

УДК 619:615.9:616-085

DOI 10.30914/2411-9687-2021-7-3-236-241

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МИКОТОКСИКОЗАХ ЖИВОТНЫХ**Н. Н. Мишина***Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности,
г. Казань, Российская Федерация*

Аннотация. Микотоксины являются вторичными метаболитами плесневых грибов и наносят большой экономический ущерб, ухудшая продуктивность и конверсию корма, снижая иммунитет и репродуктивную функцию, увеличивая затраты на лечение животных. Несмотря на возрастающий перечень фармакологических препаратов для лечения микотоксикозов, выбор эффективных средств защиты от микотоксинов еще крайне незначителен, так как специфической профилактики пока не разработано. В данной статье проведена оценка эффективности специфических поликлональных сывороток при микотоксикозе животных. Для постановки эксперимента сформировали 4 группы белых крыс. Первая группа животных служила биологическим контролем, крысам второй группы задавали Т-2 токсин в виде 5%-го водно-спиртового раствора в дозе 1/10 ЛД₅₀, третья группа получали Т-2 токсин в аналогичной дозировке и лечение в виде инъекций поликлональной сыворотки в дозе 0,3 мл на кг массы тела в первые, седьмые и четырнадцатые сутки эксперимента, крысам четвертой группы вводили только поликлональную сыворотку в те же сроки и дозировках. В результате проведения гравиметрических исследований установлено, что у крыс второй группы к концу эксперимента регистрировали потерю массы тела на 36,5 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, тогда как на фоне лечения – 13,8 % ($p < 0,01$). На основании результатов гематологических и биохимических исследований крови подопытных животных установлено улучшение гомеостаза организма и метаболической функции печени. Результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность применения специфического лечения на основе специфических поликлональных сывороток для терапии микотоксикозов животных.

Ключевые слова: микотоксикоз, специфическое лечение, Т-2 токсин, поликлональная сыворотка

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мишина Н. Н. Специфическая терапия при микотоксикозах животных // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». 2021. Т. 7. № 3. С. 236–241. DOI: <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2021-7-3-236-241>

SPECIFIC THERAPY FOR MYCOTOXICOSIS OF ANIMALS**N. N. Mishina***Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russian Federation*

Abstract. Mycotoxins are secondary metabolites of mold fungi and cause great economic damage, impairing the productivity and conversion of feed, reducing immunity and reproductive function, increasing the cost of treating animals. Despite the growing list of pharmacological drugs for the treatment of mycotoxicosis, the choice of effective means of protection against mycotoxins is still extremely insignificant, since no specific prevention has yet been developed. This article evaluates the effectiveness of specific polyclonal serums in animal mycotoxicosis. To set up the experiment, 4 groups of white rats were formed. The first group of animals served as biological control, the rats of the second group received T-2 toxin in the form of a 5% water-alcohol solution at a dose of 1/20 LD₅₀, the third group received T-2 toxin in a similar dosage and treatment in the form of injections of polyclonal serum at a dose of 0.3 ml per kg of body weight on the first, seventh and fourteenth days of the experiment, the fourth was injected polyclonal serum at the same time and dosages. As a result of gravimetric studies, it was found that by the end of the experiment, the rats of the second group had a body weight loss of 36,5 % ($p < 0,001$) compared to the control group, while against the background of treatment - 13,8 % ($p < 0,01$). Based on the results of hematological and biochemical studies of the blood of experimental animals, an improvement in the homeostasis of the body and the metabolic function of liver was established. The results of the study justify the expediency of using specific treatment based on specific polyclonal serums for the treatment of mycotoxicosis in animals.

Keywords: mycotoxicosis, specific treatment, T-2 toxin, polyclonal serum

The author declares no conflict of interests.

