Стрессы у птицы приводят к снижению яйценоскости и приростов живой массы. В частности, использование корма, контаминированного микотоксинами, считается одной из основных причин недополучения продукции и ухудшения ее качества (табл. 1).

Микотоксины и окислительный стресс

Проблема микотоксинов усугубляется тем, что существует несколько сотен таких веществ различной химической природы. Их обнаружение и контроль содержания в кормах — сложнейшие задачи. Еще труднее расшифровать молекулярные механизмы действия микотоксинов.

С нашей точки зрения, наиболее перспективное направление исследований — выяснение роли этих веществ в развитии окислительного стресса в клетке. В целом избыточное образование свободных радикалов, подавление антиоксидантной защиты, изменения в экспрессии важнейших генов и апоптоз — ключевые моменты токсикоза, вызванного микотоксинами.

В этой статье мы обобщим современные данные о роли распространенного микотоксина — дезоксиниваленола (ДОНа) — в снижении продуктивных и воспроизводительных качеств птицы.

Природа и свойства ДОНа

Дезоксиниваленол принадлежит к группе трихотеценов. Другое его название — vomitоксин — происходит от английского vomiting (рвота), что отражает один из симптомов острого отравления этим микотоксином у свиней. ДОН — вторичный метаболит фузариевых грибов, в частности *Fusarium graminearum* и *Fusarium culmorum*, поражающих растения на поле. Это наиболее распространенный микотоксин, чаще всего обнаруживаемый в зерновых, включая пшеницу, кукурузу и ячмень, которые используются для производства

Таблица 1

Влияние микотоксинов на птицу (Сурай П., 2006)

Микотоксин	Влияние
Афлатоксин В ₁	Снижение продуктивности Ухудшение яйценоскости и выводимости Уменьшение количества протеинов в сыворотке крови Повышение массы и поражения печени и почек Сокращение объема семени и массы семенников Нарушение герминального эпителия Увеличение печени и селезенки Иммуносупрессия
Охратоксин А	Уменьшение потребления корма и среднесуточного прироста Ухудшение конверсии корма Падение яйценоскости Снижение качества яйца Иммуносупрессия Поражение почек
Фумонизин В ₁	Рахитоподобные изменения в костяке и слабость ног Гепатоцеллюлярная гиперплазия Повышение массы почек и железистого желудка Поражение печени Иммунотоксичность
Т-2 токсин и ДОН	Уменьшение потребления корма и среднесуточного прироста Поражения ротовой полости Ненормальное поведение Нарушение оперения Снижение резистентности к патогенам Падение яйценоскости
Зеараленон	Ухудшение качества скорлупы Снижение яйценоскости

продуктов питания и кормов. Однако он считается одним из наименее опасных микотоксинов в группе трихотеценов.

Фармсовет США определил лимиты содержания ДОНа в кормах. Для цыплят и выращиваемых на мясо бычков старше четырех месяцев предельный уровень составляет 10 мг/кг, для животных других видов, в том числе свиней, — 5 мг/кг. Еврокомиссия тоже обозначила допустимые нормы содержания ДОНа в кормах. В зерновых и продуктах их переработки, в том числе из кукурузы (при влажности 12%), количество этого микотоксина не должно

Таблица 2
Содержание ДОНа в зерне в странах ЕС (ВОЗ, 2001)

Культура	Количество проб	Содержание ДОНа, мг/кг	
		среднее	максимальное
Ячмень	627	0,86	26
Кукуруза	1300	0,011	19
Овес	828	0,14	2,6
Рожь	295	0,039	1,3
Тритикале	10	0,092	0,2
Пшеница	10765	0,31	21

превышать 8 и 12 мг/кг соответственно. Допустимое содержание ДОНа в комбикорме для свиней — 0,9 мг/кг, в то время как для телят и ягнят — 2 мг/кг, а для других животных — 5 мг/кг.

