

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МИКОТОКСИНОВ НА ОРГАНИЗМ ПТИЦ

Сулайманова Г.В., Бойченко Н.Б., Успенская Ю.А., Колесников В.А., Саражакова И.М.,
Петрова Э.А., Усова И.А.

Красноярский государственный аграрный университет, Красноярск, Россия

В данной статье проанализированы и систематизированы механизмы токсического действия микотоксинов у птиц.

Ключевые слова: дезоксиниваленол, Т-2 токсин, афлатоксин В₁, охратоксин А, перекисное окисление липидов, апоптоз, гепатотоксичность, нефротоксичность, иммуносупрессия, птицы.

PATHOGENETIC EFFECT OF MYCOTOXINS ON THE BODY OF BIRDS

Sulaimanova G.V., Boychenko N.B., Uspenskaya Y.A., Kolesnikov V.A.,
Sarazhakova I.M., Petrova E.A., Usova I.A.

Krasnoyarsk state agrarian university, Krasnoyarsk, Russia

This article analyzes and systematizes the mechanisms of the toxic action of mycotoxins in birds.

Key words: deoxynivalenol, T-2 toxin, aflatoxin B₁, ochratoxin A, lipid peroxidation, apoptosis, hepatotoxicity, nephrotoxicity, immunosuppression, birds.

Из природных экологических токсикантов сельскохозяйственного сырья и продуктов питания, наибольшую опасность представляют метаболиты микроскопических грибов – микотоксины. Токсинообразующие грибы широко распространены в природе. В настоящее время известно более 400 видов микотоксинов, представляющих угрозу здоровью и жизни как животных, так и человека, потребляющего продукты животноводства [3,8].

Корма, ввозимые на птицефабрики и их ингредиенты, нередко обсеменены различными микроорганизмами, продуцентами токсинов. По данным Всемирной организации здравоохранения, микотоксинами заражено около 25 % урожая зерновых [11].

Микотоксины являются биоцидами, то есть разрушают живые клетки. Они обладают кумулятивными свойствами. При контаминации корма микотоксинами, даже количествах ниже уровня чувствительности метода определения, возникает иллюзия их отсутствия и, соответственно, безопасности корма. Но при продолжительном скармливании таких кормов в результате кумуляции доза потребленных токсинов достигает критической и развивается интоксикация [16].

В зависимости от свойств микотоксинов и получаемой дозы токсическое действие на организм проявляется по-разному, от незначительного изменения лабораторных показателей до развития полиорганной недостаточности с летальным исходом, но в любом случае они вызывают экономические потери, которые складываются из ухудшения продуктивности, повышенной восприимчивости к инфекционным болезням, падежа, ухудшения качества получаемой продукции. Велика угроза здоровью человека в случае появления микотоксинов в мясе, яйцах других продуктах животноводства [17].

Для решения проблемы микотоксикозов, разработки методов и средств профилактики и лечения необходимы глубокие знания патогенетических механизмов их действия на живой организм.

Цель работы – систематизация и обобщение научных данных о патогенетических механизмах действия микотоксинов на организм птиц.

Вопросы токсического действия метаболитов плесневых грибов на живой организм были рассмотрены в работах как зарубежных [18,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25], так и отечественных авторов [1, 2, 3, 9, 10, 11, 16, 17]. Выраженным токсическим действием обладают афлатоксин В₁, охратоксин А, дезоксиноваленол, токсин Т-2, зеараленон [1, 16,17].

Основными растительными субстратами, в которых обнаруживаются патогенные грибы и их метаболиты являются зерновые культуры, такие как кукуруза, пшеница, ячмень. Степень токсичности микотоксинов специфична и зависит от химической структуры соединения, а также от дозы токсина, механизма действия, продолжительности введения, вида животного, его возраста и пола [14].

Микотоксины внесены в перечень веществ, подлежащих регламентированию их содержания в пищевых продуктах, кормах и сырье [13].

По данным Референтного центра территориального управления Россельхознадзора по Красноярскому краю на территории Красноярского края в последние годы в злаковом зерне регистрировали превышение предельно допустимого уровня охратоксина А – микотоксина высокой токсичности, основными продуцентами которого являются *Aspergillus ochraceus* и *Penicillium viridicatum*.

