

Научная статья/Research Article

УДК 619:615.9

DOI: 10.36718/1819-4036-2024-4-102-110

Андрей Иванович Самсонов¹, Алсу Ринатовна Макаева^{2✉}, Наиля Наримановна Мишина³,
Ленар Рашитович Валиуллин⁴, Айну́р Ильну́рович Яруллин⁵

^{1,2,3,4,5}Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, Казань, Россия

¹andreykaz82@yandex.ru

²msusik@yandex.ru

³mishinanailyan@yandex.ru

⁴valiullin27@mail.ru

⁵abii@mail.ru

ВЛИЯНИЕ Т-2 ТОКСИНА И ЗЕАРАЛЕНОНА НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

Микотоксины представляют собой опасные метаболиты грибов, которые содержатся в кормах и пищевых продуктах. В зараженных зерновых культурах часто обнаруживаются комбинации нескольких микотоксинов Fusarium, в том числе Т-2 токсина и зеараленона. Печень играет решающую роль в процессах детоксикации и является одной из основных мишеней микотоксинов. Цель исследования – изучение влияния Т-2 токсина и зеараленона на продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) в первичных культурах клеток печени кур. Продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 изучали методом ИФА наборами производства «Вектор». Установлено, что концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 была повышена в результате воздействия Т-2 микотоксина как при 100,0 нмоль/дм³, так и при 1000,0 нмоль/дм³ в культуре гепатоцитов после 12 ч инкубации в результате быстрого токсического шока, но не при концентрации токсина 10,0 нмоль/дм³. При воздействии Т-2 токсином в течение 24 ч возникал адаптационный ответ и достоверных различий обнаружено не было. В концентрации ИЛ-8 достоверные различия были обнаружены после 24 ч инкубации по сравнению с контролем. При внесении аналогичных концентраций зеараленона значительных изменений в концентрации цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 не наблюдалось, за исключением случая с максимальной концентрацией токсина. При совместном внесении токсинов динамика содержания ИЛ-6 была сходна с таковой у Т-2 токсина, но потенцирующего эффекта не регистрировали. Содержание ИЛ-8 изменялось сильнее, чем при внесении мономикотоксина.

Ключевые слова: Т-2 токсин, зеараленон, первичная культура клеток печени, провоспалительные цитокины, ИЛ-6, ИЛ-8

Для цитирования: Влияние Т-2 токсина и зеараленона на содержание провоспалительных цитокинов в первичных культурах клеток печени / А.И. Самсонов [и др.] // Вестник КрасГАУ. 2024. № 4. С. 102–110. DOI: 10.36718/1819-4036-2024-4-102-110.

Благодарности: работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда (проект № 23-26-00161).

Andrey Ivanovich Samsonov¹, Alsou Rinatovna Makaeva²✉, Nailya Narimanovna Mishina³,
Lenar Rashitovich Valiullin⁴, Ainur Ilnurovich Yarullin⁵

^{1,2,3,4,5}Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russia

¹andreykaz82@yandex.ru

²msusik@yandex.ru

³mishinanailyan@yandex.ru

⁴valiullin27@mail.ru

⁵abii@mail.ru

T-2 TOXIN AND ZEARELENONE INFLUENCE ON THE PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES CONTENT IN LIVER CELLS PRIMARY CULTURES

Mycotoxins are dangerous metabolites of fungi that are found in feed and food products. Combinations of several Fusarium mycotoxins, including T-2 toxin and zearalenone, are often found in contaminated cereal crops. The liver plays a crucial role in detoxification processes and is one of the main targets of mycotoxins. The purpose of research is to study the effect of T-2 toxin and zearalenone on the production of pro-inflammatory cytokines interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in primary cultures of chicken liver cells. The production of pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-8 was studied using ELISA kits produced by Vector. It was found that the concentration of the pro-inflammatory cytokine IL-6 was increased as a result of exposure to T-2 mycotoxin at both 100.0 nmol/dm³ and 1000.0 nmol/dm³ in hepatocyte culture, after 12 hours of incubation as a result of rapid toxic shock, but not at a toxin concentration of 10.0 nmol/dm³. When exposed to T-2 toxin for 24 hours, an adaptive response occurred and no significant differences were found. Significant differences in the concentration of IL-8 were found after 24 hours of incubation, compared to the control. When similar concentrations of zearalenone were added, no significant changes in the concentrations of the cytokines IL-6 and IL-8 were observed, except in the case of the maximum concentration of the toxin. When toxins were introduced together, the dynamics of IL-6 content was similar to that of T-2 toxin, but no potentiating effect was recorded. The content of IL-8 changed more than with the addition of monomycotoxin.

