

ПОЛИМИКОТОКСИКОЗ: ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ

В. КРЮКОВ, д-р биол. наук, компания «Олмикс»

Информация конца прошлого столетия о распространении микотоксинов сильно отличается от нынешней. С тех пор изменились сорта растений и агротехника, совершенствовались приемы хранения и переработки зерна.

Австрийскими исследователями в течение трех лет (с 2009 по 2011 гг.) на разных континентах были отобраны 7049 образцов зерна и современными методами проведен 23 871 анализ на содержание пяти микотоксинов: афлатоксина, зеараленона, дезоксиниваленола, фумонизина и охратоксина. Доля образцов, содержащих эти токсины, составляла соответственно 33%, 45, 59, 64 и 28%. Таким образом, в мировом аспекте зерно и комбикорма чаще загрязнены дезоксиниваленолом и фумонизином. Из всех проанализированных образцов в 19% случаев не обнаружено ни одного из пяти токсинов (однако это не исключает возможности присутствия других микотоксинов), в 33% обнаружен один токсин, в 48% — два и более.

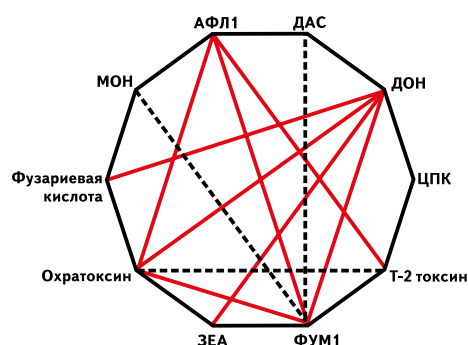
Анализ комбикормов показал, что в Америке содержание микотоксинов ниже предела их обнаружения соста-

вляет 10%, в 50% случаев обнаруживали один микотоксин, в 40% — два или более. В Европе 39% образцов комбикормов содержали два микотоксина и более, 37% — один токсин. 82% комбикормов из Азии были загрязнены двумя и более токсинами, 12% — одним, и только в 6% кормов содержание токсинов было ниже уровня обнаружения (Rodrigues I. и Naehrer K., 2012). Из этих результатов следует, что комбикорма более чем на 76% поражены микотоксинами. На американском и европейском континентах около 40% комбикормов содержали несколько микотоксинов, а в Азии эта доля достигала 82%. Таким образом, полимикотоксикозы представляют вполне реальную угрозу.

Зерно часто поражается несколькими микотоксинами. Оно, как и грубые корма, заражается вначале в поле полевыми грибами, в основном различных видов рода *Fusarium*. Таким образом, зерно, убранное с поля, будет загрязнено трихотеценовыми микотоксинами и в меньшей степени другими токсинами. После его высушивания и складирования в хранилище полевые

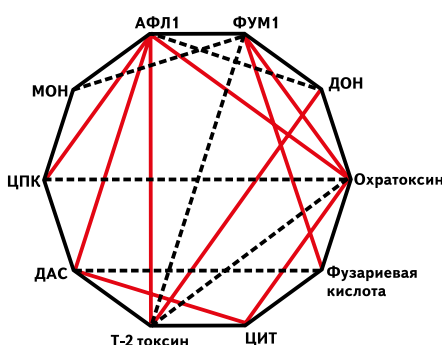
грибы отмирают, но образовавшиеся в результате их жизнедеятельности токсины не исчезают. Место полевых грибов занимают плесени хранения, или складские грибы. В итоге зерно будет содержать несколько десятков микотоксинов. Их концентрация может быть как исключительно низкой (на уровне минимального порога обнаружения), так и высокой, способной вызвать отравление и даже гибель животных. Приходится говорить не о сырье, свободном от микотоксинов, а об их уровнях в нем. В связи с этим ветеринарные и медицинские специалисты определили для наиболее изученных токсинов их безвредные дозы, то есть те максимальные дозы, которые не вызывают негативных изменений, обнаруживаемых современными клиническими или биохимическими методами. Такие дозы называют максимально допустимым уровнем (МДУ) токсина в сырье или корме. МДУ в мировой практике часто выражают в *ppb* или *ppm*, что равноценно соответственно 1 мкг или 1 мг на 1 кг. Для каждого токсина свой МДУ: для афлатоксина В1 — это 20 мкг в 1 кг корма, охратоксина А — 50, стеригматоцистина — 100, Т-2 токсина — 100, дезоксиниваленола (ДОН, vomitoxin) — 2000, зеараленона — 2000 мкг.

На величину МДУ влияет пол, возраст, физиологическое состояние и вид животного. Наиболее чувствительны к микотоксинам свиньи, затем коровы и птица. Кроме того, при обнаружении в корме нескольких микотоксинов следует учитывать влияние их совместного действия на организм животного. Свежий обзор по этому вопросу был опубликован в газете для агробизнеса *Feedstuffs* в 2011 г. (рисунки 1 и 2).