Кроме того, в кормах, реализуемых на территории Красноярского края, отмечали единичные случаи контаминации концентрированных кормов фузариотоксином дезоксиниваленолом [13].

В последнее время в условиях промышленного птицеводства часто наблюдаются отравления микотоксинами [2]. Загрязнение кормов некоторыми видами грибов приводит к снижению питательности, появлению запаха плесени и неприятного вкуса, что снижает потребление корма и следовательно, продуктивность птицы [5, 7].

Молодые особи более чувствительны к действию микотоксинов, так как при интенсивном обмене веществ в организме повышается их токсичность. Этим же объясняется и повышенная чувствительность к микотоксинам высокопродуктивных кроссов птиц [10]. Дефицит в кормах витаминов и белка повышает чувствительность к афлатоксинам [1]. В свою очередь развитие плесневых грибов в кормах обуславливает снижение содержания в них витаминов В₁ и В₂ до 50 %, аминокислот – в 2 раза [11].

Негативное действие микотоксинов на организм млекопитающих и птиц может быть местным и общим. Общее действие проявляется после их поступления в кровь и лимфу и воздействия на ткани, органы и целые системы. При непосредственном контакте микотоксинов с кожей или слизистыми оболочками возникает местное действие, которое выражено у трихотеценов – вторичных метаболитов, продуцируемых микроскопическими плесневыми грибами рода *Fusarium*, а также *Trichoderma*, *Trichothecium Myrothecium*, *Stachybotrycstrata*. К ним относятся около 50 химических соединений, в том числе токсины дезоксиниваленол и токсин Т-2 [5].

Патогенное воздействие на живой организм оказывают как микотоксины в неизменном виде, так и их метаболиты. В отличие от других микотоксинов, для проявления своей токсичности трихотецеллы не нуждаются в предварительной метаболической активации [19]. При аппликации на кожу или употреблении с пищей трихотецеллы немедленно вызывают раздражение кожи и слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта [6].

Наиболее токсичным из трихотеценовой группы является Т-2 токсин. Он относится к первому классу опасности с величиной ЛД₅₀ для цыплят 3–5 мг/кг массы и особенно опасен для организма кур и уток. Ю. Д. Дробиним с соавторами (2020) установлено, что скармливание корма контаминированного дезоксиниваленолом в дозе 998 мкг/кг в течение 7 дней вызывает у цыплят-бройлеров геморрагический энтерит, гепатит, миокардиодистрофию, вплоть до прободения стенок предсердия [3]. При хроническом течении микотоксикоза у птиц наблюдаются снижение прироста живой массы, а также снижение яйценоскости и истончение скорлупы [5].

При микотоксикозах отмечают поражение пищеварительной системы, так как она тесно контактирует с элементами внешней среды и принимает на себя первый удар токсического действия. При попадании в корм Т-2 токсина в концентрации 0,5 мг/кг у индюшат, 0,3 мг/кг – у гусят и 0,25 мг/кг у утят развиваются некрозы слизистой ротовой полости и языка [5].

Потребление птицей загрязненного дезоксиниваленолом корма вызывает изменение морфологии тонкой кишки, происходит сокращение величины ворсинок, площади эпителиальных клеток и уменьшение глубины крипт, уменьшается площадь всасывания питательных веществ и снижается способность барьера к восстановлению и, как следствие, нарушается барьерная и всасывающая функция кишечника [25].

Повреждение кишечника, вызванное микотоксинами, повышает восприимчивость птицы к кишечным инфекциям, поскольку патогенные микроорганизмы легче преодолевают барьер, межклеточные соединения которого нестабильны. Разрушая кишечный эпителий, дезоксиниваленол увеличивает содержание белков в тонком отделе кишечника, создавая условия для активного роста бактерий из рода клостридий – основных возбудителей некротического энтерита [18]. Петушки более чувствительны к неблагоприятному действию дезоксиниваленола [21].

Из кишечника микотоксины всасываются и по воротной вене поступают в печень, где подвергаются биотрансформации. Они являются чужеродными для живого организма [10], то есть ксенобиотиками, следовательно могут вызывать поражение печени – органа, являющегося

биологическим фильтром на пути поступления экзогенных токсикантов в системный кровоток организма [12].