Keywords: T-2 toxin, zearalenone, primary liver cell culture, proinflammatory cytokines, IL-6, IL-8

For citation: T-2 toxin and zearalenone influence on the pro-inflammatory cytokines content in liver cells primary cultures / A.I. Samsonov [et al.] // Bulliten KrasSAU. 2024;(4): 102–110 (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2024-4-102-110.

Acknowledgments: research has been funded by the Russian Science Foundation (project № 23-26-00161).

Введение. Микотоксины представляют собой опасные метаболиты грибов, которые содержатся в кормах и пищевых продуктах [1, 2]. Несколько классов этих соединений могут продуцироваться одним видом грибов. Особенно опасны в этом отношении виды из рода *Fusarium* [3–6]. Они могут производить трихотецены и зеараленон, которые признаны важными загрязнителями пищевых продуктов и кормов. Эти классы вызывают широкий спектр токсикологических эффектов, главным образом из-за разнообразия их химической структуры [7, 8].

В зараженных зерновых культурах часто обнаруживаются комбинации нескольких микотоксинов *Fusarium* [9, 10], представляющих угрозу для здоровья человека и животных [11]. Растет обеспокоенность по поводу опасности воздей-

ствия смесей этих микотоксинов в пищевых продуктах из-за их естественного совместного присутствия [12, 13].

Токсин Т-2 – один из самых сильнодействующих трихотеценов. Трихотецены включают группу близкородственных соединений, называемых сесквитерпеноидами, имеющими тетрациклический 12,13-эпокситрихотеценовый скелет, и продуцируются видами плесени *Fusarium* [14–16]. Алиментарное отравление представляет собой наиболее распространенный путь воздействия на животных. С момента их первого открытия существовала обеспокоенность по поводу связи между воздействием трихотецена и здоровьем, основанная на их токсичности для животных, а также на их связи с токсикозами человека и животных. При остром воздействии

высоких доз трихотеценов у животных появляются такие признаки, как диарея, рвота, лейкоцитоз и кровотечение [15]. В чрезвычайно высоких дозах трихотецены могут вызвать шок-подобный синдром, который может привести к смерти. Токсин Т-2 считается основным возбудителем фатальной алиментарной токсической алейкии (АТА) у человека, поражает слизистую оболочку и иммунную систему. Подобное же происходит у животных [17–20]. Основными патолого-анатомическими находками являются лейкопения и некротические поражения полости рта, пищевода и желудка [21].

Зеараленон – нестероидный эстрогенный микотоксин, выделенный из нескольких разновидностей грибов *Fusarium*. Исследования на различных видах животных (например, на грызунах, свиньях и обезьянах) показали, что зеараленон и его метаболиты проявляют эстрогенную и анаболическую активность [22]. Кроме того, токсины *Fusarium* вызывают перекисное окисление липидов, ингибируют синтез белков и ДНК и вызывают гибель клеток [23].

Куры относительно толерантны к трихотеценом по сравнению с млекопитающими, однако присутствие токсина Т-2 в кормах служит актуальной проблемой в птицеводстве во всем мире [24–26]. Поскольку печень играет решающую роль в процессах детоксикации и является одной из основных мишеней трихотеценов, она особенно подвержена вредному воздействию токсина Т-2 [27, 28].

Цель исследования – изучить влияние Т-2 токсина и зеараленона на продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8).

Объекты и методы. Выделение гепатоцитов проводили, по аналогии с работами [29, 30], из трехнедельных цыплят-бройлеров-самцов КОББ 500, полученных от компании ООО «Челны-Бройлер». После обезглавливания животного в CO₂ камере печень промывали и обескровливали. Сначала печень перфузировали 150 мл сбалансированного солевого раствора Хэнкса (HBSS), содержащего 0,5 ммоль/л этиленгликоля тетрауксусной кислоты (EGTA). После этого печень промывали 150 мл EGTA-HBSS, затем 100 мл MgCl₂ и CaCl₂ (оба 7 ммоль/л). После иссечения и мягкого встряхивания щипцами печень помещали на 45 мин в ледяной раствор бычьего сывороточного альбумина 25 мг/мл (BSA).

