

УДК 615.918:582.28

Р. А. Ахмадышин, А. В. Канарский, З. А. Канарская

МИКОТОКСИНЫ – КОНТАМИНАНТЫ КОРМОВ

В обзоре освещен актуальный вопрос загрязненности кормов микотоксинами. Описано влияние развития плесневых грибов на кормовое сырье. Дана характеристика регламентированных в кормах микотоксинов: афлатоксинов, Т-2 токсина, дезоксиниваленола, зеараленона, охратоксина А, патулина. Предложено решение детоксикации кормов – энтеросорбция селективными адсорбентами.

Микотоксины. Общая характеристика. Микотоксины – это вторичные метаболиты микроскопических грибов (плесеней), обладающие токсичными свойствами. Есть все основания полагать, что эти вторичные метаболиты могут выполнять многочисленные функции, направленные на обеспечение выживания микроскопических грибов и их конкурентоспособности в борьбе за место в различных экологических нишах [1].

Микотоксины образуются в цепи последовательных ферментных реакций из относительно небольшого числа химически простых промежуточных продуктов основного метаболизма, таких как ацетат, малонат, мевалонат и аминокислоты. Наиболее важными этапами биосинтеза микотоксинов являются реакции конденсации, окисления-восстановления, алкилирования и галогенизации, которые приводят к образованию весьма различных по структуре предшественников микотоксинов. Известно пять основных путей биосинтеза микотоксинов: поликетидный, характерный для афлатоксинов, стеригматоцистина, охратоксинов, патулина и др.; терпеноидный – для трихотеценовых микотоксинов; через цикл трикарбоновых кислот – для рубратоксинов; путь, в котором исходными соединениями являются аминокислоты – эргоалкалоиды, споридесмин, циклопиазоновая кислота и др.; смешанный (сочетание двух и более основных путей) – для производных циклопиазоновой кислоты [1].

Известно более 300 микотоксинов. Более 10000 штаммов, относящихся к 350 видам, продуцируют микотоксины [2]. В России, в том числе и в Татарстане по степени распространенности наибольшее значение имеют фузариотоксины – Т-2 токсин, дезоксиниваленол и зеараленон. Наибольшее распространение в Центральном, Поволжском, Уральском, Сибирском, Дальневосточном регионах России имеет *F.sporotrichiella*. От 40 до 100% зернофуража, грубых кормов поражены этими видами грибов, образующими Т-2 токсин, реже НТ-2 токсин [3].

Причины развития плесневых грибов. Плесневые грибы поражают корма при благоприятных условиях для их роста – оптимальной температуре и влажности. Подходящие условия для роста определенного вида гриба могут сложиться как в поле, так и в зернохранилищах [4, С.28]. Большинству грибов требуется, по крайней мере, 1-2% кислорода. Исключением является *Fusarium moniliforme*, который способен расти в условиях 60% концентрации углекислого газа и менее чем 0,5% содержания кислорода [4].

Влияние развития плесневых грибов на кормовое сырье. Экономические последствия. Следствием размножения плесневых грибов в кормовом сырье являются:

- снижение питательности, поскольку поражающие кормовое сырье грибы используют питательные вещества для своего собственного роста.

- ухудшение вкусовых качеств, т.к. заражение зерна некоторыми видами грибов приводит к появлению характерного отталкивающего запаха плесени и неприятного вкуса, снижающих потребление корма;

- наличие микотоксинов, приводящее к ухудшению здоровья, задержке роста животных и снижению их продуктивности [5].

Микотоксины распределяются в продуктах переработки неравномерно, что вызвано их локализацией в определенных анатомических частях зерновки, разным соотношением химических компонентов зерна, а также особенностями технологии переработки. В связи с этим в отдельных зернопродуктах возможно превышение ПДК даже при содержании микотоксина в зерне в пределах нормы [6]. Микотоксины могут «маскироваться» в растениях в виде конъюгатов микотоксинов, не обнаруживаемые обычными аналитическими методами [7], что также увеличивает угрозу их поступления в организм.

Экономические потери от микотоксинов только в США оцениваются в размере 10 млрд долларов в год, в странах юго-восточной Азии (Индонезия+Филиппины+Тайланд) – на уровне 400 млн долларов в год, в развивающихся странах до 36% всех заболеваний прямо или косвенно связаны с микотоксинами [2]. Потери от микотоксинов в Европейском союзе оцениваются более чем 5 миллиардов евро в год [8].

Биологическое действие микотоксинов. Микотоксины, поступая в организм с кормом, могут вызвать изменение состава микрофлоры в кишечнике, а, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, оказать негативное действие на клетки, органы, ткани, физиологическое состояние животных. Наиболее восприимчивыми к действию микотоксинов являются, молодняк, беременные самки, моногастричные животные. Жвачные животные более устойчивы к микотоксинам по сравнению с моногастричными животными, поскольку микроорганизмы рубца способны инактивировать микотоксины.

Микотоксины, обладая действием, угнетающим иммунитет, могут стать причиной инфекционного заболевания, снизить эффективность вакцинации [9]. Считается, что иммунодефицитные состояния животных, вызванные микотоксикозами, являются одной из основных причин широкого распространения лейкоза и туберкулеза у крупного рогатого скота на Кубани [10]. Низкие и повторяющиеся дозы афлатоксина В₁ и Т-2 токсина способны у мышей с хорошим иммунным ответом вызвать переход инфекции *Toxoplasma gondii* в хроническую фазу [11].

Механизм действия микотоксинов основан на:

1. ингибировании синтеза ДНК, РНК и образование аддуктов ДНК. Охратоксин А, Т-2 токсин подавляют в клетках синтез протеина, ДНК и РНК [12, С. 25].

2. изменении мембранных структур. Микотоксины могут стимулировать липидное перекисное окисление в тканях. Это может быть результатом действия охратоксина А, Т-2 токсина, афлатоксина, фумонизина, дезоксиниваленола (ДОНа), зеараленона. Данный эффект микотоксинов во многих случаях вызван ухудшением антиоксидантной защиты организма [12].

3. запуске запрограммированной клеточной гибели. Т-2 токсин является самым мощным фактором апоптоза [12].

При одновременном поступлении нескольких микотоксинов в организм животного они могут усилить токсическое действие друг друга. Взаимодействие между ДОНОм и фузаровой кислотой является превосходным примером синергичного взаимодействия между микотоксинами. Фузаровая кислота не токсична для животных даже при очень высоких концентрациях, но ее комбинация с ДОНОм является высокотоксичной [8]. При совместном воздействии Т-2 токсина и афлатоксина В₁ острая средне смертельная доза (LD₅₀) соответственно составляет для белых крыс 0,85 мг/кг и 2,75 мг/кг, овец 0,93 мг/кг и 3,8 мг/кг. В то время как при раздельном поступлении микотоксинов эти дозы равнялись для крыс 2,83 и 8,9 мг/кг, для овец 3,1 и 9,75 мг/кг массы тела. Сочетанный Т-2-афлатоксикоз характеризуется усилением тератогенного и эмбриотоксического действий [13]

Регламентированные в кормах микотоксины

Афлатоксины

Продуценты афлатоксинов. Основными грибами-продуцентами афлатоксинов являются токсигенные штаммы грибов *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus*. От видового названия гриба *A. flavus* произошло и название этой группы микотоксинов. Гриб *A. flavus* сапрофитный, широко распространен во всех сельскохозяйственных зонах России. Оптимальными условиями для образования афлатоксинов является температура субстрата 28-32 °С при относительной влажности субстрата 17-18,5% и влажности воздуха 80-90% [14].