Выраженным гепатотоксическим действием обладают афлатоксины, которые продуцируются некоторыми штаммами *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus* [5]. ЛД₅₀ афлатоксина В₁ составляет для однодневных утят – 0,36 мг/кг, индеек 1,36 мг/кг, кур 6,0 мг/кг массы тела. Наиболее чувствительны к токсическому действию афлатоксинов индюшата, утята, гусята, менее чувствительны куры [1].

Попадая в гепатоцит, афлатоксин гидроксилируется микросомальной системой окисления, катализируемой цитохромом Р450 до эпоксида, который проявляет чрезвычайно высокую реакционную способность, вследствие наличия неспаренных электронов у атома кислорода и напряжения эпоксидного цикла, который легко разрушается и увеличивается его активность. Активацию перекисного окисления липидов в тканях отмечают и при контаминации корма охратоксинами, афлатоксинами, Т-2 токсином, фумонизином, дезоксиниваленолом, зеараленоном [5,15]. При недостатке клеточной защиты, продукты перекисного окисления липидов повреждают белковые и нуклеиновые соединения и нарушают функции клеточных мембран [5], что приводит к некрозу печеночных клеток. Помимо цитолиза гепатоцитов на фоне контаминации корма микотоксинами развивается дегенерация центрoлoбулярных гепатоцитов, пролиферация желчных протоков, облитерация фиброзной тканью центральных вен [4]. Попадание высокой дозы афлатоксина В₁ вызывает некроз печени и смерть в течение нескольких суток. При хронической интоксикации афлатоксином возможно развитие цирроза печени [5].

Печень принимает участие во всех видах обмена веществ и поэтому при функциональной недостаточности органа развиваются метаболические нарушения. Корма, контаминированные микотоксинами, в основном за счет ингибирования синтеза ДНК и РНК нарушают образования белка. Охратоксин А способен подавлять активность специфического фермента, играющего ключевую роль в начальной стадии синтеза протеина [6].

Явления холестаза, развивающиеся при микотоксикозах, характеризуются уменьшением образования желчных солей, что приводит к нарушению всасывания липидов и пигментов, нарушению метаболизма витамина Д и минеральных веществ, включая железо, фосфор и медь [5]. При афлатоксикозах у птиц отмечают уменьшение прироста массы тела, коэффициента конверсии корма, снижение яйценоскости и вывода [10, 14]. При значительных поражениях печени, возникающих на фоне микотоксикозов у птицы, наблюдают апатию, потерю веса, отставание в росте и развитии, желтушностью кожи и слизистых оболочек [1].

Афлатоксины являются промутагенами, в ходе метаболических реакций при участии ферментов печени, они перерождаются в мутагенно-активные вещества [20, 23].

При микотоксикозах описано и нефротоксическое действие, значительно выраженное при потреблении с кормом охратоксина, к которому особенно чувствительны куры. ЛД₅₀ для цыплят 7-дневного возраста составляет 11-15 мг/кг массы. Для цыплят субтоксическая доза составляет 0,6–0,8 мг/кг корма, токсическая – 1,5–2,0 мг/кг. Охратоксин А поступая в кровь быстро связываются с ее белками, оказывает токсическое действие на почки. Нарушение функции почек вызывает водно-электролитный дисбаланс в организме [1]. При патологоанатомическом вскрытии охратоксикоз характеризуется увеличением почек, бледностью коркового слоя, кистами под капсулой.

При микотоксикозах у кур отмечают поражение нервной системы, которое характеризуется нарушением координации движений, гиперкинезами и парезами [6].

Описано негативное действие микотоксинов на систему гемостаза. Принадлежность афлатоксинов к классу фурукумаринов характеризует их антикоагулянтные свойства. При введении внутрь афлатоксина В₁ в токсических дозах появляются множественные кровоизлияния в печени, сердечной мышце и других органах [9].

Зарегистрировано отрицательное воздействие микотоксинов на органы кроветворения, в частности Т-2 токсин подавляет функцию красного костного мозга и вызывает уменьшение количества лейкоцитов в крови [5].