Фракции, обогащенные гепатоцитами, выделяли с помощью многоступенчатого дифференциального центрифугирования. Сначала клеточные суспензии трижды центрифугировали на низкой скорости (100×g) в течение 3 мин в среде Вильямса, с добавлением 0,22 % NaHCO₃, 50 мг/мл гентамицина, 2 мм глутамина, 4 мкг/л дексаметазона, 20 МЕ/л инсулина и 5 % фетальной бычьей сыворотки (FBS). После трехкратной ресуспендации была получена очищенная фракция гепатоцитов.

Клеточную суспензию разливали в стеклянные флаконы из химически инертного стекла объемом 2 см³ каждый. Спиртовой раствор Т-2 токсина и зеараленона вносили во флаконы в количестве 0,001 см³. Контролем служили флаконы с клеточной суспензией – вносили этиловый спирт (96 об %) 0,001 см³. Дозы Т-2 токсина и зеараленона составили 0; 10; 100 и 1000 нМ/м³, по аналогии с работами [31]. Токсины были получены по аналогии с работой [25]. В последующем выдерживали флаконы с культурой в инкубаторе при температуре плюс 37 °С. Длительность инкубирования составила 12 ч и 24 ч. Затем клетки с помощью смеси растворов трипсина и версена подвергали диспергированию. Диспергирующий раствор вносили в объеме 0,2 см³ на флакон и инкубировали в термостате при температуре плюс 37 °С. Период инкубации составил 20 мин. Для остановки действия диспергирующей смеси вливали 1 см³ питательной среды, содержащей бычью сыворотку крови. Продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 изучали методом ИФА наборами производства «Вектор». Относительные концентрации цитокинов (пг/л) перерассчитывали, учитывая среднее значение монокультур гепатоцитов в отрицательном контроле, равном 1. Для стандартизации значений, полученных с помощью ранее упомянутого метода, определяли общую концентрацию белка клеточных лизатов.

Обработку результатов производили методом вариационной статистики (критерий достоверности Стьюдента). Разница между сравниваемыми значениями воспринималась достоверной при $P \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 в клеточной суспензии при внесении Т-2 токсина представлены в таблице 1.

Содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в клеточной суспензии при внесении Т-2 токсина ($M \pm m$, $n = 10$)

Вносимое вещество	Концентрация, нМ/дм ³	ИЛ-6		ИЛ-8	
		Длительность инкубации, ч			
		12	24	12	24
Контроль	0	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,02	1,0±0,03
Т-2 токсин	10	1,08±0,03	1,35±0,05*	0,84±0,03	1,22±0,04
Т-2 токсин	100	1,48±0,05*	1,42±0,05*	0,92±0,03	1,35±0,04*
Т-2 токсин	1000	1,64±0,05*	1,27±0,05*	0,83±0,03	1,48±0,05*

Здесь и далее: * $P \leq 0,05$.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, концентрация ИЛ-6 отличалась в клеточной суспензии при внесении в культуру 100,0 и 1000,0 нмоль/дм³ Т-2 токсина после 12 ч инкубации: так, она достоверно увеличивалась относительно контрольных данных на 48 и 64 % соответственно. При этом внесение Т-2 токсина в концентрации 10,0 нмоль/дм³ не приводило к статистически значимому изменению концентрации ИЛ-6. Увеличение времени инкубации до 24 ч приводило к тому, что в культурах, куда вносили самую низкую дозу токсина, происходило усиление продукции ИЛ-6 до 35 % сверх контроля, однако при двух других концентра-

циях наблюдалась тенденция к уменьшению содержания провоспалительного цитокина от величин, накопленных при 12 ч инкубации.

Концентрация ИЛ-8 отличалась в клеточной суспензии при внесении в культуру Т-2 токсина после 12 ч инкубации: так, она уменьшалась относительно контрольных данных от 17 до 8 % соответственно. Увеличение времени инкубации до 24 ч приводило к тому, что в культурах происходила активация синтеза ИЛ-8 до 48 % выше контроля.