Установлено, что нижним пределом для роста *A. flavus* и для выработки афлатоксинов является содержание влаги, находящееся в равновесии с относительной влажностью 85%. В таких зерновых, как пшеница, овес, ячмень, рис, сорго и кукуруза, нижний предел содержания влаги составляет 18,3 – 18,5%, а в земляных, бразильских и других орехах, копре, семенах подсолнечника и сафлоре, имеющих высокое содержание масла, нижний предел содержания влаги – 9-10%. Минимальная, оптимальная и максимальная температура для выработки афлатоксина составляют соответственно 12 °С, 27°С и 40-42 °С [15].

Наиболее часто и в больших количествах обнаруживают афлатоксин В₁ в арахисовой муке, шроте из арахиса, зерне кукурузы, выращенной во влажных тропических и субтропических зонах [14]. Содержание афлатоксина в кормах не должно превышать максимально допустимые уровень 0,025-0,1 мг/кг [3].

Структура афлатоксинов и их свойства. По химической структуре афлатоксины относятся к классу фурукумаринов. Несмотря на то что выделено 17 соединений, определяемых как афлатоксины, обычно термин афлатоксины относят к 4 соединениям, обозначаемых В₁, В₂, G₁, G₂, получившие обозначения по голубому (blue) и зеленому (green) свечению в ультрафиолетовых лучах после разделения продуктов метаболизма гриба-продуцента посредством тонкослойной хроматографии, а подстрочные индексы связаны с относительной хроматографической подвижностью соединений. Интенсивность флуоресценции афлатоксинов при воздействии длинноволнового ультрафиолетового излучения делает возможным определение этих соединений в чрезвычайно низких концентрациях (около 0,5 нг и менее в пятне при использовании метода тонкослойной хроматографии) и служит основой практически для всех физико-химических методов их обнаружения и количественного определения [15]. Основное санитарно-токсикологическое значение имеет афлатоксин В₁, на который приходится более 80% всей суммы

афлатоксинов. При попадании афлатоксина В₁ вместе с кормом дойным животным в молоке может присутствовать его метаболит, получивший обозначение М₁ [14].

Афлатоксины свободно растворяются в умеренно полярных растворителях (например, в хлороформе и метаноле) и особенно в диметилсульфоксиде (растворитель, обычно использующийся при введении афлатоксинов экспериментальным животным) [15]. Кристаллический афлатоксин В₁ является стабильным соединением, разрушается только крепкой щелочью, в воде растворяется плохо [16].

В виде чистых веществ афлатоксины чрезвычайно термостабильны при нагревании на воздухе. Однако они относительно легко разрушаются при воздействии света, особенно УФ-излучения, и воздуха на пластинках для тонкослойной хроматографии, особенно при растворении в высокополярных растворителях. Афлатоксины, растворенные в хлороформе и бензоле, сохраняют устойчивость в течение нескольких лет при хранении их в темноте и на холоде [15].

Биологическое действие афлатоксинов. Афлатоксин В₁ относится к одному из наиболее опасных микотоксинов. Он обладает резко выраженным гепатотоксическим, мутагенным, канцерогенным и эмбриотоксическим действием. LD₅₀ микотоксина (мг на 1 кг массы животного): для крыс 5,5, морских свинок 1,4, кроликов 0,3, однодневных утят 0,36, индеек 1,36, свиней 2,0, собак 1,0, кур 6, для овец и взрослого крупного рогатого скота 2,0-3,0. Наиболее чувствительны к афлатоксину В₁ молодые животные. Микотоксин обладает выраженными кумулятивными свойствами. Токсичность афлатоксина В₁ возрастает с увеличением кратности поступления его в организм. Токсичность других афлатоксинов ниже, чем афлатоксина В₁ [14].

Афлатоксины могут проникать в клетки и клеточные ядра, соединяясь с ДНК, снижать показатель синтеза РНК и транспортной РНК путем ингибирования полимераз. Через 15 минут после этого блокируется синтез белков вследствие подавления т-РНК; при этом изменяется морфология ядер [1]. Считается, что афлатоксины взаимодействуют с NH₂- группами адениновых и гуаниновых оснований ДНК [17].

Афлатоксин В₁ носит характер промутагена, метаболическое превращение которого в мутагенно эффективный афлатоксин В₁-2,3-эпоксид обуславливается в организме млекопитающих прежде всего активностью печеночных микросомных энзимов [18].

Проведены исследования по изучению на приматах (макаках резусах и павианах гамадрилах) мутагенного эффекта афлатоксина В₁ в дозах, приближенных к его реальным количествам, поступающим человеку с пищей. Материалом исследования служили клетки костного мозга. Полученные результаты свидетельствовали, что афлатоксин В₁ индуцирует у обезьян структурные мутации в первом и последующих митотических циклах. В более отдаленные сроки наряду с хромосомными абберациями выявляются геномные мутации [19]. Увеличение уровня спонтанного мутирования после однократного введения афлатоксина В₁ обезьянам сохранялось на протяжении почти 2-летнего периода наблюдений [18; 20]. Мутагенные свойства установлены также для афлатоксинов С₁ и М₁, 0-метилстеригматоцистина и стеригматоцистина [21].

Афлатоксины обладают иммунодепрессивными свойствами. Обнаружено, что при концентрациях в корме домашней птицы 0,25-0,5 мг/кг афлатоксины снижают резистентность к инфицированию *Pasteurella multocida*, *Salmonella spp.*, вирусом болезни Марека, кокцидиями и *Candida albicans* [15]. У свиней, потребивших корма, контаминированные афлатоксином, затрудняется развитие иммунитета после вакцинации против рожи свиней, повышает тяжесть течения рожи свиней [11]. Большая часть эпидемиологических исследований демонстрируют корреляцию между интенсивностью

воздействия афлатоксина В₁ и первичным раком печени, хотя имеются и противоречивые результаты. Риск, связанный с воздействием афлатоксинов, увеличивается за счет одновременного присутствия вируса гепатита В [22, 23]. Именно с афлатоксином В₁, часто в сочетании с вирусом гепатита В, связывают высокую частоту рака печени в Африке и Азии [24].