For citation: Mishina N. N. Specific therapy for mycotoxicosis of animals. *Vestnik of the Mari State University. Chapter "Agriculture. Economics"*, 2021, vol. 7, no. 3, pp. 236–241. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2021-7-3-236-241>

Введение

Микотоксины являются вторичными метаболитами плесневых грибов и наносят большой экономический ущерб, ухудшая продуктивность и конверсию корма, снижая иммунитет и репродуктивную функцию, увеличивая затраты на лечение животных [9; 10; 15], среди которых Т-2 токсин самый распространенный в Российской Федерации [4; 5; 8]. Микотоксины вызывают у животных заболевания – микотоксикозы.

В настоящее время разработано большое количество средств лечения и профилактики микотоксикозов, на основе сорбентов¹ [3; 6], иммуномодуляторов [14], антиоксидантов, пробиотиков, но их действие в первую очередь направлено на устранение последствий токсического действия или неселективного выведения из организма, а не на сам токсин [1; 7]. Несмотря на возрастающий перечень фармакологических препаратов для лечения микотоксикозов, выбор эффективных средств защиты от микотоксинов еще крайне незначителен, так как специфической профилактики пока не разработано. Антитоксические сыворотки в медицинской и ветеринарной практике также отсутствуют, это связано в первую очередь с тем, что микотоксины – это низкомолекулярные соединения, не обладающие способностью к антителообразованию.

Цель исследования: оценка эффективности специфических поликлональных сывороток при микотоксикозе животных.

Материалы и методы

Работа выполнена в лаборатории микотоксинов отделения токсикологии ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» (г. Казань). В работе использовали:

¹ Мишина Н. Н. Профилактическая эффективность лигнин- и полисахаридсодержащих энтеросорбентов при сочетанном Т-2 и афлатоксикозе: дис. ... канд. биол. наук: 16.00.04. Казань, 2008. 156 с. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19204064> (дата обращения: 09.09.2021).

кристаллический Т-2 токсин («Sigma», США), специфические поликлональные сыворотки, полученные по классической схеме иммунизации белых крыс по методике, описанной ранее [5].

Для постановки эксперимента сформировали 4 группы белых крыс по принципу аналогов, по 6 животных в каждой. Первая группа животных служила биологическим контролем, крысам второй группы задавали Т-2 токсин в виде 5 %-го водно-спиртового раствора в дозе 1/10 ЛД₅₀, третья группа получали Т-2 токсин в аналогичной дозировке и лечение в виде инъекций поликлональной сыворотки в дозе 0,3 мл на кг массы тела в первые, седьмые и четырнадцатые сутки эксперимента, крысам четвертой группы вводили только поликлональную сыворотку в те же сроки и дозировках. В течение эксперимента вели учет выживаемости, динамики изменения массы тела. По окончании эксперимента проводили эвтаназию животных с отбором крови для лабораторных исследований.

Гематологические исследования, включающие определение количества эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, проводили с использованием гематологического анализатора Mythic 18 (Франция), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – микрометодом Панченкова².

Содержание общего белка, глюкозы, холестерина, активности ферментов аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы в сыворотки крови животных проводили с помощью биохимического анализатора Microlab 300 (Нидерланды).

Полученные экспериментальные данные обрабатывали математически общепринятым методом вариационной статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту с использованием специальных программ.

² Кондрахин И. П. [и др.]. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник. М.: Колос, 2004. 520 с. URL: <https://med-books.by/veterinariya/25685-metody-veterinarnoy-klinicheskoy-laboratornoy-dagnostiki-kondrahin-ip-2004-god.html> (дата обращения: 09.09.2021).

Результаты

При скармливании кормов, контаминированных микотоксинами, у крыс 2 группы уже на 5 день эксперимента наблюдали признаки токсикоза: угнетение, снижение двигательной активности, аппетита, диарея, взъерошенность шерстного покрова, анемичность слизистых оболочек. На 18 день была отмечена гибель одного животного, труп ко-

торого подвергся патологоанатомическому вскрытию. У животных, получавших специфическое лечение клинические признаки не проявились. Гравиметрические исследования показали, что у крыс второй группы к концу эксперимента регистрировали потерю массы тела на 36,5 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, тогда как на фоне лечения – 13,8 % ($p < 0,01$) (рис.).