Результаты исследования содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 в клеточной суспензии при внесении зеараленона представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в клеточной суспензии при внесении зеараленона ($M \pm m$, $n = 10$)

Вносимое вещество	Концентрация, нМ/дм ³	ИЛ-6		ИЛ-8	
		Длительность инкубации, ч			
		12	24	12	24
Контроль	0	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,03
Зеараленон	10	1,05±0,03	1,09±0,04	0,92±0,03	1,02±0,04
Зеараленон	100	1,07±0,03	1,16±0,05	0,97±0,03	1,05±0,04
Зеараленон	1000	1,24±0,04*	1,07±0,04	0,88±0,03	1,24±0,05*

Как следует из данных, представленных в таблице 2, концентрация ИЛ-6 незначительно отличалась в клеточной суспензии относительно контроля при внесении в культуру 10,0 и 100,0 нмоль/дм³ зеараленона после 12 ч инкубации и она увеличивалась от 5 до 7 %, что находится в пределах статистической погрешности. Достоверно увеличивалась концентрация ИЛ-6, относительно контрольных данных, на 24 % при внесении зеараленона в концентрации 1000,0 нмоль/дм³, что все равно меньше, чем при внесении Т-2 токсина. Увеличение времени

инкубации до 24 ч приводило к тому, что в культурах, куда вносили самую низкую дозу токсина, происходило незначительное усиление продукции ИЛ-6 – от 9 до 16 % сверх контроля, однако изменения носили статистически недостоверный характер. При максимальной концентрации токсина наблюдалась тенденция к уменьшению содержания провоспалительного цитокина от величин, накопленных при 12 ч инкубации.

Концентрация ИЛ-8 статистически не отличалась в клеточной суспензии при внесении в культуру зеараленона после 12 ч инкубации от-

носителю контроля. Увеличение времени инкубации до 24 ч приводило к тому, что в культурах происходила активация синтеза ИЛ-8 при максимальном внесении токсина до 24 % выше контроля.

Результаты исследования содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 в клеточной суспензии при комбинированном внесении Т-2 токсина и зеараленона представлены в таблице 3.

Таблица 3

Содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 в клеточной суспензии при комбинированном внесении Т-2 токсина и зеараленона ($M \pm m$, $n = 10$)

Вносимое вещество	Концентрация, нМ/дм ³	ИЛ-6		ИЛ-8	
		Длительность инкубации, ч			
		12	24	12	24
Контроль	0	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,02	1,0±0,03
Т-2 токсин + зеараленон	10	1,09±0,03	1,30±0,05*	0,89±0,03	1,28±0,04
Т-2 токсин + зеараленон	100	1,43±0,05*	1,35±0,05*	0,96±0,03	1,45±0,04*
Т-2 токсин + зеараленон	1000	1,69±0,05*	1,29±0,05*	0,85±0,03	1,62±0,05*

Как следует из данных, представленных в таблице 3, динамика концентрации ИЛ-6 имела те же тенденции, что и у Т-2 токсина, внесение зеараленона не изменяло профиль динамики содержания. В клеточной суспензии при внесении в культуру 100,0 и 1000,0 нмоль/дм³ Т-2 токсина после 12 ч инкубации достоверно увеличивалась относительно контрольных данных на 43 и 69 % соответственно. При этом внесение обоих микотоксинов в концентрации 10,0 нмоль/дм³ не приводило к статистически значимому изменению концентрации ИЛ-6. Увеличение времени инкубации до 24 ч приводило к тому, что в культурах, куда вносили самую низкую дозу токсинов, происходило усиление продукции ИЛ-6 до 30 % сверх контроля, однако при двух других концентрациях наблюдалась тенденция к уменьшению содержания провоспалительного цитокина от величин, накопленных при 12 ч инкубации.

Динамика концентрации ИЛ-8 имела те же тенденции, что и у Т-2 токсина, внесение зеараленона не изменяло профиль динамики содержания. После 12 ч инкубации она уменьшалась относительно контрольных данных от 15 до 4 %. Увеличение времени инкубации до 24 ч привело к тому, что внесение двух токсинов увеличивало содержание ИЛ-8 по сравнению с моновнесением – в культурах происходила активация синтеза ИЛ-8 до 62 % выше контроля.