Контаминация корма дезоксиниваленолом

Климатические условия существенно влияют на степень поражения зерновых фузариевыми грибами. Соответственно концентрация ДОНа в кормах также варьируется год от года. Исследования, проведенные в Болгарии, Германии, Нидерландах, Норвегии, Польше, Финляндии и Франции в 1986–1998 гг., показали заметные колебания содержания

Таблица 3
Содержание ДОНа в кормах, мг/кг

Страна, год	Продукт	Содержание ДОНа
Аргентина, 1997	Пшеница	0,1–9,25
Бразилия, 1995	Пшеница	0,47–0,59
Болгария, 1996	Пшеница	До 1,8
Канада: 1993	Пшеница и ячмень	До 0,5
1997	Пшеница	0,01–10,5
	Кукуруза	0,02–4,09
	Комбикорм	0,013–0,2
Китай: 1995	Кукуруза	0,49–3,1
2002	Пшеница	2,85
Дания, 2003	Пшеница	0,02–0,527
Финляндия, 2004	Зерновые	0,272
Германия, 1993	Пшеница	0,04–20,5
Италия, 2004	Кукуруза	0,02–9,4
Япония, 1993	Пшеница	0,03–1,28
	Ячмень	0,005–0,361
Корея, 1996	Кукуруза	0,145
	Пшеница	0,02–0,231
Нидерланды, 1990	Ячмень	0,004–0,152
	Кукуруза	3,4
Норвегия, 1996	Пшеница	0,45–4,3
Польша, 1990	Пшеница	2–40
Страны Южной Африки, 1995	Кукуруза	До 1,83
США, 1994	Пшеница	До 9,3
Россия: 2009	Комбикорм	2,4–21
	2008	Зерновые

ДОНа в зерновых — от нескольких микрограммов в 1 кг до 30 мг/кг.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что ДОН поражает в основном кукурузу и пшеницу и в меньшей степени — другие культуры. Например, в 2001 г. 44% из 115 изученных во Франции проб кукурузы были контаминированы ДОНом, а в Нидерландах — 72% из 99 образцов при концентрации микотоксина более 0,5 мг/кг. Из 444 проб нидерландской пшеницы 17% оказались пораженными ДОНом примерно на таком же уровне.

При изучении кормов в Венгрии в 1991–1998 гг. установлено, что в кукурузе, пшенице и ячмене содержание ДОНа колебалось в пределах 0,05–0,87; 0,07–1,56 и 0,05–1,2 мг/кг соответственно. Результаты этого исследования были опубликованы в 2000 г. и включали также показатели концентрации ДОНа в отрубях (0,05–0,96 мг/кг), сое (0,06–0,72 мг/кг) и подсолнечнике (0,15 мг/кг).

Данные о контаминации микотоксинами кормов в Великобритании, полученные доктором К.А. Скудamore в 1998 г., свидетельствуют о том, что из 39 проб кукурузного глютена 8 (20%) содержали ДОН в количестве, превышающем 0,5 мг/кг, а максимальный уровень достигал 5 мг/кг. В 11 (45%) из 24 образцов других кукурузных продуктов концентрация ДОНа тоже была больше 0,5 мг/кг, а самый высокий из зафиксированных показателей составлял 4,9 мг/кг.

В результате исследования, проведенного доктором С. Макдональдом в Великобритании в 2004 г., лишь в 20% из 195 проанализированных образцов кормовой пшеницы, ячменя и овса обнаружен ДОН в количестве, превышающем 0,1 мг/кг, и только в одной пробе концентрация микотоксина была больше 0,5 мг/кг. Обобщенные данные по содержанию ДОНа в кормовых средствах других стран представлены в таблице 3.

Всасывание и метаболизм

Попав в пищеварительный тракт с кормом, ДОН всасывается в тонком кишечнике. Дальнейшая судьба микотоксина определяется действием бактерий, которые способны превращать его в менее токсичный дезокси-ДОН. Часть дезоксиниваленола, которая не подверглась дезоксидации, поступает в печень и почки, где связывается с глюкуроновой кислотой, образуя слаботоксичные глюкурониды под воздействием фермента UDP-глюкуронозилтрансферазы. Дезоксидация считается основным путем детоксикации у птицы. Выделение ДОНа и продуктов его метаболизма происходит через почки и с желчью.

