

Оригинальная статья / Original article
УДК 615.9:579.64:636.4:619:611.018
DOI: 10.18470/1992-1098-2022-1-62-79

Изучение токсического действия трихотеценового микотоксина продуцента *Fusarium sporotrichioides* в опыте на свиньях

Ильгиз И. Идиятов¹, Ильнур Р. Кадиков¹, Вадим Р. Саитов¹, Глеб С. Кашеваров¹, Игорь М. Фицев¹, Анна М. Тремасова¹, Ксения В. Перфилова¹, Марина М. Сальникова²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», Казань, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Контактное лицо

Ильгиз И. Идиятов, кандидат биологических наук, заведующий отделением токсикологии, ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности»; 420075 Россия, г. Казань, Научный городок-2.
Тел. +79274459046
Email idiyatov_ilgiz@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9279-4001>

Формат цитирования

Идиятов И.И., Кадиков И.Р., Саитов В.Р., Кашеваров Г.С., Фицев И.М., Тремасова А.М., Перфилова К.В., Сальникова М.М. Изучение токсического действия трихотеценового микотоксина продуцента *Fusarium sporotrichioides* в опыте на свиньях // Юг России: экология, развитие. 2022. Т.17, N 1. С. 62-79. DOI: 10.18470/1992-1098-2022-1-62-79

Получена 3 ноября 2021 г.
Прошла рецензирование 2 декабря 2021 г.
Принята 27 декабря 2021 г.

Резюме

Цель. Оценить последствия длительного потребления свиньями корма, экспериментально загрязненного Т-2 токсином в количестве, близком к наиболее часто обнаруживаемому в кормах.

Материал и методы. Опыты проводили на свиньях, которым в течение 45 суток скармливали корм, загрязненный Т-2 токсином в количестве 200 мкг/кг. В ходе эксперимента проводили оценку клинического состояния животных, потребления корма и воды, динамики живой массы, анализ показателей крови, состояния внутренних органов и тканей, статистическую обработку полученных данных общепринятыми методами.

Результаты. Длительное потребление свиньями корма, загрязненного микотоксином Т-2 не вызывало проявления выраженной клинической картины токсикоза. Однако у затравленных животных отмечалась диарея, отставание в росте и развитии. По результатам исследования крови было сделано заключение о подавлении токсином процесса кроветворения, ингибировании синтеза белка, снижении резистентности и микрофагоцитарной функции организма, нарушении обмена веществ, функционирования большинства органов и систем. Регистрировались патологические состояния и дегенеративные изменения клеток и тканей внутренних органов, опосредованные инициированием окислительного стресса, воспалительными процессами и цитотоксическим эффектом.

Выводы. Потребление свиньями корма, загрязненного Т-2 токсином в дозе 200 мкг/кг, сопровождалось нарушениями обменных процессов, функций органов и систем, проявляющихся снижением интенсивности роста, изменениями картины крови, активности ферментных систем, индуцированием окислительного стресса, иммуносупрессивными и воспалительными реакциями, патоморфологическими нарушениями. Таким образом, пероральное поступление Т-2 токсина даже в малых концентрациях оказывает комплексное негативное воздействие на организм.

Ключевые слова

Fusarium sporotrichioides, Т-2 токсин, свиньи, токсичность.

Study of the toxic effect of trichothecene mycotoxin produced by *Fusarium sporotrichioides* in an experiment on pigs

Ilgiz I. Ildiyatov¹, Ilnur R. Kadikov¹, Vadim R. Saitov¹, Gleb S. Kashevarov¹, Igor M. Fitsev¹, Anna M. Tremasova¹, Ksenia V. Perfilova¹ and Marina M. Salnikova²

¹Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russia

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Principal contact

Ilgiz I. Ildiyatov, Candidate of Biological Sciences, Head of the Department, Department of Toxicology, Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety; Nauchniy Gorodok-2, Kazan, Russia 420075.
Tel. +79274459046
Email ildiyatov_ilgiz@mail.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9279-4001>

How to cite this article

Ildiyatov I.I., Kadikov I.R., Saitov V.R., Kashevarov G.S., Fitsev I.M., Tremasova A.M., Perfilova K.V., Salnikova M.M. Study of the toxic effect of trichothecene mycotoxin produced by *Fusarium sporotrichioides* in an experiment on pigs. *South of Russia: ecology, development*. 2022, vol. 17, no. 1, pp. 62-79. (In Russian) DOI: 10.18470/1992-1098-2022-1-62-79

Received 3 November 2021

Revised 2 December 2021

Accepted 27 December 2021

Abstract

Aim. To assess the consequences of long-term consumption by pigs of feed experimentally contaminated with T-2 toxin in an amount close to the most commonly found in feed.

Material and Methods. The experiments were carried out on pigs, which were fed food contaminated with T-2 toxin in the amount of 200 mg/kg for 45 days. During the experiment, the clinical condition of animals, feed and water consumption, the dynamics of live weight, analysis of blood parameters, the state of internal organs and tissues and statistical processing of the data obtained by conventional methods were undertaken.