Заключение. Таким образом, концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 была повышена в результате воздействия Т-2 микотокси-

ном как 100,0 нмоль/дм³, так и 1000,0 нмоль/дм³ в культуре гепатоцитов, после 12 ч инкубации в результате быстрой токсинной атаки, но не при концентрации токсина 10,0 нмоль/дм³. Однако в модели клеточной культуры, при воздействии Т-2 токсином в течение 24 ч, что соответствует более длительному воздействию токсина, сопровождающемуся адаптационным ответом, достоверных различий обнаружено не было. В концентрации ИЛ-8 достоверные различия были обнаружены после 24 ч инкубации по сравнению с контролем. При внесении аналогичных концентраций зеараленона значительных изменений в концентрации цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 не наблюдалось, за исключением случая с максимальной концентрацией токсина. При совместном внесении токсинов динамика содержания ИЛ-6 была сходна с таковой у Т-2 токсина, но потенцирующего эффекта не регистрировали, а содержание ИЛ-8 изменялось сильнее, чем при внесении монотоксина.

Список источников

1. Diverse mycotoxin threats to safe food and feed cereals / R.L. Latham [et al.] // Essays in Biochemistry. 2023. № 67(5). P. 797–809. DOI: 10.1042/EBC20220221.
2. Физиологические основы диагностики и профилактики микотоксикозов в птицеводстве / В.Г. Вертинских [и др.]. Сергиев Посад: Всерос. науч.-исслед. и технолог. ин-т птицеводства РАН, 2023. 181 с.

3. Effect of abiotic stressors on T-2-producing environmental isolates of *Fusarium sporotrichioides* / *G.M. Yumangulova* [et al.] // *Journal of Pharmacy Research*. 2017. Vol. 11. № 10. P. 1226–1229.
4. Пораженность кормов грибами рода фузариум / *О.К. Ермолаева* [и др.] // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2019. Т. 239, № 3. С. 121–124.
5. Семенова С.А., Магдеева Э.А., Галиуллин А.К. Изучение антагонизма микроскопических грибов к патогенным микробам // *Успехи медицинской микологии*. 2014. Т. 12. С. 339–341.
6. Поиск антагонистов в отношении санитарно-показательных микробов почвы / *С.А. Семенова* [и др.] // *Вестник Марийского государственного университета. Сер. «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки»*. 2022. Т. 8, № 1 (29). С. 63–71.
7. Семенов Э.И. Сочетанное воздействие Т-2 токсина, дезоксиниваленола и зеараленона // *Успехи медицинской микологии*. 2015. Т. 14. С. 302–306.
8. Комбинированное воздействие микотоксинов на физиологические показатели крыс / *Л.Р. Валиуллин* [и др.] // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2015. Т. 221, № 1. С. 45–48.
9. Микологическая оценка кормов в Республике Татарстан / *Р.М. Потехина* [и др.] // *Ветеринарный врач*. 2019. № 1. С. 19–23.
10. Оценка токсичности кормов по регионам Российской Федерации / *С.А. Семенова* [и др.] // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2015. Т. 224, № 4. С. 196–199.
11. Случаи массового отравления животных, птиц и рыб в некоторых регионах Российской Федерации и стран СНГ / *Э.И. Семенов* [и др.] // *Ветеринария*. 2021. № 8. С. 39–44.
12. Комбинированные поражения животных и разработка средств профилактики и лечения / *К.Х. Папуниди* [и др.]. Казань: ФЦТРБ-ВНИВИ, 2019. 248 с.
13. Семенов Э.И. Фармако-токсикологические аспекты применения энтеросорбентов при сочетанных микотоксикозах: дис. ... д-ра ветеринар. наук. Казань, 2019. 342 с.
14. Аналитика данных распространения Т-2 токсина в Республике Татарстан / *И.Н. Штыров* [и др.] // *Международный вестник ветеринарии*. 2021. № 1. С. 167–172.
15. Самсонов А.И., Дервянов В.Н. Профилактика Т-2 токсикоза норок // *Ветеринарный врач*. 2007. № 2. С. 17–18.
16. Обоснование введения в рацион животных комбинации сорбентов неорганической и органической природы при Т-2 токсикозе / *Н.Н. Мишина* [и др.] // *Ветеринарный врач*. 2019. № 2. С. 30–37.
17. Валиев А.Р., Семенов Э.И., Ахметов Ф.Г. Иммуносупрессия в патогенезе Т-2 микотоксикоза и ее фармакокоррекция // *Ветеринарный врач*. 2011. № 2. С. 4–6.
18. Screening drugs-potential immunomodulators for T-2 mycotoxicosis / *E.I. Semenov* [et al.] // *Bali Medical Journal*. 2017. № 6 (2). P. 110–114. DOI: 10.15562/bmj.v6i2.516.
19. Частота развития язвенных процессов в слизистой оболочке желудка свиней, обусловленных воздействием микотоксинов и колонизацией бактериями рода *Helicobacter* / *Ф.М. Нургалиев* [и др.] // *Ветеринарный врач*. 2020. № 2. С. 31–38.
20. Экспериментальный сочетанный микотоксикоз свиней на фоне инфекционной нагрузки / *Э.И. Семенов* [и др.] // *Сельскохозяйственная биология*. 2022. Т. 57, № 2. С. 371–383.
21. Мишина Н.Н. Профилактическая эффективность лигнин- и полисахаридсодержащих энтеросорбентов при сочетанном Т-2 и афлатоксикозе: дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2008. 162 с.
22. Изучение биохимических показателей клеток при воздействии зеараленона и Т-2 токсина / *Н.Р. Касанова* [и др.] // *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2022. Т. 18, № 1. С. 28–32.
23. Влияние афлатоксина В1 на накопление малонового диальдегида в первичных культурах клеток печени / *А.И. Самсонов* [и др.] //

