



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 Т-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 Т-2 токсина.

Следует иметь в виду, что процесс токсикоза развивается очень быстро. Как только адаптивные возможности организма будут исчерпаны вследствие высоких доз Т-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 Т-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 Т-2 токсикоза становится более понятным. Апоптоз и следующий за ним некроз в результате Т-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 Т-2 токсина, что может привести к снижению эффективности использования кормов и ухудшению конверсии, а в крайних случаях — вызвать синдром малабсорбции.

#### Т-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 Т-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 Т-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 Т-2 токсином, их плаценте и печени потомства.

С целью изучения механизма влияния Т-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 Т-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)