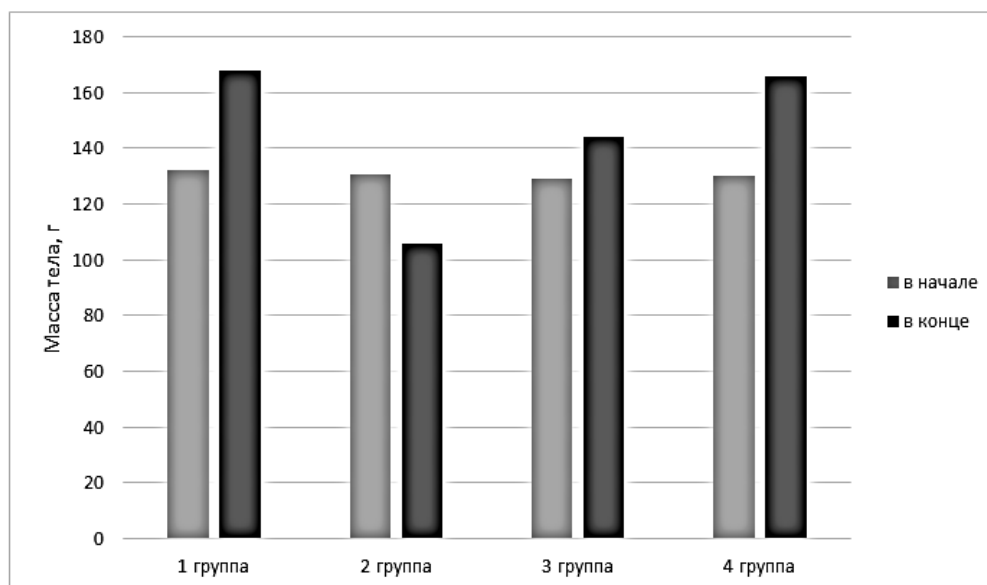


Рис. Динамика живой массы белых крыс в ходе эксперимента /
Fig. Dynamics of the live weight of white rats during the experiment

По результатам общего анализа крови выявлено, что у животных 2 опытной группы отмечаются выраженные признаки анемии, на протяжении всего опыта (табл.). К концу опыта у крыс в группе без лечения отмечается достоверное снижение эритроцитов по отношению к контрольной группе на 28 %, гемоглобина – 34 %, лейкоцитов – 33 %, в группе с лечением снижение данных показателей было менее выражено.

в группе на фоне лечения снижение данных показателей была менее выражено. К концу опыта у этих крыс отмечается достоверное снижение эритроцитов по отношению к контрольной группе на 28 %, гемоглобина – 34 %, лейкоцитов – 33 %, в группе с лечением снижение данных показателей было менее выражено.

Таблица / Table

Гематологические показатели белых крыс при T-2-токсикозе на фоне специфического лечения ($M \pm m$; $n=6$) / Hematological parameters of white rats with T-2 toxicosis against the background of specific treatment ($M \pm m$; $n = 6$)

Группа / Group	Эритроциты, $\times 10^{12}$ / Erythrocytes, $\times 10^{12}$	Лейкоциты, $\times 10^9$ / Leukocytes, $\times 10^9$	Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g / l	СОЭ, мм/ч / ESR, mm / h
1	7,8 \pm 0,4	14,0 \pm 1,0	178,0 \pm 6,2	1,05 \pm 0,2
2	5,65 \pm 0,5**	9,32 \pm 1,1**	118,9 \pm 6,***	2,26 \pm 0,14***
3	7,05 \pm 0,4	11,69 \pm 0,8*	152,0 \pm 3,8**	1,74 \pm 0,2*
4	7,86 \pm 0,4	14,23 \pm 0,6	180,7 \pm 3,8	1,12 \pm 0,5