По чувствительности к ДОНу первое место среди животных занимают свиньи, далее следуют мыши, крысы, птица и жвачные. Вероятно, это объясняется различиями в метаболизме, всасывании, распределении и удалении ДОНа из организма. Главный метаболит, обнаруживаемый в моче и кале птицы, — дезокси-ДОН (ДОМ-1), который образуется в результате деятельности микробов кишечника. При скормлении мышам меченого ДОНа пик его поглощения наблюдался в течение 30 минут, а максимальная концентрация зафиксирована в почках. За ними по этому показателю следовали сердце, плазма, печень, тимус, селезенка, мозг. Очищение органов и тканей от ДОНа происходило быстро — в течение 24 часов.

Достаточно высокая толерантность цыплят к ДОНу, вероятно, объясняется относительно низкой адсорбцией этого микотоксина в плазму и ткани (примерно 1%) и их быстрым освобождением от него. Интересно, что у индюшат происходит то же самое: всасывается около 1% ДОНа и вскоре выводится с периодом полураспада 44 минуты. Лишь очень маленькие количества микотоксина удалось выделить из тканей поедавших его цыплят. Как уже упоминалось, их кишечная микрофлора способна превращать ДОН в ДОМ-1. При этом он не накапливается в организме и не переносится в яйцо, что соответствует его токсикокинетике.

В 1986 г. проведено исследование распределения ДОНа в тканях кур-несушек при однократном внесении в корм в количестве 2,2 мг/гол. Установлено, что микотоксин плохо всасывается: концентрация в плазме достигает пика лишь через 2–2,5 часа и составляет менее 1% введенной дозы. В печени, почках, сердце, селезенке и мышечном желудке максимальный уровень ДОНа отмечен через 3 часа, а в мышцах и жире — через 6 часов. При очистке организма от ДОНа расчетный период его полураспада — 16,8 часа (7,7–33,3 часа в зависимости от ткани). Выведение меченого микотоксина с пометом и мочой происходит достаточно быстро, а выделенная радиоактивность составляет 78,6; 92,1 и 98,5% через 24, 48 и 72 часа соответственно.

Невысокая эффективность всасывания ДОНа подтверждена профессором С. Данике (Германия). Он выяснил, что в плазме и желчи пекинских уток, в корме которых содержался микотоксин в количестве 6–7 мг/кг, концентрация ДОНа и его метаболитов была ниже порога чувствительности используемого метода (6 нг/мл). Проведенные в Институте ветеринарной медицины в Вене доктором А.В. Юнусом исследования, результаты которых опубликованы в 2010 г., показали, что ДОН плохо всасывается и у цыплят-бройлеров. Уровень микотоксина и его эпоксицианированной формы в плазме крови оказался очень низким (0,15–0,35 нг/мл), через два часа после потребления корма, контаминированного ДОНом (9,5 мг/кг), составлял лишь 0,036% этого количества, а через четыре и шесть часов снизился на 47 и 65% соответственно. Концентрация эпоксицианированного и чистого ДОНа в плазме была примерно одинаковой, что подтверждает быструю трансформацию микотоксина кишечной микрофлорой.

Детоксикация ДОНа — важнейший вопрос, и особое внимание при его решении уделяют микробиологической деградации микотоксина. Установлено, что он полностью превращается в дезокси-ДОН после инкубации в течение 96 часов в содержимом толстого кишечника кур-несушек. В 2002 г. ученые выяснили, что *Eubacterium* может разрушать ДОН, Т-2 токсин, НТ-2 токсин, сцирпенол и диацетоксисцирпенол. Опубликованные в 2010 г. результаты исследований, проведенных в Канаде, свидетельствуют о том, что 50% образцов содержимого тонкого кишечника цыплят обладали ДОН-трансформационной способностью, в то время как 92% проб из толстого кишечника, а также 25% — из зоба превращали ДОН в ДОМ-1. При этом выделено 10 изолятов бактерий с такой активностью. Генетический анализ показал, что в основном они принадлежат к группам *Clostridiales*, *Anaerofilum*, *Collinsella* и *Bacillus*. Все эти данные свидетельствуют о том, что птица достаточно толерантна к ДОНу при его концентрации до 20 мг/кг, в то время как у свиней токсикоз вызывает доза 1–2 мг/кг.

Таким образом, доказано, что стимулирование развития микрофлоры кишечника птицы направлено на снижение токсичности ДОНа. Однако необходимо провести исследования влияния различных адсорбентов на микробную популяцию, участвующую в детоксикации ДОНа, чтобы выяснить, не подавляют ли они эти бактерии.