Results. Long-term consumption of feed contaminated with mycotoxin T-2 by pigs did not cause a pronounced clinical picture of toxicosis. However, the treated animals had diarrhea and lag in growth and development. According to the results of the blood test, it was concluded that the toxin suppressed the hematopoiesis process, inhibited protein synthesis, reduced resistance and microphagocytic function of the body, metabolic disorders and the functioning of most organs and systems. Pathological conditions and degenerative changes of cells and tissues of internal organs were recorded and mediated by the initiation of oxidative stress, inflammatory processes and cytotoxic effect.

Conclusions. The consumption of feed contaminated with T-2 toxin in a dose of 200 mg/kg by pigs was accompanied by disturbances of metabolic processes, functions of organs and systems, manifested by a decrease in growth intensity, changes in the blood picture, activity of enzyme systems, induction of oxidative stress, immunosuppressive and inflammatory reactions and pathomorphological disorders. Thus, the oral intake of T-2 toxin, even in small concentrations, was found to have a complex negative effect on the body.

Key Words

Fusarium sporotrichioides, T-2 toxin, pigs, toxicity.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на внедрение передовых методов ведения сельского хозяйства и производства, контаминации кормов и продуктов питания микотоксинами избежать невозможно, в некоторых концентрациях они практически повсеместно содержатся в рационе человека и животных [1; 2]. При этом микотоксины, загрязняющие корма, могут оказывать токсическое действие на животных и передаваться в продукты животного происхождения [3-5]. Случаи массовых отравлений микотоксинами людей и сельскохозяйственных животных зарегистрированы во многих странах мира [6]. Биологические реакции после контакта с микотоксинами варьируются от острого токсикоза с выраженной клинической картиной и летальностью до хронического скрытого течения со снижением продуктивности и резистентности к патогенам [4].

T-2 токсин – трихотеценовый микотоксин, продуцируемый широко распространенными микромицетами рода *Fusarium*, обладающий сильнейшим системным токсическим действием и высокой устойчивостью в окружающей среде [3; 7; 8]. Биологическое действие токсина заключается в ингибировании синтеза белка, ДНК, нарушении структуры мембран, иницировании окислительных процессов, запуске апоптоза [9]. Он быстро метаболизируется и выводится из организма, однако поражает многие системы и органы, угнетает гемопоэз, проявляет иммуносупрессивное действие, повышает восприимчивость к инфекционным заболеваниям [1; 3; 10; 11]. Токсичность и другие вредные эффекты токсина варьируются в зависимости от множества факторов, таких как дозировка, путь введения, продолжительность воздействия, возраст, пол и общее состояние здоровья животного, наличие других токсичных веществ [12; 13].

Свиноводческой отрасли проблема микотоксикозов причиняет ощутимый ущерб, что объясняется концентрированным типом кормления, особенностями обмена веществ животных, современными технологиями содержания [14]. Уровни загрязнения микотоксинами кормов для свиней обычно недостаточно высоки, чтобы вызвать явное заболевание, но могут привести к экономическим потерям из-за снижения продуктивности и иммуносупрессии [1; 15].

Разумеется, кормовое сырье может быть заражено несколькими видами микроскопических грибов, которые могут одновременно продуцировать несколько микотоксинов, и, кроме того, рацион животного состоит из нескольких продуктов в составе комбинированного корма [16].

Данные материалы являются частью исследовательской работы по оценке характера сочетанного воздействия на организм животных экотоксикантов и имели целью отразить последствия длительного потребления свиньями корма, экспериментально контаминированного T-2 токсином в количестве, близком к наиболее часто обнаруживаемому в кормах из различных регионов Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытах использовали T-2 токсин, синтезированный в лаборатории микотоксинов ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» коллективом под руководством д.в.н. Семенова Э.И., продуцентом токсина служил микроскопический гриб *Fusarium sporotrichioides* 2M15.

Наличие основного вещества и посторонних примесей в синтезированном T-2 токсине контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – квадрупольной времяпролетной tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС), а его идентификацию проводили по времени удерживания (t_r) и ESI масс-спектру в режиме положительной ионизации. Для этого сравнивали время удерживания и ESI масс-спектр синтезированного T-2 токсина с временем удерживания и ESI масс-спектром раствора аналитического стандарта T-2 токсина (кат. № T4887 Sigma-Aldrich, США) с концентрацией 1 мкг/мл.