- Современные проблемы экспериментальной и клинической токсикологии, фармакологии и экологии: сб. тез. докл. Междунар. науч.-практ. конф. Казань, 2021. С. 191–195.
24. A case of laying hens mycosis caused by *Fusarium Proliferatum* / R.M. Potekhina [et al.] // *Veterinary Medicine International*. 2023. Vol. 2023. DOI: 10.1155/2023/5281260.
 25. Effect of bee brood and zeolite on broiler chickens exposed by mycotoxin T-2 / E.I. Semenov [et al.] // *Natural Volatiles and Essential Oils*. 2021. Vol. 8. № 4. С. 3520–3531.
 26. Эффективность адсорбентов при сочетанном микотоксикозе цыплят-бройлеров / С.А. Танасева [и др.] // *Международный вестник ветеринарии*. 2020. № 4. С. 50–56.
 27. Перфилова К.В., Мишина Н.Н., Семенов Э.И. Обоснование компонентного состава комплексного средства «Цеапитокс» в отношении Т-2 токсина в опытах *in vitro* // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2021. Т. 247, № 3. С. 208–212.
 28. Экспериментальное обоснование использования поликомпонентного сорбента для детоксикации печени от микотоксинов / Н.Н. Мишина [и др.] // *Вестник Омского государственного аграрного университета*. 2023. № 1 (49). С. 114–121.
 29. Toxicity and oxidative stress induced by T-2 toxin and HT-2 toxin in broilers and broiler hepatocytes / L. Yang [et al.] // *Food Chem. Toxicol*. 2016. P. 128–137. DOI: 10.1016/j.fct.2015.12.003.
 30. Влияние Т-2 токсина и зеараленона на содержание белков теплового шока в первичных культурах клеток печени / А.И. Самсонов [и др.] // *Ветеринарный врач*. 2023. № 3. С. 22–29
 31. Cellular effects of T-2 toxin on primary hepatic cell culture models of chickens / M. Mackei [et al.] // *Toxins*. 2020. Vol. 12 (1) P. 46. DOI: 10.3390/toxins12010046.
 - Biochemistry. 2023. № 67(5). P. 797–809. DOI: 10.1042/EBC20220221.
 2. Fiziologicheskie osnovy diagnostiki i profilaktiki mikotoksikozov v pticevodstve / V.G. Vertiprahov [i dr.]. Sergiev Posad: Vseros. nauch.-issled. i tehnolog. in-t pticevodstva RAN, 2023. 181 s.
 3. Effect of abiotic stressors on T-2-producing environmental isolates of *Fusarium sporotrichioides* / G.M. Yumangulova [et al.] // *Journal of Pharmacy Research*. 2017. Vol. 11. № 10. P. 1226–1229.
 4. Porazhennost' kormov gribami roda *fuzarium* / O.K. Ermolaeva [i dr.] // *Uchenye zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N. E. Baumana*. 2019. T. 239, № 3. S. 121–124.
 5. Semenova S.A., Magdeeva E.A., Galiullin A.K. Izuchenie antagonizma mikroskopicheskikh gribov k patogennym mikrobam // *Uspehi medicinskoj mikologii*. 2014. T. 12. S. 339–341.
 6. Poisk antagonistov v otnoshenii sanitarnopokazatel'nyh mikrobov pochvy / S.A. Semenova [i dr.] // *Vestnik Marijskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. «Sel'skohozyajstvennyye nauki. Ekonomicheskie nauki»*. 2022. T. 8, № 1 (29). S. 63–71.
 7. Semenov E.I. Sochetannoe vozdejstvie T-2 toksina, dezoksinivalenola i zearalenona // *Uspehi medicinskoj mikologii*. 2015. T. 14. S. 302–306.
 8. Kombinirovannoe vozdejstvie miktoksinov na fiziologicheskie pokazateli krys / L.R. Valiullin [i dr.] // *Uchenye zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N. E. Baumana*. 2015. T. 221, № 1. S. 45–48.
 9. Mikologicheskaya ocenka kormov v Respublike Tatarstan / R.M. Potekhina [i dr.] // *Veterinarnyj vrach*. 2019. № 1. S. 19–23.
 10. Ocenka toksichnosti kormov po regionam Rossijskoj Federacii / S.A. Semenova [i dr.] // *Uchenye zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N. E. Baumana*. 2015. T. 224, № 4. S. 196–199.
 11. Sluchai massovogo otravleniya zhivotnyh, ptic i ryb v nekotoryh regionah Rossijskoj Federacii i stran SNG / E.I. Semenov [i dr.] // *Veterinariya*. 2021. № 8. S. 39–44.