Влияние ДОНа на птицу

ДОН менее токсичен, чем другие трихотецены (например, чем Т-2 токсин), однако очень высокая его концентрация (которая вряд ли возможна в корме) может вызвать смерть от шока. LD₅₀ (полулетальная доза) для мышей при внутрибрюшном введении составляет 49–70 мг/кг массы тела и 46–78 мг/кг при оральном. LD₅₀ для 10-дневных утят при внутрибрюшном вводе — 27 мг/кг массы тела, для суточных цыплят при оральном — 140 мг/кг.

Симптомы острого отравления ДОНом — абдоминальный дистресс, повышенное выделение слюны, рвота, диарея, анорексия и др. Хотя ДОН считают одним из наименее ядовитых веществ трихотеценового ряда, его способность вызывать рвоту и анорексию такая же или даже выше, чем других микотоксинов этой группы.

Основные последствия длительного потребления ДОНа у экспериментальных животных — снижение скорости роста, анорексия и ухудшение конверсии корма. Однако эти эффекты имеют значительную видовую специфичность. Так, ДОН в концентрациях до 8 мг/кг не влияет на продуктивность птицы, а в дозе 10 мг/кг частично нарушает кишечный транспорт и всасывание нутриентов у бройлеров, хотя и не снижает показатели роста. Считается, что куры-несушки более устойчивы к ДОНу, чем цыплята.

Детальный анализ литературы показал, что ДОН в количестве ниже 15 мг/кг в большинстве случаев не оказывает негативного воздействия на среднесуточный прирост живой массы, потребление корма или его конверсию у бройлеров. Она ухудшается только при уровне микотоксина 16 мг/кг. Отказ от корма и снижение привесов наблюдали при содержании ДОНа 16–20 мг/кг.

Результаты исследований профессора С. Данике, опубликованные в 2003 г., свидетельствуют о том, что у цыплят достоверно уменьшается потребление корма при концентрации ДОНа 10 и 14 мг/кг. Авторы пришли к выводу о невозможности определения четкого ответа птицы (в отличие от свиней) в зависимости от дозы ДОНа. Интересно, что в ряде случаев исследователи наблюдали положительное влияние низких доз ДОНа на рост бройлеров.

Незначительные эрозии в мышечном желудке отмечены у птицы, получавшей корма с содержанием ДОНа в количестве 82,2 мг/кг в течение 27 дней. Некоторые гематологические показатели, концентрация минералов в крови и уровень глюкозы снижались при скармливании ДОНа в дозе 18 мг/кг корма. Следует отметить отрицательное воздействие микотоксина (чаще всего в концентрациях, превышающих 10 мг/кг) на структуру желудочно-кишечного тракта с избирательным ингибированием его транспортных систем.

В 2011 г. исследователи из Бразилии во главе с доктором И. Андретта проанализировали данные о влиянии микотоксинов на рост и развитие бройлеров, представленные в 98 научных статьях, опубликованных с 1980 по 2009 г. Большинство материалов были из США (28%) и Бразилии (19%). В целом

в экспериментах задействовали 37 731 голову птицы кроссов «Росс», «Кобб», «Арбор Эйкерс» и «Хаббард». Бройлеры получали контаминированные корма в течение 1–43 дней, средний возраст цыплят в начале эксперимента — 9 дней, концентрация ДОНа — 4,29 мг/кг (от 0 до 15 мг/кг).

Результаты анализа показали, что живая масса птицы в конце исследований отрицательно коррелировала с содержанием ДОНа в корме (–0,35). Низкий коэффициент свидетельствует о том, что на рост бройлеров влияли другие факторы. ДОН снижал поедаемость корма (на 9%), ухудшал его конверсию (на 12%), уменьшал среднесуточный прирост (на 5%) и убойную массу (на 6%). Авторы сделали очень важный вывод о том, что в 65% случаев варибельность привесов связана с сокращением потребления корма ($P < 0,01$) и лишь в 3% — с микотоксинами. Вероятно, из-за вызванных ими нарушений в печени и почках цыплята стали нуждаться в большем количестве незаменимых аминокислот и энергии.