Микотоксины, такие как охратоксин А, дезоксиниваленол, зеараленон активирует апоптоз – процесс программируемой клеточной гибели в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Кормление цыплят в течение 16 недель кормом, загрязненным дезоксиниваленолом в дозе 5мг/кг корма, индуцирует клеточную пролиферацию и апоптоз. При увеличении дозы дезоксиниваленола увеличивается процент клеток,

подвергшихся апоптозу [17]. 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 [15].

В литературе имеются сведения о иммуносупрессивном действии микотоксинов. Stewart R.G. et al. (1985) отмечают при афлатоксикозе резкое снижение двигательной активности фагоцитарных клеток и комплементарной активности, а также способность гетерофилов к захвату и фагоцитозу бактериальных клеток. Охратоксин вызывает подавление антителообразования, уменьшение количества IgM- и IgG-образующих клеток [1]. При сочетанных микотоксикозах у птиц отмечено уменьшение массы лимфоидных органов – селезенки, тимуса и фабрициевой бursy [10] и некрозы в них [21, 22]. В экспериментах на бройлерах выяснено, что дезоксиниваленола влияет на экспрессию генов клеток, продуцирующих интерлейкины, оказывая отрицательное воздействие на иммунитет [24]. Микотоксины ослабляют поствакцинальный иммунитет и повышают предрасположенность птицы к инфекционным и незаразным заболеваниям [9, 20].

При комплексном воздействии нескольких микотоксинов в эксперименте афлатоксины усиливают негативный эффект [23].

Заключение. Таким образом, на основании анализа, систематизации и обобщения данных о патогенетических механизмах токсического действия микотоксинов на организм птиц можно сделать следующее заключение. Патогенез токсического действия микотоксинов включает следующие механизмы: активация перекисного окисления липидов, ингибирование синтеза белка и запуск запрограммированной клеточной гибели. В результате у птиц реализуется гепатотоксическое, нефротоксическое и иммуносупрессивное действие, микотоксинов.

Литература

1. Госманов, Р. Г., Галиуллин А. К., Нурғалиев Ф. М. Микология и микотоксикология: монография. Санкт-Петербург. Лань, 2019. 168 с.
2. Гулюшкин С. Экофилтрум в профилактике микотоксикозов у птицы. Птицеводство. 2010. №11. С. 33-36.
3. Дробин Ю.Д., Солдатенко Н.А., Фетисов Л.Н., Сазонова Е.А. Черных О.Ю., Лысенко А.А. Патоморфологические изменения при экспериментальных /микотоксикозах цыплят-бройлеров. Ветеринария Кубани. 2020. №1. С. 23-25.
4. Дробышевский С.В. Патологические изменения в организме животных при микотоксикозах. Актуальные вопросы науки и хозяйства: новые вызовы и решения. Сборник материалов Международной студенческой научно-практической конференции. г. Тюмень, 2016. С. 523-527.
5. Кондакова И.А., Левин В. И., Льгова И. П., Антошина О. А. Теоретическое обоснование мероприятий по профилактике и борьбе с микотоксинами, возникающими в процессе жизнедеятельности микрофлоры зерновой массы: монография. Рязань: РГАТУ, 2019. 161 с.
6. Коцаев А.Г., Храма И.Н., Коцаева О.В., Хатхакумов С.С., Елисеев М.А. Сезонные факторы, влияющие на продуцирование микотоксинов в зерновом сырье. Научный журнал КубГАУ, №96 (02), 2014. С. 1-20.
7. Кужаков В., Айдинян Т. Препарат для защиты зерна и кормов от плесени и микотоксинов. Комбикорма. 2000. №6. С. 38-39.
8. Кузнецов Н.А. Микотоксикозы в центре внимания. Наше сельское хозяйство. 2012. № 5. С. 20-21.
9. Кутищева Т.Г. Сочетанные микотоксикозы кур в Краснодарском крае. Автор. дисс. на соискание уч. степени к. в. н. 16.00.04, 16.00.03. 2005. С.24.
10. Масалов, В. Н., Михеева Е.А., Смагина Т.В. Микотоксины: воздействие и последствия. Методы решения проблемы: учебное пособие. Орел: ОрелГАУ, 2013. 89 с.
11. Подлесных Д.К. Афлатоксины как определяющий фактор патогенеза у сельскохозяйственных животных. Medicus. 2019 № 1 (25). С. 22-23.
12. Сулайманова Г.В., Донкова Н.В. Влияние повышенных доз тилозина на биохимические показатели крови и содержание малонового диальдегида в печени цыплят. Вестник ИрГСХА. 2018. Вып. 85. С. 149-154.
13. Сулайманова Г. В., Смолин С.Г., Данилкина О.П., Федотова А.С. Анализ контаминации микотоксинами фуражного зерна/ Актуальны проблемы инновационного развития

животноводства. Сборник трудов международной научно-практической конференции, Брянск, 2020. С. 115-119.