— синергетическое действие
- - - взаимодополняющее действие

Рис. 1. Взаимодействие микотоксинов в организме свиней



— синергетическое взаимодействие
- - - дополняющее действие

Рис. 2. Взаимодействие микотоксинов в организме птицы

Максимально допустимые уровни устанавливают в исследованиях, в которых к корму, не содержащему микотоксины, добавляют только один изучаемый токсин с чистотой 95–99%. Данный процесс схематично выглядит следующим образом: животным нескольких групп скармливают комбикорм с возрастающей концентрацией микотоксина. Выявляют группу животных, у которых максимальная доза добавленного токсина не вызвала регистрируемых изменений. Содержание токсина в корме этой группы принимают за МДУ. Если животные потребляют корм с содержанием микотоксина ниже МДУ, то в организме он инактивируется системой метаболизма ксенобиотиков (чужеродные для организма вещества), к которым относятся лекарства, синтетические антиоксиданты, красители и некоторые другие вещества (Парк Д., 1973; Shewetta S.A., 2000; Galtier P. и др., 2008).

Система защиты от чужеродных веществ не обладает узкой специфичностью и инактивирует в организме многие чужеродные вещества с различной скоростью. На первом этапе чужеродное токсичное вещество окисляется с присоединением гидроксильной группы, становясь водорастворимым. На этом этапе токсичность исходного вещества снижается. Образовавшийся метаболит может выделяться через почки или вступать в реакцию конъюгации, в результате которой вещество теряет токсичность и легко выделяется с мочой. Эндогенная детоксикация (метаболизм) различных микотоксинов протекает с неодинаковой скоростью. Отличается она и у животных разных видов при интоксикации одним и тем же токсином (Adav S.S., Govindwar S.P., 1997; Ramsdell H.S. и Eaton D.L., 1990). Этим в определенной мере определяются различные величины МДУ для некоторых микотоксинов. Важно учесть, что у этой системы ограниченные возможности по детоксикации, от которых зависит максимально допустимый уровень.

Однако МДУ определяют в условиях использования только одного

чистого микотоксина. В природных условиях невозможно говорить о микотоксикозе, вызванном одним токсином, чаще приходится встречаться с полимикотоксикозами. Кроме того, в реальных лабораторных условиях определяют содержание конкретных микотоксинов, в то время как в процессе жизни грибов образование токсинов представляет многостадийный процесс, и продукты синтеза на предпоследних стадиях (предтоксины) тоже обладают токсичностью, хотя более слабой. Поэтому если в комбикорме или сырье содержание микотоксина находится на уровне МДУ, то его негативное действие на животных будет сильнее, чем в опыте с чистым токсином, потому что к действию микотоксина добавится влияние предтоксинов. Свойства последних хорошо не изучены, и в лабораториях их не определяют.

Вместе с тем микотоксины и предтоксины будут инактивироваться одной и той же системой защиты организма от чужеродных веществ, создавая для нее дополнительную нагрузку.

Если величины МДУ для разных веществ сильно разнятся, то как же учесть их действие на животных при полимикотоксикозе? Рассмотрим следующий пример. В комбикорме для цыплят-бройлеров было обнаружено несколько видов микотоксинов, концентрация которых не превышала МДУ (табл. 1). То есть с позиции действующих нормативных документов корм является доброкачественным. Однако если учесть, что микотоксины инактивируются в организме одной системой метаболизма ксенобиотиков, то при наличии нескольких токсинов в корме нагрузка на эту систему возрастет. Увеличат нагрузку и назначаемые в это время лекарственные средства, особенно антибиотики, следовательно способность системы к инаktivации каждого из микотоксинов и лекарств снизится. Как же оценить действие такого корма на животных?

Суммарное содержание микотоксинов в 1 кг стартера (1,464 мг) и гроуэра (4,091 мг) сильно разнится. Увеличение

суммарного уровня токсинов в гроуэре обусловлено тем, что в корме на 2,5 мг/кг возросло содержание фумонизина, но оно оставалось ниже МДУ. В то же время если концентрация Т-2 токсина или любого другого токсина с низким МДУ возрастет хотя бы на 0,5 мг/кг, корм окажется не пригодным к скармливанию. Таким образом, суммирование количества микотоксинов в корме не позволяет оценить его объективно.