Таким образом, при микотоксикозах повышенное количество лизина и метионина, возможно, оказывает позитивное влияние на продуктивность. Это предположение подтверждается тем, что при поступлении в организм микотоксинов прирост живой массы положительно коррелирует с уровнем метионина в корме. Кроме того, он необходим для синтеза глутатиона в печени, который в свою очередь участвует в поддержании антиоксидантно-прооксидантного баланса в клетке, регуляции деятельности витагенов, активации нейтрализующих микотоксины ферментов, включая глутатионтрансферазу.

Авторы доказали, что отрицательное влияние микотоксинов на развитие птицы зависит от их дозы. Так, прирост живой массы снижался на 1,2% при увеличении концентрации ДОНа на 1 мг. При этом негативное воздействие микотоксинов на цыплят более выражено в раннем возрасте. В целом ДОН ухудшал их сохранность. Не исключено, что такой эффект опосредован иммуносупрессивной активностью этого микотоксина.

Следует отметить, что выводы бразильских авторов базировались главным образом на данных исследований, в которых концентрация ДОНа была, как правило, в несколько раз выше его реального уровня в кормах на промышленных птицефабриках. Кроме того, как мы уже отмечали, есть определенный минимальный порог (около 10 мкг/кг), при превышении которого ДОН отрицательно влияет на продуктивность и воспроизводительные качества птицы.

Еще один важный результат этого анализа — предположение о том, что повышенное скармливание или выпаивание незаменимых аминокислот снижает токсичность ДОНа.

Обобщая информацию, можно сделать вывод о том, что низкая токсичность ДОНа для птицы обусловлена плохим всасыванием (меньше 1% дозы) в кишечнике и быстрой детоксикацией микрофлорой, а также связыванием с глюкуроновой кислотой в печени и почках.

Имуносупрессивное действие дезоксиниваленола и других микотоксинов мы рассмотрим в следующих публикациях.

ЖР

(Продолжение в следующем номере)

Механизм действия ДОНа и защита птицы

Владимир ФИСИНИН,
директор ВНИТИП,
первый вице-президент РАСХН
Питер СУРАЙ,
доктор биологических наук,
профессор биохимии питания
Шотландского сельскохозяйственного
колледжа и Университета Глазго,
иностраный член РАСХН

Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая борьба

(Окончание. Начало в № 5)

Микотоксины — один из наиболее сильных кормовых стрессогенных факторов, приводящих к снижению продуктивных и воспроизводительных качеств птицы и животных.

Токсичность ДОНа

В первой части статьи мы детально рассмотрели распространенность и токсичность одного из опасных микотоксинов — дезоксиниваленола (ДОН). В частности, было отмечено, что на европейской территории он часто поражает основные зерновые культуры, включая кукурузу, пшеницу и ячмень (важнейшие компоненты комбикорма для птицы). При этом ДОН считается одним из наименее токсичных микотоксинов из группы трихотеценов.

Многочисленные исследования показали, что птица относительно устойчива к ДОНу. При концентрации в корме ниже 10 мг/кг он редко приводит к ухудшению ее продуктивных и воспроизводительных качеств. Это во многом объясняется тем, что ДОН плохо (менее 1% вводимой дозы) всасывается в кишечнике и подвергается быстрой детоксикации кишечной микрофлорой с образованием дезокси-ДОНа, обладающего меньшей токсичностью, чем исходный микотоксин. Второй путь нейтрализации ДОНа в организме птицы — его реакция с глюкуроновой кислотой в печени и почках с образованием слаботоксичных продуктов.

Во второй части обзора мы детально рассмотрим молекулярные механизмы действия ДОНа, включая его влияние на экспрессию важнейших генов в организме, и научные подходы к улучшению защиты птицы от последствий потребления корма, контаминированного этим микотоксином.

Молекулярные механизмы действия ДОНа

Главные молекулярные механизмы токсического действия ДОНа:

- окислительный стресс и его последствия, включая окисление липидов, белков и ДНК и изменение экспрессии важнейших генов;
- нарушение функции антиоксидантных ферментов, увеличение образования свободных радикалов и разрегулирова-

ние антиоксидантной системы за счет ингибирования экспрессии витагенов.