Чувствительность к токсическому действию афлатоксина значительно варьирует в зависимости от возраста, пола, состояния питания и особенно от вида животного. Молодые особи всегда оказывались более чувствительными, чем взрослые, самцы чувствительнее самок (за исключением самок в поздний период беременности) [25]. Острая токсичность и канцерогенность афлатоксинов более выражены у самцов крыс, чем у самок; это связанное с полом различие может обуславливаться вовлечением гормонов [15]. Более выраженные признаки общей интоксикации афлатоксином отмечаются у животных на фоне малобелкового рациона [26].

Афлатоксин нарушает синтез цитокинов макрофагами и/или Т-лимфоцитами. Ультраструктурные исследования показали, что афлатоксин В₁ вызывает селективные митохондриальные нарушения лимфоцитов мышей и не нарушает другие клеточные органеллы и наружные структуры лимфоцитов [11]. Электронномикроскопические исследования показали, что первые изменения наступают в ядерных структурах через 30 минут после введения афлатоксина. Позже отмечается дегрануляция шероховатого и пролиферация гладкого эндоплазматического ретикулума, дегенерация митохондрий, увеличение числа лизосом [17].

Некоторые из производных кумаринов, например 4-гидроксикумарин (зоокумарин), обладают антикоагулянтными свойствами. Возможно, этот фактор играет определенную роль и в развитии афлатоксикоза, так как при отравлении свиней этим микотоксином протромбиновое время увеличивается с 16 до 70 с. Подтверждением этому являются характерные для антикоагулянтов множественные кровоизлияния в печени, сердечной мышце и других органах при введении внутрь афлатоксина В₁ в токсических дозах [14].

В зависимости от количественного содержания афлатоксина в кормах, секреция пищеварительных ферментов может снизиться на 15-50%, что ведет к ухудшению усвояемости питательных веществ кормов [27]. Отмечается уменьшение содержания гликогена и увеличение количества общих липидов и холестерина в печени утят и растущих крыс, нарушение синтеза протромбина, альбумина и фибриногена в печени крыс [17].

У некоторых экспериментальных животных через 24 ч. после введения афлатоксинов в тканях обнаруживались лишь небольшие их количества. В исследованиях на свиньях остатки афлатоксина были определены в тканях печени, почек и мышц животных, получавших афлатоксины с кормом в продолжение нескольких месяцев [15]. В тканях цыплят афлатоксин обнаруживался спустя 10 дней после исключения из корма афлатоксина [28].

Все первичные биотрансформации афлатоксина В₁, за одним исключением, включают его превращение в гидроксильированные метаболиты, но только одно такое производное, афлатоксин М₁, обладает заметной токсичностью при пероральном введении [15]. У коров около 1,5% афлатоксина В₁ выводится с молоком в виде метаболита М₁. Концентрация в молоке афлатоксина В₁ составляет приблизительно $\frac{1}{300}$ от его концентрации в рационе молочного скота [15]. Имеются сообщения о выделении афлатоксинов М₁, М₂ и др. из печени, почек, крови, желчи, молока, мочи овец и крыс, которым вводилась смесь токсинов В и G [17]. Афлатоксины В₁, М₁, Р₁ и Q₁ выводятся из

организма с желчью или мочой в виде конъюгированных соединений с таурохолевой и глюкуроновой кислотами [15, 17].

Т-2 токсин

Продуценты Т-2 токсина. Основным продуцентом Т-2 токсина в условиях России является гриб *Fusarium sporotrichioides* [14, С.286]. Установлено, что накопление Т-2 токсина происходит в зерне поздней уборки и перезимовавшем в поле. При чередовании заморозков и оттепелей также возникают условия, обеспечивающие накопление больших количеств Т-2 токсина [29]. Наиболее высокая концентрация Т-2 токсина установлена при выращивании гриба-продуцента на зерне пшеницы и кукурузы при температуре 8-14 °С. При этих условиях и оптимальной влажности концентрация микотоксина в зерне к 40-50-му дню достигает 3-4 г/кг [14]. В России максимально допустимый уровень Т-2 токсина в фуражном зерне составляет 0,1 мг/кг [30, С.16].

Структура Т-2 токсина и его свойства. Т-2 токсин по химической принадлежности относится к группе 12-, 13-эпокситрихотеценов. Хорошо растворяется в ацетоне, ацетонитриле, хлороформе, практически нерастворим в воде. При щелочном гидролизе Т-2 токсина происходит образование НТ-2 токсина, Т-2 триола и Т-2 тетраола, которые по физико-химическим свойствам незначительно отличаются от Т-2 токсина, но обладают значительно меньшей биологической активностью [14]. По степени растворимости Т-2 токсин относится к группе А. Хорошо растворяется в таких растворителях средней полярности, как этилацетат, ацетон, хлороформ, метилхлорид и диэтиловый эфир. Эти же растворители используют в качестве эффективных экстрагентов из биологических объектов [31].

Биологическое действие. Т-2 токсин относится к первому классу опасности с величиной LD₅₀ для белых мышей и крыс при однократном оральном введении 5-10 мг/кг, для цыплят 3-5 мг/кг массы животного. В дозе 2 мг/кг живой массы Т-2 токсин вызывает выраженные клинические признаки интоксикации у крупного рогатого скота, доза 3 мг/кг массы животного является смертельной; максимально переносимая доза Т-2 токсина для овец 6 мг/кг, поросят 3мг/кг массы животного [14].

Т-2 токсин, поступивший с кормом, ассимилируется организмом животного из содержимого желудка и тонких кишок. В опытах на свиньях, которым скармливали меченый радиоактивным тритием токсин Т-2 в дозе 0,4 мг/кг, установлено быстрое распределение его в органах и тканях животного. Обнаруживали его в мышцах, печени, желчи, почках, моче, фекалиях. Т-2 токсин вызывает воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с участками некроза. В метаболизме токсина Т-2 в организме участвуют микросомальные карбоксиэстеразы с образованием НТ-2 токсина и ниваленола. Токсин НТ-2 обнаруживают в печени уже в первые минуты после введения токсина Т-2 [1]. Т-2 токсин подавляет функцию красного костного мозга, вызывает лимфопению и инволюцию тимуса [31].

К Т-2 токсикозу чувствительны крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, птица, приматы. Заболевание характеризуется гастроэнтеритом, кровотечением, язвами желудка, некрозом кожи и слизистой оболочки ротовой полости, диареей, нарушением деятельности центральной нервной системы (угнетение, возбуждение, парез конечностей), геморрагиями во внутренних органах и коже (у свиней). Возможны аборт, мумификация плодов, угнетение половой функции [3]. Т-2 токсин обладает выраженным дерматонекротическим действием [14]. Кроме того, он поражает сердечно-сосудистую и нервную системы, угнетает развитие лимфоидных органов, снижает количество

лейкоцитов в крови, ухудшает процесс выработки антител после активной иммунизации. Иммунодепрессивное действие токсина Т-2 проявляется на ранней стадии развития иммунной реакции в виде нарушения функции Т- и В-лимфоцитов [1]. При хроническом течении у свиней и птиц наблюдаются снижение прироста живой массы, а также снижение яйценоскости и утончение скорлупы у птиц [9].