References

1. Diverse mycotoxin threats to safe food and feed cereals / R.L. Latham [et al.] // *Essays in*

12. Kombinirovannye porazheniya zivotnyh i razrabotka sredstv profilaktiki i lecheniya / *K.H. Papunidi* [i dr.]. Kazan': FCTRB-VNIVI, 2019. 248 s.
13. *Semenov E.I.* Farmako-toksikologicheskie aspekty primeneniya `enterosorbentov pri sochetannyh mikotoksikozah: dis. ... d-ra veterinar. nauk. Kazan', 2019. 342 s.
14. Analitika dannyh rasprostraneniya T-2 toksina v Respublike Tatarstan / *I.N. Shtyrov* [i dr.] // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*. 2021. № 1. S. 167–172.
15. *Samsonov A.I., Dervyanov V.N.* Profilaktika T-2 toksikoza norok // *Veterinarnyj vrach*. 2007. № 2. S. 17–18.
16. Obosnovanie vvedeniya v racion zivotnyh kombinacii sorbentov neorganicheskoy i organicheskoy prirody pri T-2 toksikoze / *N.N. Mishina* [i dr.] // *Veterinarnyj vrach*. 2019. № 2. S. 30–37.
17. *Valiev A.R., Semenov E.I., Ahmetov F.G.* Immunosupressiya v patogeneze T-2 mikotoksikoza i ee farmakokorrekcija // *Veterinarnyj vrach*. 2011. № 2. S. 4–6.
18. Screening drugs-potential immunomodulators for T-2 mycotoxicosis / *E.I. Semenov* [et al.] // *Bali Medical Journal*. 2017. № 6 (2). P. 110–114. DOI: 10.15562/bmj.v6i2.516.
19. Chastota razvitiya yazvennyh processov v slizistoj obolochke zheludka svinej, obuslovlennyh vozdeystviem mikotoksinov i kolonizaciej bakteriyami roda *Helicobacter* / *F.M. Nurgaliev* [i dr.] // *Veterinarnyj vrach*. 2020. № 2. S. 31–38.
20. `Eksperimental'nyj sochetannyj mikotoksikoz svinej na fone infekcionnoj nagruzki / *E.I. Semenov* [i dr.] // *Sel'skohozyajstvennaya biologiya*. 2022. T. 57, № 2. S. 371–383.
21. *Mishina N.N.* Profilakticheskaya `effektivnost' lignin- i polisaharidsoderzhaschih `enterosorbentov pri sochetannom T-2 i aflatoksikoze: dis. ... kand. biol. nauk. Kazan', 2008. 162 s.
22. Izuchenie biohimicheskikh pokazatelej kletok pri vozdeystvii zearalenona i T-2 toksina / *N.R. Kasanova* [i dr.] // *Vestnik biotekhnologii i fiziko-himicheskoy biologii im. Yu.A. Ovchinikova*. 2022. T. 18, № 1. S. 28–32.
23. Vliyanie aflatoksina V1 na nakoplenie malonovogo dial'degida v pervichnyh kul'turah kletok pecheni / *A.I. Samsonov* [i dr.] // *Sovremennye problemy `eksperimental'noj i klinicheskoy toksikologii, farmakologii i `ekologii: sb. tez. dokl. Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Kazan'*, 2021. S. 191–195.
24. A case of laying hens mycosis caused by *Fusarium Proliferatum* / *R.M. Potekhina* [et al.] // *Veterinary Medicine International*. 2023. Vol. 2023. DOI: 10.1155/2023/5281260.
25. Effect of bee brood and zeolite on broiler chickens exposed by mycotoxin T-2 / *E.I. Semenov* [et al.] // *Natural Volatiles and Essential Oils*. 2021. Vol. 8. № 4. S. 3520–3531.