Данные, полученные учеными за последние 10 лет, и результаты наших собственных исследований не оставляют никаких сомнений в том, что независимо от используемой модельной системы или типа животных введение в организм ДОНа нарушает баланс между антиоксидантами и прооксидантами. Это приводит к окислительному стрессу, который в свою очередь запускает целый ряд механизмов, включая изменение в экспрессии важнейших генов и апоптоз (таблица).

Новые исследования молекулярных механизмов ДОНа помогли понять, что окислительный стресс, вызываемый этим микотоксином, лежит в основе множества изменений на клеточном и субклеточном уровнях, в конечном счете приводящих к апоптозу и последующим проявлениям токсикоза.

ДОН и экспрессия генов

Исследования последних лет убедительно доказывают, что гены могут «включаться» и «выключаться» в зависимости от условий внешней среды. Этот процесс имеет фунда-

Окислительный стресс, вызываемый микотоксином

ДОН	Материал	Ссылка
В среде культивирования	Культура клеток карциномы	Bensassi et al., 2012
	Эмбриональные клетки почек	Dinu et al., 2011
	Культура НТ-29 клеток	Krishnaswamy et al., 2010
	Культура клеток человека HepG2	Zhang et al., 2009
	Культура эпителиальных клеток	Braicu et al., 2009
	Культура клеток HepG2	Bodea et al., 2009
	Пшеница	Desmond et al., 2008
	Клетки печени крыс clone-9	Sahu et al., 2008
	Культура клеток HepG2	Dragomir et al., 2007
	Культура клеток Caco-2	Koaudio et al., 2007
В корме	Культура клеток Caco-2	Bony et al., 2006
	Культура клеток Caco-2	Koaudio et al., 2005
	Печень цыплят	Erdelyi et al., 2011
	Печень крыс	Rizzo et al., 1994
	Печень мышей	Karppanen et al., 1989

ментальное значение, поскольку обеспечивает адаптацию организма. Большая группа генов, ответственных за синтез защитных молекул, включая белки-шапероны, сиртуины, антиоксидантные ферменты, получила название витагенов.

Анализ литературы свидетельствует о том, что ДОН способен влиять на экспрессию ряда важнейших генов, регулирующих различные метаболические пути. При этом его влияние зависит как от дозы, так и от времени экспозиции. Например, на ранних стадиях происходит мобилизация витагенов и повышается активность антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Однако на более поздних этапах она снижается, развивается окислительный стресс, часто приводящий к апоптозу.

Особого внимания заслуживают исследования воздействия ДОНа на гены, регулирующие процессы воспаления в организме путем синтеза различных цитокинов. Так, в Мичиганском университете (США) в 2006 г. изучили влияние ДОНа на экспрессию интерлейкина-8 (IL-8) в клонированных моноцитах человека. Он участвует в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток и способен вызывать появление в эндотелии специфических рецепторов, которые вступают в реакцию с моноцитами и нейтрофилами и останавливают клетки эндотелия в капиллярах, расположенных в области воспаления. Таким образом, этот цитокин по сути — своеобразный регулятор иммунного ответа.

В упомянутом выше эксперименте было установлено, что ДОН индуцирует IL-8 мРНК, что свидетельствует об усилении транскрипции IL-8 в дозозависимой манере. Исследования, проведенные теми же авторами, показали, что экспрессия IL-8 мРНК коррелирует с фосфорилированием ядерного фактора транскрипции p38 и полностью ингибируется с помощью специфических веществ. Следует учитывать важную роль фактора p38 в регуляции апоптоза.

Результаты работы доктора Х. Янга из Медицинского исследовательского института в Корее, опубликованные в 2008 г., говорят о том, что ДОН вызывает арест G2/M фазы в эпителиальных клетках кишечника человека путем повышения экспрессии гена p21. Обычно арест клеточного деления в фазе G1 происходит при повреждении ДНК или при старении клеток, которые находятся под трансляционным контролем белка p53. В сущности, это защитный механизм, предотвращающий передачу поврежденной ДНК новым клеткам при делении.

Повышение экспрессии хемокина IL-8, вероятно, опосредовано на транскрипционном уровне с помощью NF-κB, p65, но при этом матричная РНК не стабилизируется. Таким же образом ДОН индуцирует экспрессию генов провоспалительных интерлейкинов IL-1beta, IL-6 и TNF-alpha. Сегодня принято считать, что TNF-α и IL-6 опосредуют повреждение в результате воспалительного процесса, а IL-1 связан с апоптозом лейкоцитов.