Некрозы слизистой ротовой полости и языка прослеживаются при попадании в корм Т-2 токсина в концентрации 0,5 мг/кг у индюшат, 0,3 – у гусят и всего 0,25 мг/кг у утят. Время развития некрозов зависит от уровня токсина и находится в пределах от 1 до 7 дней. При Т-2 токсикозе у бройлеров снижается живая масса на 150-200 г и повышается расход корма на единицу прироста с 2,0 до 2,4 кг [29].

Т-2 токсин сравнительно быстро подвергается метаболизму в организме животных, превращаясь в более полярные соединения, такие, как НТ-2 токсин, Т-2 триол и Т-2 тетраол, обладающие меньшей биологической активностью [14]. Основным метаболитом Т-2 токсина, обнаруживаемый в экскрементах и органах кур – 3'-гидрокси-НТ-2 токсин. В печени в значительных количествах находят 3'-гидрокси-НТ-2 токсин, НТ-2 токсин и Т-2 триол. Также обнаруживаются Т-2 токсин, 15-ацетокси-Т-2 тетраол, 4-ацетокси-Т-2 тетраол и Т-2 тетраол. В целом количество метаболитов Т-2 в органах очень низкое, по сравнению с экскрементами [32]. Через 4 ч после внутривенного введения свиньям Т-2 токсина, меченного по тритию, наибольшее количество остатков обнаруживали в желудочно-кишечном тракте (15,5-24,1% от введенной дозы). На остальные ткани приходилось 4,7-5,2%. Около 55% от обнаруженных в желудочно-кишечном тракте радиоактивных остатков приходилось на Т-2 токсин и НТ-2 токсин [14].

Фармакокинетические исследования трихотеценовых микотоксинов на собаках и обезьянах показали, что Т-2 токсин очень быстро выводится из крови; через пять минут его содержание в плазме крови собак снижалось на 50%, а у обезьян – на 22%. Высокие показатели величины клиренса ($1,8 \pm 1,4$ л/мин) свидетельствуют о том, что детоксикация Т-2 токсина происходит не только в органах, но и в крови [32].

Установлено усиление токсического действия Т-2 токсина при совместном введении животным с хлоридом кадмия. Введение токсикантов в дозе 1/10 LD₅₀ сопровождается 66,6% летальностью; снижением массы тела на 26,2%; при полной сохранности опытных животных и незначительном изменении показателей при раздельном поступлении токсинов [33].

Дезоксиниваленол

Продуцент дезоксиниваленола – *Fusarium graminearum* поражает зерно пшеницы и накапливает в нем дезоксиниваленол на начальных этапах созревания и пронизывает по мере созревания всю зерновку, поэтому этот микотоксин сравнительно равномерно распределяется в эндосперме [6]. Споры гриба обитают в почве, откуда они попадают в вегетирующие растения. При повышенной влажности (затяжная дождливая весна) споры прорастают, поражают колос, продуцируя ДОН. Оптимальные условия для образования ДОНа в лабораторных условиях – высокая влажность и температура среды выращивания около 30°C. Токсигенные штаммы гриба при оптимальных условиях выращивания в течение 30 дней создают концентрацию микотоксина в субстрате до 10-15 г/кг. Процесс токсинообразования, хотя и с меньшей интенсивностью, может происходить и при температуре 18-29°C. ДОН – один из наиболее часто встречающихся микотоксинов в зернопродуктах и зерне, выращиваемом в зоне распространения гриба *F. graminearum* [14].

Наиболее часто поражается грибом-продуцентом микотоксина – пшеница, затем по убывающей идут кукуруза и ячмень. При эпифитотиях фузариоза зерновых культур ДОН обнаруживают в большинстве исследованных проб [14].

Содержание ДОНа в кормах не должно превышать максимально допустимый уровень 0,75-1,0 мг/кг [3].

Структура дезоксиниваленола и его свойства. ДОН – 4-дезоксиниваленол, относится к химическому классу 8-оксотрихотеченов [14]. Как ДОН, так и родственные метаболиты хорошо растворяются в полярных органических растворителях – ацетонитриле, ацетоне, хлороформе, практически нерастворимы в воде [14].

Биологическое действие. ДОН, по-видимому, так же как некоторые рвотные средства, например апоморфин, непосредственно действует на рвотный центр. Микотоксин вызывает рвоту у свиней и собак при введении под кожу или интраперитонеально в дозах 0,1-0,2 мг/кг массы животных [14].

ДОН по токсичности для млекопитающих относится ко второму классу опасности с LD₅₀ для белых крыс и мышей при однократном введении внутрь 46-51 мг/кг массы животного. Микотоксин малотоксичен для кур. При продолжительном введении микотоксина в корма цыплятам, начиная с однодневного возраста до яйцекладки, а затем в течение яйцекладки, в дозе 18 мг/кг корма не было отмечено увеличения отхода птиц по сравнению с контрольной группой. Яйцепродуктивность кур-несушек возросла на 10-20% по сравнению с контролем [14]. На цыплят воздействие ДОНа не оказывает влияния на сохранность поголовья, аппетит, оплату корма и прирост живой массы в дозе от 0,2 до 1,87 мг/кг; более высокие уровни дезоксиниваленола (16 мг/кг корма) – на 10% снижают живую массу цыплят и на 19% повышают расход корма [29].

У кур-несушек породы белый леггорн после перорального введения им дезоксиниваленола его максимальное количество обнаруживается в яйце в течение 24 ч, а скармливание цыплятам-бройлерам зерна, содержащего ДОН, приводит к появлению этого токсина в печени [29].

Наибольшую опасность ДОН представляет для свиней, вызывая в очень низких концентрациях отказ от корма, в сравнительно высоких – рвоту, отсюда второе название микотоксина – vomitоксин (рвотный токсин). При введении ДОНа в корма наблюдается уменьшение прироста живой массы. Минимальная токсическая доза ДОНа для свиней, при которой не наступает видимых клинических признаков интоксикации, находится в пределах 2-4 мг/кг корма [14].

У мышей одним из наиболее серьезных эффектов действия ДОНа является значительное увеличение концентрации иммуноглобулина А (IgA) в сыворотке крови и одновременное снижение концентраций IgM и IgG. Начало этого индуктивного влияния микотоксина наблюдается при 2 мг/кг ДОН в корме для мышей, максимальный эффект происходит при дозе от 10 до 25 мг/кг [11].

ДОН сравнительно быстро разрушается в желудочно-кишечном тракте и печени животных, не накапливаясь в их органах и тканях [14]. Предполагается, что ацетилирование может являться одним из этапов последующих превращений ДОНа в менее токсичные метаболиты [34].