26. `Effektivnost' adsorbentov pri sochetannom mikotoksikoze cyplyat-brojlerov / *S.A. Tanaseva* [i dr.] // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii*. 2020. № 4. S. 50–56.
27. *Perfilova K.V., Mishina N.N., Semenov E.I.* Obosnovanie komponentnogo sostava kompleksnogo sredstva «Ceapitoks» v otnoshenii T-2 toksina v opytah *in vitro* // *Uchenye zapiski Kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N.E. Baumana*. 2021. T. 247, № 3. S. 208–212.
28. `Eksperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya polikomponentnogo sorbenta dlya detoksikacii pecheni ot mikotoksinov / *N.N. Mishina* [i dr.] // *Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2023. № 1 (49). S. 114–121.
29. Toxicity and oxidative stress induced by T-2 toxin and HT-2 toxin in broilers and broiler hepatocytes / *L. Yang* [et al.] // *Food Chem. Toxicol*. 2016. P. 128–137. DOI: 10.1016/j.fct.2015.12.003.
30. Vliyanie T-2 toksina i zearalenona na sodержanie belkov teplovogo shoka v pervichnyh kul'turah kletok pecheni / *A.I. Samsonov* [i dr.] // *Veterinarnyj vrach*. 2023. № 3. S. 22–29
31. Cellular effects of T-2 toxin on primary hepatic cell culture models of chickens / *M. Mackei* [et al.] // *Toxins*. 2020. Vol. 12 (1) P. 46. DOI: 10.3390/toxins12010046.

Статья принята к публикации 17.10.2023 / The article accepted for publication 17.10.2023.

Информация об авторах:

Андрей Иванович Самсонов¹, ведущий научный сотрудник, заведующий сектором питательных сред и культур клеток, кандидат биологических наук

Алсу Ринатовна Макаева², старший научный сотрудник, заведующая испытательной лабораторией, кандидат биологических наук

Наиля Наримановна Мишина³, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией фармакологии лекарственных средств, кандидат биологических наук

Ленар Рашитович Валиуллин⁴, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией кормов и кормовых добавок, кандидат биологических наук

Айнур Ильнурович Яруллин⁵, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением вирусологических и ультраструктурных исследований, кандидат биологических наук

Information about the authors:

Andrey Ivanovich Samsonov¹, Leading Researcher, Head of the Sector of Nutrient Media and Cell Cultures, Candidate of Biological Sciences

Alsou Rinatovna Makaeva², Senior Researcher, Head of the Testing Laboratory, Candidate of Biological Sciences

Nailya Narimanovna Mishina³, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Pharmacology of Medicines, Candidate of Biological Sciences

Lenar Rashitovich Valiullin⁴, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Feed and Feed Additives, Candidate of Biological Sciences

Ainur Ilnurovich Yarullin⁵, Leading Researcher, Head of the Department of Virological and Ultrastructural Research, Candidate of Biological Sciences