Обработка ДОНом повышала образование IL-8 в эпителиальных клетках кишечника человека, при этом микотоксин заметно усиливал экспрессию сигнальных протеинкиназ 1 и 2 (ЕРК1/2) митогенактивируемой киназы. Эти данные позволяют понять возможные механизмы действия ДОНа, связанные с ранними воспалительными реакциями в эпителии, и определить, каким образом он влияет на апоптоз.

Более детальные исследования воздействия ДОНа на экспрессию генов проведены группой ученых доктора

Дж. Пестка из Мичиганского университета. Они орально вводили мышам ДОН в дозе 25 мг/кг массы тела и через два часа после этого брали пробы селезенки для изучения экспрессии генов. Установлено, что ДОН достоверно изменял ее примерно в 10% случаев (у 116 из 1176 генов). В частности, он стимулировал образование интерлейкинов (IL)-1alpha, IL-1beta, IL-6 и IL-11. При этом повышалась экспрессия хемокинов, включая протеин-ингибитор макрофагов (MIP-2), цитокинуиндуцированный хемотрактантный протеин-1. Таким образом, ДОН способен повышать или понижать экспрессию различных генов, ответственных за важнейшие физиологические функции организма, главным образом за иммунитет, воспаление и хемотаксис.

В последние годы проводится все больше исследований влияния различных веществ на экспрессию генов. Современная методическая база и аппаратура позволяют анализировать все большее их число. Так, поставленные в Нидерландах опыты, результаты которых опубликованы в 2010 г., показали, что обработка клеток печени человека ДОНом в различной концентрации приводит к усилению в 1,5 раза экспрессии 6627 генов. Из них у 3734 она повышается, а у 2893 — понижается. При статистической обработке данных установлено, что достоверное ($P < 0,001$) изменение экспрессии отмечалось у 5743 генов (у 2540 она возрастала, у 3203 — уменьшалась).

Таким образом, на молекулярном уровне ДОН влияет на все основные функции организма путем изменения экспрессии большого числа генов. Очень интересные данные, полученные в Германии (2011 г.), свидетельствуют о том, что ДОН изменяет экспрессию важных генов в тонком кишечнике свиней.

Еще в одном исследовании, проведенном в Нидерландах (2011 г.), мыши получали различные дозы ДОНа. Через 3, 6 и 24 часа у них брали пробы тимуса. Установлено, что при низком потреблении микотоксина (5 мг/кг массы тела) количество генов с измененной экспрессией через 3 часа составляет 634, через 6 часов уменьшается до 65, а через 24 часа — до 0. В то же время при высокой дозе ДОНа (25 мг/кг массы тела) число генов, изменивших свою экспрессию, в тимусах через 3, 6 и 24 часа было соответственно 924, 1124 и 1707. Таким образом, данные эксперимента свидетельствуют о способности животных адаптироваться к малым дозам ДОНа. При повышении потребления ДОНа адаптационной способности организма не достаточно, чтобы справиться с окислительным стрессом, что влечет за собой изменения в экспрессии важнейших генов и приводит к необратимым последствиям в организме.

При стимулировании мононуклеарных фагоцитов небольшим количеством ДОНа и других трихотеценовых микотоксинов возрастает экспрессия связанных с воспалением генов *in vivo* и *in vitro*, включая циклооксигеназу-2 (СОХ-2), цитокины и значительное число хемокинов. Рибосомы рассматриваются в качестве важнейших точек приложения действия ДОНа, а ответ на его введение называется риботоксическим стрессом. При этом в мононуклеарных фагоцитах ДОН индуцирует мобилизацию фактора p38 и его перенос в рибосому с последующим фосфорилированием.

Ученые пришли к заключению, что в зависимости от дозы ДОН может оказывать как отрицательное, так и положительное действие на организм. Вероятно, во втором случае

мы имеем дело с гормезисом — процессом, связанным со стимулированием метаболизма малыми дозами токсинов. Более детально мы рассмотрим это явление в следующих публикациях.