Зеараленон

Продуценты зеараленона. Основной продуцент – гриб *Fusarium graminearum*. Гриб распространен в южной части Российской Федерации, а также во многих странах, выращивающих кукурузу на зерно. Споры гриба обитают в почве, откуда они попадают на

вегетирующие растения и при благоприятных условиях (высокая влажность) прорастают, поражая колос или початок и образуя продукты своей жизнедеятельности – микотоксины. Наибольшей продуцирующей способностью грибы обладают на кукурузе, рисе, сорго, меньшей – на других зерновых культурах. Оптимальные условия образования микотоксина – влажность субстрата 45-50%, температура 15-30 °С [14].

Зеараленон является микотоксином вегетации и хранения, поэтому его образование происходит как в процессе вегетации растений, так и при хранении зерна с повышенной влажностью [14].

Зеараленон образуется в фузариозной пшенице в период уборки и на начальных этапах хранения вследствие увлажнения атмосферными осадками, которые вызывают вторичный сапрофитный рост фузариев на поверхности зерновок и накопление ими зеараленона. Зеараленон в меньшей степени, чем дезоксиниваленон, обнаруживается в муке; его содержание составляло всего 14-29% от общего количества зеараленона в зерне, причем более высокие сорта, вырабатываемые из внутренностей эндосперма, были наименее загрязненными [6].

Содержание зеараленона в кормах не должно превышать максимально допустимый уровень 1,0 мг/кг [3,С.49].

Структура зеараленона и его свойства. Зеараленон является лактоном фенолрезорциловой кислоты, классифицируемый, в соответствии с биосинтетическим происхождением, как нонакетид, входящий в группу поликетидов. Зеараленон представляет собой белое кристаллическое соединение с относительной молекулярной массой 318, точкой плавления 164-165°С. Зеараленон проявляет сине-зеленую флуоресценцию при возбуждении длинноволновым (360 нм) УФ-излучением и более интенсивную зеленую флуоресценцию при возбуждении коротковолновым (260 нм) УФ-лучами [15]. Зеараленон хорошо растворяется в полярных органических растворителях – ацетоне, ацетонитриле, хлороформе, плохо – в гексане, петролейном эфире [14].

Биологическое действие. Зеараленон обладает выраженной эстрогенной активностью, вызывая вульвовагиниты у свиней и аборт у стельных коров и животных других видов. Минимальная токсическая доза, при которой отмечается эстрогенное действие микотоксина, 1,5 мг/кг корма [14].

Зеараленон не влияет отрицательно на воспроизводительные функции кур. Опыты показывают, что при даче курам-несушкам кормов, содержащих зеараленон в дозах 25 и 100 мг/кг корма, не установлено отрицательного влияния микотоксина на состояние здоровья, продуктивность и оплодотворение куриных яиц [14].

Зеараленон сравнительно быстро разрушается в организме животных. Его не удается обнаружить в тканях через 5 суток после однократного введения внутрь в дозах 40-50 мг/кг массы животного [14].

Примерно 50% исследованных образцов проб, в которых выделяли грибы *F.graminearum*, продуцировали микотоксин зеараленон. Высокочувствительны к токсину свиньи, могут болеть и другие виды животных, наиболее предрасположены к токсикозу свинки и хрячки в возрасте 2-5 мес.. Зеараленонтоксикоз у свиней проявляется в виде вульвовагинита, абортов, нарушения полового цикла, мертворождениями и уродствами плодов, особенно в позднем периоде болезни [3].

Микотоксин, попавший в организм свиней с кормом, ассимилируется не полностью. Частично зеараленон всасывается в желудке и тонких кишках, а неассимилированный зеараленон проходит через желудочно-кишечный тракт и выделяется с фекалиями. Ассимилированный зеараленон в течение 1-7 часов содержится в крови,

посредством которой поступает в печень, мышечную ткань, головной мозг, почки. В первые 2-4 часа после введения зеараленона в желудок его можно обнаружить в легких (по-видимому, в результате высоких концентраций его в крови). Усвоенный организмом зеараленон частично метаболизируется в клетках печени до α - и β -зеараленолов. Альфа-зеараленол в 3-4 раза, а β -зеараленол в 1,2 раза активнее по эстрогенному действию, чем зеараленон. В основном они влияют на матку, яичники, тестикулы и молочные железы. Из организма ассимилированный зеараленон и его метаболиты выделяются с желчью, фекалиями и мочой, а у лактирующих животных и с молоком. С фекалиями они удаляются в течение 6 дней после одноразового скармливания свиньям, с молоком при тех же условиях – в течение 5 дней [1].

Зеараленон проникает с кровью в репродуктивную систему организма животных и вызывает в ней изменения, характеризующиеся как раннее патологическое развитие половых органов. У суягных овец токсин вызывает аборт [1].

Зеараленон обладает мутагенными свойствами [20], вызывает врожденные уродства скелета у крыс [15]. Зеараленон, вводимый мышам в дозе 2,0 мг/кг, способен повреждать ДНК в различных тканях [35].

Охратоксин А

Продуцентами охратоксина А являются *Aspergillus ochraceus*, *A. melleus*, *A. sulphureus*, *A. petrakii* и *Penicillium viridicatum* [36]. В странах с теплым климатом корма наиболее часто контаминированы охратоксином гриба *A. ochraceus*, в странах умеренного климата – гриба *P. veridicatum*. Оптимальная температура субстрата, при которой идет наибольшее токсинообразование при культивировании, для грибов *A. ochraceus* 28°C и для грибов *P. veridicatum* 20°C [14]. Из культуры гриба *A. ochraceus* выделено четыре охратоксина – А, В, С и D. Наибольшее санитарно-токсикологическое значение имеет охратоксин А [14]. Охратоксины (преимущественно охратоксин А) обнаружены во многих пищевых продуктах растительного происхождения: в кукурузе, пшенице, ячмене, овсе, рисе, сое, сорго, в бобовых культурах, бразильском орехе, сыром кофе, а также в сушеной и соленой рыбе [37]. По обобщенным статистическим данным, в европейских странах, Канаде, США частота контаминации зерна охратоксином А составляет 5% и характеризуется диапазоном содержания токсина от 5 до 360 мкг/кг [38].

Как загрязнители кормов, чаще встречаются охратоксин А и реже – В. Охратоксин В – аналог охратоксина А, не содержащий хлора. Он в 50 раз менее токсичен, но обладает тератогенными свойствами. Охратоксикоз встречается чаще у свиней (летальность достигает 40-90%), цыплят, кур-несушек, индюшат, реже у крупного рогатого скота и утят [9].

Содержание охратоксина в кормах не должно превышать максимально допустимый уровень 0,01 мг/кг [3].