* - $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Микотоксины существенно влияют на метаболическую функцию печени, что сопровождается значительными изменениями биохимического профиля животных. Ферменты сыворотки крови, включая АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза являются важными биомаркерами активности печени [11; 13]. Эти ферменты в основном присутствуют в цитоплазме и митохондриях клеток печени [12]. Их повышение в сыворотке крови связано с утечкой ферментов в кровотоки из-за разрушения гепатоцитов в результате некроза или вследствие изменения проницаемости мембран, вызванного действием микотоксина. Проведение специфической терапии крыс третьей группы позитивно сказалось на функциональном состоянии печени, где разница по АлАТ с показателем интактного контроля составила на 30 день – 50,4 % ($p < 0,05$), АсАТ – 30 %, при токсикозе колебания данных показателей составило 92,9 ($p < 0,001$) и 66 % ($p < 0,05$) соответственно. В содержании щелочной фосфатазы прослеживалась аналогичная динамика: у животных в группе без лечения данный показатель к концу наблюдения превышал значения контроля в 2 раза, в то время как у крыс в 3 группе в 1,4 раза. Повышение уровней сывороточных ферментов также связывают с желчным холестазом и гиперплазией желчных протоков. При оценке показателей желчеобразования при Т-2 токсикозе была зарегистрирована гипербилирубинемия и гиперхолестеринемия – в сыворотке крови крыс, получавших лечение и без, разница в концентрации общего билирубина составила примерно 22 %, холестерина – 56 %, причем изменения носили достоверный характер.

Применение специфической терапии способствовало коррекции белкового обмена у крыс на фоне токсической гепатодистрофии, так, достаточно низкий уровень общего белка повышался в группах, но в опытных группах увеличение было более динамичным, и с 20 дня статистически достоверной была разница по сравнению с контрольной группой, которая составила на конец эксперимента 10,12–19,65 %, аналогичная динамика установлена и в отношении уровня альбумина.

Заключение

Таким образом, применение специфической терапии приводит к ослаблению действия микотоксина на организм животных, что подтверждается снижением клинических проявлений интоксикации, положительной динамикой приростов массы тела и повышением выживаемости крыс в опыте. В результате проведения гравиметрических исследований установлено, что у крыс второй группы к концу эксперимента регистрировали потерю массы тела на 36,5 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, тогда как на фоне лечения – 13,8 % ($p < 0,01$). На основании результатов гематологических и биохимических исследований крови подопытных животных, установлено улучшение гомеостаза организма и метаболической функции печени. Результаты проведенного исследования, обосновывают целесообразность применения специфического лечения на основе специфических поликлональных сывороток для терапии микотоксикозов животных.

1. Кадиков И. Р., Новиков В. А., Тремасов М. Я. Показатели естественной резистентности кроликов при отравлении Т-2 токсином и применении лекарственных средств // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях: материалы международной научно-практической конференции. Воронеж. 2008. С. 162–165. URL: <http://zoovet.info/vet-knigi/nezaraznye-bolezni/bolezni-molodnyaka-2/5640-pokazateli-estestvennoj-rezistentnosti-krolikov-pri-otravlenii-t-2-toksinom-i-primeneni-lekarstvennykh-sredstv> (дата обращения: 09.08.2021).

2. Мишина Н. Н., Семенов Э. И., Папуниди К. Х. Применение конъюгата Т-2 токсина с полилизинном для обнаружения Т-2 токсина в конкурентном ИФА // Ветеринарный врач. 2017. № 4. С. 33–40. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29808729> (дата обращения: 09.08.2021).

3. Мишина Н. Н. и др. Обоснование введения в рацион животных комбинации сорбентов неорганической и органической природы при Т-2 токсикозе // Ветеринарный врач. 2019. № 2. С. 30–37. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37263549> (дата обращения: 09.08.2021).

4. Папуниди К. Х. и др. Микотоксины (в пищевой цепи): монография // Казань : ФЦТРБ-ВНИВИ, 2017. 188 с. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32839807> (дата обращения: 09.08.2021).