14. Улитко В., Ерисанова О.Е., Кузовникова А. Использование «Биотроник Се-Форте» в рационах для бройлеров. Птицеводство. 2006. № 6. С. 17.

15. Фитисин В., Сурай П. Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая борьба. Охратоксин А. Комбикорма. 2005. №12. С. 55-60.

16. Чиняева А.Ю. Клинико-морфологический статус кур-несушек при хронических микотоксикозах и применении активной угольной кормовой добавки. Автор. дисс. канд. вет. наук. Саранск, 2013. С. 19.

17. Швыдков, А. Н., Ланцева Н.Н., Рябуха Л. Физиологическое обоснование использования пробиотиков, симбиотиков и природных минералов в бройлерном птицеводстве Западной Сибири: монография. Новосибирск: НГАУ. Часть 1: Комплексная характеристика молочно-кислой кормовой добавки. 2015. 149 с.

18. Antonissen G., Croubels S., Pasmans F., Ducatelle R., Eeckhaut V., Devreese M., Verlinden M., Haesebrouck F., Eeckhout M., De Saeger S., Antlinger B., Novak B., Martel A., Van Immerseel F. (2015) Fumonisin affect the intestinal microbial homeostasis in broiler chickens, predisposing to necrotic enteritis. *Veterinary Research*. 2015. S. 46-98.

19. Busby W.F. Jr., Wogan G.N. Trichothecenes. In: Shank R.C., ed. *Mycotoxins and N-Nitroso Compounds: Environmental Risks*. 1981. V. 2. Boca Raton, Fla: CRC Press. S. 29-41

20. Chang C.F., Hamilton P.B. Increased severity and new symptoms of infectious bursal disease during aflatoxicosis in broiler chickens. *Poult. Sci*. 1982. Vol. 61. S.1061-1068.

21. Chen S. S., Li Y.H., Lin M.F. Chronic Exposure to the Fusarium Mycotoxin Deoxynivalenol: Impact on Performance, Immune Organ, and Intestinal Integrity of Slow-Growing Chickens. *Toxins (Basel)*. 2017. № 9 (10). S.334.

22. Dombrink-Kurtzman M.A., Javed T., Bennett G.A, Richard J.L., Cote L.M., Buck W.B. Lymphocyte cytotoxicity and erythrocytic abnormalities induced in broiler chicks by fumonisins B1 and B2 and moniliformin from *Fusarium proliferatum*. *Mycopathologia*, 1993. Vol. 124 (1). S. 47-54.

23. Giambone J.J., Ewert D.L., Wyatt R.D., Edison C.S. Effect of aflatoxin on the humoral and cell-mediated immune systems of the chicken. *Amer. J. Vet. Res*. 1978. Vol. 39. S. 305-308.

24. Hoerr F.G. Poisons and Toxins. Mycotoxicoses. In: *Diseases of Poultry*, 10th editions, Iowa State Press. 1997. S. 951-979.

25. Osselaere A. Deoxynivalenol Impairs Hepatic and Intestinal Gene Expression of Selected Oxidative Stress, Tight Junction and Inflammation Proteins in Broiler Chickens, but Addition of an Adsorbing Agent Shifts the Effects to the Distal Parts of the Small Intestine. Santos R., Hautekiet V., De Backer P., Chiers K., Ducatelle R, Croubels S. *PLoS One*. 2013; 8(7): S. 690

26. Stewart R.G., Skeeles J.K., Wyatt R.D., Brown J., Page R.K., Russel I.D., Lukert P.D. The effect of aflatoxin on complement activity in broiler chicks. *Poultry Sci*. 1985. Vol. 65. S. 616.