Структура охратоксина А и его свойства. Охратоксины представляют собой группу структурно-родственных соединений, относящихся в соответствии с их биосинтетическим происхождением как пентакетидов, к группе поликетидов. Охратоксин А является бесцветным кристаллическим соединением, проявляющим голубую флуоресценцию в УФ-лучах. Натриевая соль охратоксина А растворима в воде; как кислота, она умеренно растворима в полярных органических растворителях (например, в хлороформе и метаноле) [15]. Охратоксин А в чистом виде нестабилен и очень чувствителен к действию света и воздуха, однако в виде раствора в этаноле сохраняется без изменений длительное время [1]. Он хорошо растворяется в ацетоне, бензоле,

ацетонитриле, хлороформе, спиртах. При взаимодействии с хлоридом железа образует окрашенный в красный цвет комплекс, прочные комплексы – с щелочами [14].

При кислотном гидролизе охратоксина А образуются фенилаланин и оптически активная лактоновая кислота, охратоксин α – метаболит, который был обнаружен в моче подопытных животных, потреблявших загрязненные охратоксином А корм [15].

Биологическое действие. Охратоксин А относится к высокотоксичным соединениям – LD₅₀ для лабораторных животных при однократном введении внутрь 20-28 мг/кг массы животного, для цыплят 7-дневного возраста 11-15 мг/кг. Микотоксин обладает выраженной кумуляцией. Наиболее чувствительны к нему свиньи, особенно молодые, затем птицы. При содержании микотоксина в кормах 0,2-0,4 мг/кг корма у свиней даже при длительном кормлении не отмечено клинических признаков интоксикации, но замечены снижение прироста массы и полиурия. Для цыплят субтоксическая доза составляет 0,6-0,8 мг/кг корма, токсическая – 1,5-2,0 мг/кг. При увеличении содержания охратоксина А в кормах до 5 мг/кг у свиней и цыплят были выражены признаки отравления и гибель отдельных животных. Имеются сообщения, что охратоксин в зависимости от дозы может задерживаться в мышечной ткани и в мышцах свиней до 2 недель, в печени до 3 и в почках до 4 недель. Не исключена также вероятность выделения микотоксина с молоком в случае поступления его в организм животного с кормами в сравнительно больших количествах [14].

Охратоксикоз проявляется нефритом, дегенерацией и атрофией почечных канальцев, кровоизлиянием в почках, кишечнике, мышечном желудке цыплят, гиалинизацией и фиброзом почечных клубочков, жировой дегенерацией печени [3].

Установлено, что охратоксины, поступая в кровь, сравнительно быстро связываются с ее белками. Возможно, попадая в кислую среду почек, микотоксин освобождается и проявляет свое нефропатическое действие [14]. Остаточные количества охратоксина А выявляются в тканях свиней на бойнях; в условиях эксперимента было показано, что эти остатки могут определяться в тканях свиней еще в течение месяца после прекращения воздействия [15].

Охратоксин А, вводимый мышам в дозе 2,5 мг/кг, способен повреждать ДНК в различных тканях [39]. Охратоксин А обладает стимулирующим действием на перекисление жиров [40].

Охратоксин А нефротоксичен для всех изученных до сих пор видов животных даже при воздействии в наименьших из исследованных концентрациях (200 мкг/кг корма у крыс и свиней). Поражение включает атрофию канальцев, интерстициальный фиброз и, в поздних стадиях, гиалинизацию клубочков. Он может оказывать тератогенное действие на мышей, крыс и хомячков [15].

В исследовании на крысах, которым однократно внутрижелудочно вводили охратоксин А в дозе 10 мг/кг массы тела, обнаружена наибольшая по сравнению с другими тканями концентрация неизменного охратоксина А в стенке желудка в течение первых 4 ч после введения. Тонкий и толстый кишечник и слепая кишка содержали небольшие количества неизменного охратоксина А, видимо, охратоксин А всасывается главным образом в желудке. В слепой кишке и толстом кишечнике небольшие количества (1-3% общей дозы) были выявлены в виде изокумариновой части молекулы (охратоксин α), что наиболее вероятно являлось результатом гидролизующего действия кишечной микрофлоры [15].

Охратоксин А выводится в первую очередь с мочой, хотя наблюдается также и выведение некоторого количества с калом [15].

Влияние охратоксина А (ОТА) на домашних и лабораторных животных:

- угнетает в опытах *in vitro* гемостатическую активность перитонеальных макрофагов мышей.

- нарушает подвижность и фагоцитоз нейтрофилов при скармливании рациона, содержащего 4 мг/кг ОТА.

- повышает способность макрофагов убивать опухолевые клетки, но провоцирует миелотоксичность предшественников гранулоцитов макрофагов костного мозга при введении мышам интраперитонеально в дозе 10-20 мг/кг [11].

Потребление контаминированного ОТА корма повышает чувствительность свиней к инфекционным заболеваниям, в частности сальмонеллезом [11].

Охратоксин А влияет на барьерную и всасывающую функции кишечного эпителия, вызывает кишечные расстройства, включая воспаление и диарею. Для охратоксина период полураспада в организме человека определен в 840 часов [40].

Патулин

Продуцентами патулина являются различные виды *Penicillium* – *P. expansum*, *P. claviforme*, *P. urticae* (*P. patulum*), *P. cyclopium*, *P. viridicatum*, *P. roqueforti*, и *Aspergillus* – *A. clavatus*, *A. terreus*, *A. giganteus*, а также *Byssochlamys fulva* и *B. nivea*. Продуценты патулина поражают преимущественно фрукты и некоторые овощи. Максимальное токсинообразование наблюдается обычно при температуре 21-30 °С. Патулин в высоких концентрациях находят и в продуктах переработки фруктов и овощей – соках, пюре, компотах и джемах. Особенно часто его обнаруживают в яблочном соке. Чаше, чем другие плоды патулином загрязняются яблоки. Содержание токсина в яблоках варьирует от 0,02 до 17,7 мг/кг. Следует подчеркнуть, что патулин концентрируется в основном в подгнившей части яблока, где его содержание может достигать 1,2 г/кг, в то время как в неповрежденной части определяется только около 1% общего количества токсина. Однако в томатах независимо от размеров подгнившего участка патулин распределяется равномерно по всей ткани. Патулин обнаружен и в хлебобулочных изделиях в концентрации до 0,2 мг/кг [41]. Довольно часто загрязняется патулином силос [3].

Содержание патулина в кормах не должно превышать максимально допустимый уровень 0,5 мг/кг [3,С.49].

Структура патулина и его свойства. По химической структуре патулин представляет собой 4-гидроксифуropyран, имеет один максимум поглощения в ультрафиолетовом свете при 276 нм. В щелочной среде патулин теряет свою биологическую активность. При нагревании загрязненного патулином яблочного сока при 80°С в течение 10-20 мин его концентрация падает на 50%. К разрушению токсина приводит и добавление аскорбиновой кислоты [41].