5. Потехина Р. М. и др. Полевые изоляты рода *Fusariumsporotrichioides* продуцирующие Т-2 и зеараленон // Международный вестник ветеринарии. 2021. № 2. С. 51–57. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46322811> (дата обращения: 09.08.2021).

6. Танасева С. А. и др. Влияние цеолита и шунгита на содержание витамина А в организме цыплят-бройлеров при микотоксикозе // Ветеринария. 2020. № 12. С. 51–54. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44330677> (дата обращения: 09.08.2021).

7. Шадрин А. М. Применение природных цеолитов для детоксикации микотоксинов в кормах // Гигиена, ветеринарная санитария и экология животноводства: материалы Всероссийской научно-производственной конференции. Чебоксары. 1994.
8. Штыров И. Н. Аналитика данных распространения Т-2 токсина в Республике Татарстан // Международный вестник ветеринарии. 2021. № 1. С. 167–172. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45633170> (дата обращения: 09.08.2021).
9. Bennett J. W., Klich M. Mycotoxins // Clin. Microbiol. Rev. 2003. № 16. P. 497–516. DOI: 10.1128/CMR.16.3.497–516.2003
10. Channaiah L. Mycotoxins and food safety concerns // Microbiology. 2014. № 5. P. 5–7. DOI: 10.5772/intechopen.92845
11. Ozer J., Ratner M., Shaw M., Bailey W., Schomaker S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity // Toxicology. 2008. № 245 (3). P. 194–205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.11.021>
12. Potter B. Liver-intermediary metabolism // Pharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. 2007. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.62918-6>
13. Tarasova E. Yu. [et al] Protective effect of adsorbent complex on morphofunctional state of liver during chicken polymycotoxicosis // Systematic Reviews in Pharmacy. 2020. Vol. 11. № 11. P. 264–268. DOI: <https://doi.org/10.31838/srp.2020.11.38>
14. Semenov E. I. [et al] Screening drugs-potential immunomodulators for T-2 mycotoxicosis // Bali Medical Journal. 2017. № 6 (2). P. 110–114. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30633954> (дата обращения: 09.09.2021).
15. Zain M. E. Impact of mycotoxins on humans and animals // Journal of Saudi Chemical Society. 2011. № 15 (2). P. 129–144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2010.06.006>

Статья поступила в редакцию 14.08.2021 г.; одобрена после рецензирования 15.09.2021 г.; принята к публикации 29.09.2021 г.

Об авторе

Мишина Наиля Наримановна

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микотоксинов, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности (420075, Российская Федерация, г. Казань, Научный городок, д. 2), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9312-0970>, mishinanailyan@yandex.ru

Автор прочитал и одобрил окончательный вариант рукописи.