Превратим количественные значения содержания микотоксинов в тех же кормах в доли МДУ. Из расчетов, приведенных в таблице 2, следует, что токсичность кормов по сумме долей МДУ одинаковая и превышает единицу. Еще в 80-х годах прошлого столетия в исследованиях с чистыми токсинами было установлено, что при совместном присутствии в корме они взаимно дополняют или усиливают влияние друг друга (Adav S.S., Govindwar S.P., 1997; Ramsdell H.S. и Eaton D.L., 1990), поэтому суммарный негативный эффект будет равен или выше, чем рассчитано по долям МДУ. Это вполне объяснимо с точки зрения биохимических превращений токсинов в организме. В практических условиях в кормах, кроме выявленных микотоксинов, всегда присутствуют предтоксины, которые также создают нагрузку на систему эндогенной детоксикации и усиливают негативное воздействие на животных. Однако их эффект количественно не может быть учтен.

Следует также учитывать, что в российской лаборатории определялось количество пяти микотоксинов, тогда как во Франции — 42 токсинов. И все они содержатся в корме. Вопрос можно ставить только относительно их уровня, но суммарное содержание 5 токсинов, даже наиболее распространенных, всегда будет ниже суммы по 42 микотоксинам. При чем список из такого числа обнаруженных микотоксинов не является исчерпывающим, он свидетельствует лишь о технических возможностях лаборатории в текущее время.

Следовательно, оценка кормов или кормового сырья по отдельно взятым

токсинам не дает полной картины о потенциальной опасности. Необходимо суммировать доли МДУ по каждому токсину, обнаруженному в корме.

В условиях хозяйств не наблюдается острый микотоксикоз, редки случаи и клинического токсикоза — больший ущерб животноводству наносит субклинический микотоксикоз, при котором на 2–5% снижается продуктивность по непонятным для специалистов причинам. Субклиническая картина часто является предклинической и в клиническую переходит через несколько недель. Результаты анализа кормов на содержание микотоксинов наталкивают на мысль, что практически невозможно определить само начало скармливания кормов, пораженных микотоксинами. Причина довольно проста — «начала» не существует, поскольку животные в природе находятся в постоянном контакте с микотоксинами. Можно обсуждать только вопрос их концентрации.

Для профилактики микотоксикозов широкое распространение получили адсорбенты. И на рынке происходит постоянное их обновление. Однако зачастую меняется только название, а основа остается одна и та же — известные природные материалы. Ведь создание новых эффективных продуктов требует серьезных и дорогих исследований, которые могут позволить себе не все компании.

Прямую оценку свойств адсорбентов обычно проводят только *in vitro*, потому что *in vivo* возможна только косвенная оценка — по продуктивным показателям животных. Первый способ нагляден, он требует мало времени и затрат, но не отражает реальной ситуации, складывающейся в кишечнике. Поэтому данные, полученные этим способом, не позволяют объективно охарактеризовать адсорбент по действию на животных. Главная проблема заключается в отсутствии унифицированной общепринятой методики оценки адсорбентов. Это обусловлено тем, что исследования *in vitro* проводят в закрытой системе, то есть в пробирке. В этой системе содержание адсорбен-

та, микотоксина и растворителя не изменяется. Степень адсорбции зависит от количества адсорбента и, повысив его дозу, легко увеличить количество связанного токсина. Манипулируя этими параметрами можно достичь желаемой степени адсорбции микотоксина. Другие вещества в раствор с токсином, как правило, не добавляют, однако они тоже влияют на связывание токсина. Поставщики предоставляют данные по адсорбции микотоксинов с единственной целью — показать свой продукт в выгодном свете и обычно приводят данные по адсорбции афлатоксина, хотя трудно найти адсорбент, который связывает его слабо. Обобщение научных данных показывает отсутствие связи между результатами *in vitro* и биологической эффективностью адсорбентов.

Желудочно-кишечный тракт животного представляет открытую систему, в которой содержание веществ в химусе характеризуется большим разнообразием. Концентрация их постоянно меняется: в процессе переваривания корма высвобождаются связанные микотоксины, повышается концентрация аминокислот, жирных желчных кислот, которые снижают связывание токсинов адсорбентом. По мере всасывания концентрация переваренных веществ в химусе падает, как и от потребления воды. В ЖКТ изменяется рН среды, вызывающий десорбцию ранее связанных токсинов.

В некоторых зарубежных лабораториях применяется динамическая модель желудочно-кишечного тракта, на которой изучают переваримость и всасывание различных питательных веществ. Также она позволяет отслеживать всасывание микотоксинов, определять адсорбирующую способность сорбента и, таким образом, рассчитать количество связанного токсина.