Биологическое действие. Обнаружение у патулина высокой токсичности, мутагенных и канцерогенных свойств, а также выявление его в качестве загрязнителя пищевых продуктов заставляет отнести патулин к особо опасным микотоксинам [41].

Острый токсикоз у крыс, мышей и хомячков характеризуется преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта (полнокровие, геморрагии, изъязвления). У мышей и крыс наблюдали также диффузный отек легких, полнокровие, геморрагии, иногда – некрозы печени, почек и селезенки. Значения LD₅₀ патулина для мышей составляют: при введении внутрь – 17-36,2 мг на 1 кг массы тела; при внутрибрюшинном введении – 7,6-8,17, при внутривенном введении – 17,8-25 и при подкожном – 10-15 мг/кг. Крысы линий Sprague – Dawley и Wistar также оказались более чувствительными к

внутрибрюшинному введению токсина (LD_{50} 4,6-10 мг/кг), чем к его введению внутрь (LD_{50} 30,5-55 мг/кг). LD_{50} при введении внутрь для хомячков-отъемышей и цыплят составляет соответственно 31,5 и 170 мг/кг. У обезьян *Macaca nemestrina*, получавших патулин в дозе 5-500 мкг/кг в течение 4-6 недель не наблюдали каких-либо клинических или биохимических признаков интоксикации. При клинических испытаниях патулина как антибиотика его введение людям внутривенно в дозе до 100 мг не давало побочных эффектов, но при его введении внутрь наблюдались тошнота и рвота [41].

Патулин относят к канцерогенным соединениям, поскольку в опытах на крысах при подкожном введении в количестве 0,2 мг 2 раза в неделю в течение 61-64 недель он индуцировал фибросаркомы. В то же время, в последующих экспериментах, проведенных на крысах и мышах, не удалось подтвердить его канцерогенную активность [41].

Мутагенные свойства патулина выявлены в опытах на бактериальных и дрожжевых тест-системах. В клетках HeLa он индуцировал хромосомные аберрации и разрывы ДНК, а в лимфоцитах человека усиливал частоту сестринских хроматидных обменов. При введении беременным крысам и мышам патулин оказывал эмбриотоксическое и эмбриоцидное действие, но не проявлял тератогенных и мутагенных свойств. Патулин обладает высокой антибактериальной активностью широкого спектра: подавляет рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий в концентрации 2-100 мкг/мл. К его действию чувствительны некоторые виды микроскопических грибов, простейшие, амфибии; токсин цитотоксически действует на клеточные и тканевые культуры [41].

Токсикоз сопровождается преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, диффузным отеком легких, геморрагиями во внутренних органах, реже некрозом печени и селезенки. Как правило, при патулинотоксикозе наблюдаются нервные явления [3].

При введении 14 [С]-патулина крысам метка локализовалась главным образом в эритроцитах, в меньших количествах – в селезенке, почках, легких и печени. Через 7 дней в тканях и крови выявляли 2-3% введенного количества токсина. В течение первых 24 ч 35% метки выводилось с калом, 36% – в виде метаболитов патулина обнаруживалось в моче и 1-2% выводилось в виде CO_2 . Показано, что индукторы микросомных ферментных систем (фенобарбитал, 2-метилхолантрен) не влияют на течение острого токсикоза у мышей, в то время как ингибитор микросомных монооксигеназ (SKF-525 A) повышает чувствительность животных к токсическому действию токсина. Вероятно, в организме патулин не подвергается метаболической активации [41].

Патулин вызывает полное подавление синтеза ДНК в культуре лимфоцитов из периферической крови человека в концентрации выше 1 мкг/мл. При концентрации 3,2 мкг/мл патулин ингибирует синтез ДНК, РНК и белка в клетках HeLa, блокирует синтез РНК в культуре клеток гепатомы и в дрожжевых клетках. Патулин блокирует инициацию транскрипции путем ингибирования активности ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Токсин активно взаимодействует с SH-группами и подавляет активность тиол-зависимых ферментов, что, по-видимому, играет важную роль в механизме его токсического действия. Следует отметить, что цитотоксическое, антимикробное и фитотоксическое действие патулина в значительной степени уменьшается в присутствии SH-содержащих соединений – глутатиона, цистеина, тиогликолата, дитиотреитола. Токсичность патулина в определенной степени может быть связана с энтеротоксинемией, вызванной резким изменением микрофлоры кишечника [41].

Патулин обладает весьма широким спектром биологического действия: подавляет аэробное дыхание бактерий, грибов и фагоцитов. Непосредственное место приложения

действия патулина и механизм его действия пока еще не установлены. Известно лишь, что терминальный перенос электронов представляет один из уязвимых участков [42].

Энтеросорбция – способ детоксикации кормов. В настоящее время для энтеросорбции микотоксинов применяют различные адсорбенты: минеральные, органические и смешанные по составу [43]. Перспективным направлением в детоксикации кормов энтеросорбционным методом является получение адсорбентов, обладающих селективностью к микотоксинам и несорбирующих такие микронутриенты, как витамины и микроэлементы.

Литература

1. Кузнецов А.Ф. Ветеринарная микология. СПб.: Издательство «Лань», 2001. 416 с.
2. Тутельян В.А. Природные токсины и проблемы биобезопасности // Тез. док. 2-го съезда токсикологов России. М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Минздрава России. 2003. С. 32-35.
3. Трemasов М.Я. Микотоксикозы – проблема распространения и профилактики в животноводстве // Проблемы экотоксикологического, радиационного и эпизоотологического мониторинга. Материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвященной 45-летию ФГНУ ВНИВИ (14-15 апреля 2005 года). Казань: ФГНУ ВНИВИ, 2005. С.41-51.
4. Сэнтин Э. Рост плесневых грибов и продуцирование микотоксинов // Европейский семинар по микотоксинам. Оценка воздействия микотоксинов в Европе / Европейский лекционный тур 7 февраля – 5 марта 2005. С.27-42.
5. Кужаков В., Айдинян Т. Препарат для защиты зерна и кормов от плесени и микотоксинов // Комбикорма. 2000. №6. С. 38-39.
6. Львова Л.С., Кизленко О.И., Седова И.Б. и др. Деконтаминация и обеззараживание зернопродуктов в процессе переработки зерна, загрязненного микотоксинами // Успехи медицинской микологии. Т. 3. М.: Национальная академия микологии, 2004. С.276-278.
7. Sifri M. A summary of a panel discussion on safety levels for mycotoxins// The World Mycotoxin Forum - the fourth conference, November 6-8, 2006, Cincinnati, Ohio, USA. Abstracts of lectures and posters. P. 90-91
8. Конноли Э., О'Суливан Д. Серия семинаров по микотоксинам: Почему сейчас? Значения для Европы и Европейского Союза // Европейский семинар по микотоксинам. Оценка воздействия микотоксинов в Европе. Европейский лекционный тур 7 февраля – 5 марта 2005. С.2-26.
9. Дорофеева С. Микотоксикозы // Птицеводство. 2003. №6. С.24-26.
10. Антипов В.А., Васильев В.Ф., Кутищева Т.Г. Микотоксикозы животных и птиц на Кубани // Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний. Материалы международного симпозиума, 28-30 ноября 2005, г. Казань. Ч. I. С.42-47.
11. Освальд И., Бохет С., Мартин Д. и др. Влияние микотоксинов на иммунную систему свиней // Европейский семинар по микотоксинам. Оценка воздействия микотоксинов в Европе / Европейский лекционный тур 7 февраля – 5 марта 2005. С.69-84.
12. Сурай П. Как микотоксины работают на молекулярном уровне // Птицеводство. 2004. №8. С.25-26.
13. Зинатуллин Р.Р. Токсикологическая оценка Т-2 токсина и афлатоксина В₁ при сочетанном их воздействии на организм животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / Казань, 1999.
14. Жуленко В.Н., Рабинович М.И., Таланов Г.А. Ветеринарная токсикология / Под ред. В.Н. Жуленко. М.: КолосС, 2004. 384с.
15. Микотоксины: Совместное издание Программы ООН по окружающей среде и ВОЗ (Гигиенические критерии состояния окружающей среды, 11). М: Медицина. 1982. 146 с.
16. Богородицкая В.П. Современное состояние вопроса о микотоксинах и задачи их изучения // Вестник Академии медицинских наук СССР. 1972. №2. С.30-33.
17. Покровский А.А., Лашнева Н.В., Станева М.П. и др. К теории биохимического действия афлатоксинов // Проблемы медицинской химии. М.: «Медицина», 1973. С. 106-127.