1. Kadikov I. R., Novikov V. A., Tremasov M. Ya. Pokazateli estestvennoi rezistentnosti krolikov pri otravlenii T-2 toksinom i primenении lekarstvennykh sredstv [Indicators of natural resistance of rabbits with T-2 toxin poisoning and the use of medicines]. *Aktual'nye problemy boleznei molodnyaka v sovremennykh usloviyakh: materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* = Actual problems of diseases of young animals in modern conditions: materials of the International scientific and practical conference, Voronezh, 2008, pp. 162–165. Available at: <http://zoovet.info/vet-knigi/nezaraznye-bolezni/bolezni-molodnyaka-2/5640-pokazateli-estestvennoj-rezistentnosti-krolikov-pri-otravlenii-t-2-toksinom-i-primenении-lekarstvennykh-sredstv> (accessed: 09.09.2021). (In Russ.).
2. Mishina N. N., Semenov E. I., Papunidi K. H. Primenenie kon'yugata T-2 toksina s polilizinom dlya obnaruzheniya T-2 toksina v konkurentnom IFA [Application of T - 2 toxin conjugate with polylysine for the detection of T-2 toxin in competitive ELISA]. *Veterinarnyi vrach* = Veterinarian, 2017, no. 4, pp. 33–40. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29808729> (accessed: 09.09.2021). (In Russ.).
3. Mishina N. N. et al. Obosnovanie vvedeniya v ratsion zhivotnykh kombinatsii sorbentov neorganicheskoi i organicheskoi prirody pri T-2 toksikoze [Justification of the introduction of a combination of inorganic and organic sorbents into the diet of animals with T-2 toxicosis]. *Veterinarnyi vrach* = Veterinarian, 2019, no. 2, pp. 30–37. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37263549> (accessed: 09.09.2021). (In Russ.).
4. Papunidi K. Kh. et al. Mikotoksiny (v pishchevoi tsepi): monografiya [Mycotoxins (in the food chain): monograph]. Kazan, FSBI "FCTRB-VNIVI" Publ., 2017, 188 p. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32839807> (accessed: 09.09.2021). (In Russ.).
5. Potekhina R. M. et al. Polevye izolyaty roda Fusarium sporotrichioides produciyushchie T-2 i zearalenon [Field isolates of the genus of fungi Fusarium sporotrichioides producing T-2 and zearalenone]. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* = International Journal of Veterinary Medicine, 2021, no. 2, pp. 51–57. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46322811> (accessed: 09.09.2021). (In Russ.).
6. Tanaseva S. A. et al. Vliyanie tseolita i shungita na sodержание vitamina A v organizme tsyplyat-broilerov pri mikotoksikoze [Influence of zeolite and shungite on the content of vitamin A in the body of broiler chickens for mycotoxicosis]. *Veterinariya* = Veterinary Medicine, 2020, no. 12, pp. 51–54. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44330677> (accessed: 09.09.2021). (In Russ.).
7. Shadrin A. M. Primenenie prirodnykh tseolitov dlya detoksikatsii mikotoksinov v kormakh [The use of natural zeolites for the detoxification of mycotoxins in feed]. *Gigiya, veterinarnaya sanitariya i ekologiya zhivotnovodstva: materialy Vserossiiskoi nauchno-proizvodstvennoi konferentsii* = Hygiene, veterinary sanitation and ecology of animal husbandry: materials of the All-Russian scientific and production conference, Cheboksary, 1994, 529 p. (In Russ.).

8. Shtyrov I. N. et al. Analitika dannykh rasprostraneniya T-2 toksina v Respublike Tatarstan [Analysis of T-2 toxin distribution data in the Republic of Tatarstan]. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* = International Journal of Veterinary Medicine, 2021, no. 1, pp. 167–172. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45633170> (accessed: 09.09.2021). (In Russ.).
9. Bennett J. W., Klich M. Mycotoxins. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003, no. 16, pp. 497–516. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.16.3.497-516.2003>
10. Channaiah L. Mycotoxins and food safety concerns. *Microbiology*, 2014, no. 5, pp. 5–7. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.92845>. (In Eng.).
11. Ozer J., Ratner M., Shaw M., Bailey W., Schomaker, S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology*, 2008, no. 245 (3), pp. 194–205. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.11.021>
12. Potter B. Liver-intermediary metabolism. *Pharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 2007, pp. 1–6. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.62918-6>
13. Tarasova E. Yu. et al. Protective effect of adsorbent complex on morphofunctional state of liver during chicken polymycotoxicosis. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 2020, vol. 11, no. 11, pp. 264-268. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.31838/srp.2020.11.38>
14. Semenov E. I. et al. Screening drugs-potential immunomodulators for T-2 mycotoxicosis. *Bali Medical Journal*, 2017, no. 6(2), pp. 110–114. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30633954> (accessed: 09.09.2021). (In Eng.).
15. Zain M. E. Impact of mycotoxins on humans and animals. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2011, no. 15 (2), pp. 129–144. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2010.06.006>

The article was submitted 14.08.2021; approved after reviewing 15.09.2021; accepted for publication 29.09.2021.

About the author

Nailya N. Mishina

Ph. D. (Biology), Leading Researcher of the Mycotoxin Laboratory, Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety (2 Nauchnyi gorodok, Kazan 420075, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9312-0970>, mishinanailyan@yandex.ru

The author has read and approved the final manuscript.