Пути снижения отрицательного влияния ДОНа на птицу

Недавно было доказано, что механизм действия большинства микотоксинов, в том числе ДОНа, афлатоксина, Т-2 токсина, фумонизинов, зеараленона и др., включает избыточное образование свободных радикалов и окислительный стресс. Он нарушает антиоксидант-прооксидантный баланс в желудочно-кишечном тракте, а также в клетках печени, почек и иммунокомпетентных органов. В результате наблюдаются процессы апоптоза, приводящие к синдрому малабсорбции, иммуносупрессии и снижению продуктивных и воспроизводительных качеств птицы.

Как показал зарубежный опыт, справиться с микотоксинами в полной мере пока невозможно. Несмотря на тщательный контроль входящего сырья, избежать их попадания в корм весьма трудно. При этом на рынке есть множество различных адсорбентов, призванных связывать микотоксины. Тем не менее анализ современной литературы свидетельствует о следующем:

- концентрация ДОНа в кормовых средствах нечасто превышает 5 мг/кг. При этом следует иметь в виду, что такой уровень в готовом корме — очень редкое явление, поскольку он включает и другие компоненты, разбавляющие контаминированный;
- с другой стороны, дозы ДОНа, которые вызывают негативные последствия, как правило, в 2–3 раза выше указанной величины.

Таким образом, специалистам и технологам птицеводческих предприятий необходимо сделать трудный выбор наиболее экономически эффективного метода защиты поголовья от ДОНа. В последние годы многие увлеклись использованием различных адсорбентов, принимая их за своеобразную панацею, которой они не являются.

Эффективность связывания различными сорбентами отдельных микотоксинов варьируется от 10 до 70%, и полностью защититься от них таким способом невозможно. К тому же часто испытания адсорбентов проводят *in vitro*, и переносить их результаты на живой организм не совсем правильно. То есть даже при наличии в корме адсорбента необходимо поддерживать печень, которая метаболизирует несвязавшиеся микотоксины. В случае с ДОНом нужно создать оптимальные условия для функционирования ответственной за его детоксикацию микрофлоры кишечника.

Постоянно вводить адсорбенты в корм дорого, а использование их в периоды, когда уже проявились симптомы микотоксикозов, как правило, не спасает ситуацию, а лишь снижает потери. При этом необходимо поддержать печень и весь организм, чтобы справиться с теми микотоксинами, которые успели попасть в него до включения сорбента в корм.

Многие препараты, наряду с микотоксинами, связывают витамины и минералы, что приводит к их дисбалансу. То есть, решая одну проблему, мы создаем другую.

Опираясь на данные последних лет о механизмах действия микотоксинов, включая иммуносупрессию и изменение активности ряда генов, была разработана система анти-



оксидантной защиты организма при микотоксикозах путем выпаивания с водой антистрессового препарата Фид-Фуд Меджик Антистресс Микс (рисунок). Он создан на основе концепции витагенов (Фисинин В., Сурай П., 2011, 2011) для поддержания иммунной системы в стрессовых условиях (Фисинин В., Сурай П., 2011), защиты цыплят от стрессов в первые дни жизни после посадки (Фисинин В., Сурай П., 2012, 2012), при перегреве (Бородай В., Сурай П., 2010), а также от охратоксикоза (Фисинин В., Сурай П., 2012) и Т-2 токсикоза (Фисинин В., Сурай П., 2012).

За счет комбинации антиоксидантов (витамины С, Е и система его рециклизации), минералов, необходимых для синтеза антиоксидантных ферментов (селен, цинк и марганец), веществ, поддерживающих функцию печени в условиях стресса (карнитин, бетаин, метионин и лизин), органических кислот, способствующих созданию оптимальных условий для микрофлоры кишечника, удастся предотвратить негативные последствия попадания ДОНа в организм птицы. Это происходит благодаря снижению окислительного стресса и влияния на витагены, ответственные за синтез антиоксидантных компонентов и обеспечивающие максимальную мобилизацию организма. При высоком содержании микотоксинов в кормах рекомендуется одновременно использовать эффективный адсорбент и антистрессовый препарат.

Дополнительную информацию и первоисточники упомянутых публикаций можно получить у авторов (e-mail: psurai@mail.ru).

ЖР