18. Barta I., Adamkova M., Маркарян Д. и др. Сопоставление мутагенной активности афлатоксина В у *Cricetulus griseus* и *Macaca mulatta* // Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. 1984. Т.28. №2. С.161-171.
19. Аджигитов Ф.И., Косиченко Л.П., Попандопуло П.Г. и др. Частота aberrаций хромосом в костном мозге обезьян и их потомства после воздействия афлатоксином B₁ // Цитология и генетика. 1984. Т.18. №3 С. 173-176.
20. Conning D.M. Diet and cancer-experimental evidence // BNF Nutr. Bull. 1991. Vol.16. P. 36 – 44.
21. Hsieh D.P.H., Atkinson D.N. Bisfuranoid mycotoxins: their genotoxicity and carcinogenicity // Biol. React. Intermed. 4: Mol. and Cell. Eff. and Impact. Human. Health: 4th Int. Symp., Tucson, Ariz., Jan. 14 – 17, 1990. N.Y.; London, 1991. P. 525 – 532.
22. Оценка некоторых пищевых добавок и контаминантов // Сорок шестой доклад Объединенного комитета экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам. М.: Медицина, 1998. 96 с.
23. Снейперс Г. О генотоксичных канцерогенах // Вопросы питания. 2002. Т.71. №1. С.11-15.
24. Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. 576 с.
25. Белошапко А.А. Токсичность и канцерогенность афлатоксина // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1972. №2. С.83-88.
26. Покровский А.А., Вальдес-Мендоса В., Станева М.П. и др. Влияние афлатоксина на печень при различном белковом обеспечении организма // Вопросы питания. Т.28. 1969. №6. С. 3-8.
27. Ли В. Надежная защита кормов от плесени и микотоксинов // Птицеводство. 2003. №4. С.39-40.
28. Крюков В.С., Крупин В.В. Афлатоксин в мясе цыплят-бройлеров, потреблявших токсичные комбикорма // Вопросы питания. 1993. №2. С.51-55.
29. Кривцов В. Фузариозы и фузариотоксикозы // Птицеводство. 1999. №5. С.39-40.
30. Комаров А.А., Панин А.Н. Микотоксикозы животных / Методическое пособие для профессиональной переподготовки работников АПК. М: Пищепромиздат, 2003. 82 с.
31. Хмелевский Б.Н., Пилипец З.И., Малиновская Л.С. и др. Профилактика микотоксикозов животных. М.: Агропромиздат, 1985. 271 с.
32. Труфанов О.В. Метаболизм Т-2 токсина неспецифическими эстеразами крови in vitro // Успехи медицинской микологии. Т.1. М: Национальная академия микологии, 2003. С.181-183.
33. Семёнов Э.И. Поиск средств профилактики смешанных микотоксикозов животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / Казань, 2006.
34. Соколова Г.Д., Рудаков О.Л., Девяткина Г.А., Савченко Л.Ф.. Микробиологическая трансформация дезоксиниваленола // Успехи медицинской микологии. Т.1. М: Национальная академия микологии, 2003. С.174-175.
35. Pfohl-Leskowicz A., Chekir-Ghedira L., Vacha H. Genotoxicity of zearalenone, an estrogenic mycotoxin: DNA adduct formation in female mouse tissues // Carcinogenesis. 1995. Vol. 16. P. 2315 – 2320.
36. Буркин А.А., Кононенко Г.П., Кислякова О.С. Актуальность изучения проблемы охратоксикоза в России // Успехи медицинской микологии. Т.1. – М: Национальная академия микологии, 2003. С.122-124.
37. Кравченко Л.В., Тутельян В.А. Вопросы организации системы контроля за загрязнением пищевых продуктов микотоксинами // Вопросы питания. 1982. №5. С.16-23.
38. Кононенко Г.П., Буркин А.А., Зотова Е.В. и др. Охратоксин А: исследование контаминации зерна // Прикладная биохимия и микробиология. 2000. Т. 36. №2. С. 209-213.
39. Pfohl-Leskowicz A., Grosse Y., Kane A. et al. Differential DNA adduct formation and disappearance in three mouse tissues after treatment with the mycotoxin ochratoxin A // Mutat. Res. – 1993. Vol. 289. P.265 – 273.
40. Сурай П., Дворская Ю. Взаимодействия между микотоксинами, иммунитетом и антиоксидантной системой // Европейский семинар по микотоксинам. Оценка воздействия микотоксинов в Европе / Европейский лекционный тур 7 февраля – 5 марта 2005. – С.85-101.
41. Тутельян В.А., Кравченко Л.В. Микотоксины (Медицинские в биологические аспекты)/АМН СССР. М.: Медицина, 1985, 320 с.

42. *Егоров Н.С.* Основы учения об антибиотиках: Учебник. М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. 528 с.

43. *Ахмадышин Р.А., Канарский А.В., Канарская З.А.* и др. Применение адсорбентов микотоксинов в животноводстве и птицеводстве // Ветеринарный врач. 2006. № 1. С. 64-66.

© **Р. А. Ахмадышин** – асп. каф. пищевой биотехнологии КГТУ; **А. В. Канарский** – д-р техн. наук, проф. той же кафедры; **З. А. Канарская** – канд. техн. наук, доц. той же кафедры.