Микотоксины трихотеценовой группы (ДОН, Т-2 токсин, ниваленол и др.), фумонизин, зеараленон и другие микотоксины с молекулами крупных размеров адсорбируются на 2–8% от содержащихся в корме. Для решения проблемы слабой адсорбции трихо-

Таблица 1. Результаты анализа комбикорма на содержание микотоксинов, мг/кг

Микотоксин	Комбикорм		МДУ
	стартер	гроуэр	
Афлатоксин В1	0,02	0,005	0,025
Дезоксиниваленол	0,40	0,54	1,0
Т-2 токсин	0,04	0,042	0,1
Охратоксин А	0,004	0,004	0,01
Фумонизин	1,0	3,5	5,0
Сумма токсинов	1,464	4,091	—

Таблица 2. Содержание микотоксинов в комбикорме, выраженное в долях МДУ

Микотоксин	Комбикорм	
	стартер	гроуэр
Афлатоксин В1	0,8	0,2
Дезоксиниваленол	0,4	0,54
Т-2 токсин	0,4	0,42
Охратоксин А	0,4	0,4
Фумонизин	0,2	0,7
Сумма долей токсинов	2,2	2,26

теценов в мировой науке развивается два направления. Первое, более раннее (с 1985 г. по настоящее время) основано на добавлении к известным природным адсорбентам ферментов, которые разрушают эпоксидную группу трихотеценовых микотоксинов и превращают их в нетоксичные или слабо токсичные вещества. Но всасываясь, эти вещества создают нагрузку на систему метаболизма ксенобиотиков, поскольку сокращают возможность детоксикации других микотоксинов с крупными молекулами, и не имеют эпоксидной группы, поэтому на них не воздействуют ферменты. Не изучено влияние на организм микотоксинов, модифицированных под действием специфических ферментов. Второе, более молодое направление (2000–2005 гг.) основано на разработке способа модификации структуры природных адсорбентов с целью увеличения степени связывания микотоксинов, имеющих молекулы крупного размера. В этом направле-

нии реальных успехов добилась компания «Олмикс».

Адсорбционную способность слоистых минералов можно повысить, увеличив расстояние между слоями до размера, сопоставимого с размером молекул микотоксинов, вырабатываемых грибами родов *Fusarium*, *Penicilium* и *Ochraceus*. Это сложная проблема, так как необходимо манипулировать слоями минерала на уровне наноразмера.

В природном монтмориллоните расстояние между слоями составляет 0,25–0,4 нм. Специалисты компании «Олмикс» раздвинули эти слои и, используя олигосахариды строго определенного размера (выделены из морской водоросли *Ulvalactuca*), зафиксировали их на расстоянии 2,5–4,5 нм (рис. 3). Полученный таким образом продукт назвали **Амадеит**.

Применяемые для получения Амадеита олигосахариды характеризуются

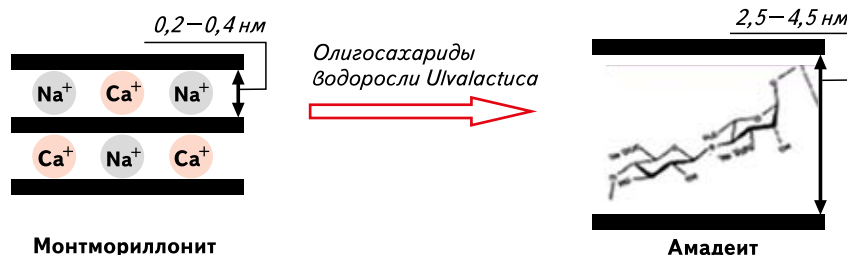


Рис. 3. Превращение монтмориллонита в Амадеит

ся высоким отрицательным зарядом и при встраивании их в частички монтмориллонита изменяют заряд последних, способствуя более прочному связыванию микотоксинов. Амадеит — основное действующее вещество в адсорбенте микотоксинов при производстве коммерческого препарата **М-Тох⁺** (международный патент: www.faqs.org/patents/app/20080213455). Этот препарат сохранил способность связывать полярные токсины с молекулами малых размеров и приобрел свойство связы-

вать трихотецены и другие микотоксины с молекулами крупных размеров. Его свойства по дополнительному связыванию токсинов трихотеценовой группы обусловлены не только адсорбцией, но и молекулярно-ситовым эффектом. Поэтому токсины не подвергаются десорбции при прохождении через отделы желудочно-кишечного тракта с разным pH. До настоящего времени в мировой практике отсутствуют препараты с модифицированной аналогичным образом структурой монтмориллонита. ■



ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОДМАШ-GRANUL
ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛИРОВАНИЯ



ОАО ПРОДМАШ, имеющее многолетний опыт по созданию оборудования для гранулирования комбикормов, травяной муки, подсолнечного и соевого шротов, свекольного жома и другого легковесного сырья, предлагает комплексные линии гранулирования от 2 до 20 тонн в час.

В 2008 г. открыто новое направление «Продмаш - GRANUL» по производству основных запасных частей к прессам-грануляторам - матрицы. Мы готовы поставлять матрицы всех форм и размеров для любых типов прессов-грануляторов.

344090, г.Ростов-на-Дону
пер.Машиностроительный, 5
тел./факс (863) 224-67-74, 222-29-22, 280-06-56
www.molmash.com.ru, www.prodmash-granul.ru
E-mail: mmm1974@yandex.ru