Использовали жидкостной хроматограф «Dionex UltiMate 3000» (Thermo Fisher Scientific, США), квадрупольный времяпролетный tandemный масс-спектрометрический (МС) детектор высокого разрешения «Bruker Impact II», электрораспылительный (ESI) источник ионизации «ionBooster» (Bruker Daltonics, Германия). ESI-источник функционировал при напряжении 500 В – на распылительном щите и 4600 В – на капилляре, давлении газа-распылителя (N_2 , «ос. ч.») – 0,4 бар, скорости потока газа-осушителя (N_2) – 4,5 л/мин при температуре 180°C, скорости потока газа-испарителя (N_2) – 250 л/ч при температуре – 250°C. Диапазон регистрируемых масс ионов – 100-1000 m/z. Детектирование осуществляли при положительной ионизации в режиме мониторинга множественных реакций (MRM), минимизирующем влияние химических шумов. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке с обращенной фазой «Acclaim 120 C18» (2,2 мкм, 100×2,1 мм, Thermo Fisher Scientific, США). Условия проведения хроматографического анализа: подвижная фаза А состава: H_2O – с добавлением 0,1% $HCOOH$ и 5 мМ $HCOONH_4$, подвижная фаза В состава: CH_3OH с добавлением 0,1% $HCOOH$ и 5 мМ $HCOONH_4$. Режим элюирования градиентный. Температура термостата колонки – 35°C, объем вводимой пробы – 5 мкл. Для обработки хроматомасс-спектрометрической информации применяли программное обеспечение (ПО) «DataAnalysis» (Bruker Daltonics, Германия).

В эксперименте комбикорм для опытных животных контаминировали T-2 токсином из расчета 200 мкг/кг, что превышает предельно допустимую концентрацию в два раза [17].

Эксперимент по изучению токсического действия T-2 токсина проводили на 6 клинически здоровых свиньях породы «Крупная белая» в возрасте 8 недель, живой массой 14-17 кг, разделенных на 2 группы по 3 особи в каждой. Эксперимент одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ». Процедуры выполняли в соответствии с правовыми нормами, определяющими условия и методы проведения экспериментов на животных. Содержание животных соответствовало «Правилам

лабораторной практики (GLP)» и приказу Минздрава России от 01.04.2016 №193н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Кормление свиней проводили в соответствии с зоотехническими нормами. Результаты исследования корма на наличие микромицетов и микотоксинов были отрицательными. Качество воды соответствовало ГОСТ Р 51232-98 «Вода питьевая». Животных содержали в контролируемых условиях окружающей среды 15-18°C и относительной влажности воздуха 50-65%. Чистку вольеров осуществляли ежедневно.

Свиньям опытной группы скармливали корм, экспериментально загрязненный Т-2 токсином, животным контрольной группы задавали нативный доброкачественный комбикорм. Продолжительность опыта составила 45 суток (терминальные точки – 1, 15, 30 и 45 суток). В ходе эксперимента проводили оценку клинического состояния животных, потребления корма и воды, динамики живой массы, показателей крови, состояния внутренних органов и тканей. Оценка клинического состояния животных осуществляли по общепринятой схеме [18].

Забор крови проводили из яремной вены с соблюдением необходимых требований. Гематологические исследования включали определение концентрации эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов с помощью анализатора «MYTHIC 18 VET» (Orphee, Швейцария) и дифференциальный подсчет лейкоцитарной формулы. Анализ общего белка сыворотки крови проводили рефрактометрическим методом, белковых фракций – турбидиметрическим (нефелометрическим), содержание малонового диальдегида (продукта перекисного окисления липидов) – по качественной реакции с тиобарбитуровой кислотой [9; 19]. Активность ферментов, концентрацию продуктов белкового и липидного обменов, углеводов определяли на биохимическом анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology, США) [9; 19]. Количество Т-лимфоцитов выявляли методом спонтанного розеткообразования с гетерогенными эритроцитами (Е-РОК), В-лимфоцитов – методом ЕАС-розеток [9; 19]. Фагоцитарную способность нейтрофилов устанавливали по их способности поглощать и переваривать микробы, объектом фагоцитоза служила суточная культура *Staphylococcus aureus*, предоставленная отделением бактериологии ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ». Функциональную способность нейтрофилов устанавливали по фагоцитарной активности (проценту активных фагоцитирующих нейтрофилов), фагоцитарному индексу (среднему числу микробных тел, приходящихся на один сосчитанный нейтрофил), фагоцитарному числу (среднему количеству микробов в одном активном нейтрофиле) и фагоцитарной емкости, характеризующей общую фагоцитарную активность [9; 19]. Лизоцимную активность сыворотки крови выявляли нефелометрическим методом, основанным на способности фермента растворять мукополисахариды оболочки ряда бактерий. В качестве стандарта для определения титра лизоцима в испытуемом материале служила культура *Micrococcus luteus* (B-6003) (предоставлена

отделением бактериологии ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ») [9; 19].

На 45 сутки эксперимента проводили эвтаназию животных в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» Хельсинкской декларации с последующим вскрытием и макроскопической оценкой состояния внутренних органов.

Для гистологического исследования после вскрытия у животных отбирали пробы сердца, печени и почек, фиксировали их в нейтральном забуференном 10% растворе формалина. Обезжизвотание и уплотнение отобранных тканей осуществляли погружением в серию спиртов возрастающей крепости с последующей заливкой парафином. Из подготовленных блоков изготавливали гистологические срезы толщиной 8 мкм, окраску препаратов тканей проводили гематоксилин-эозином [9]. Микроскопическое исследование образцов осуществляли с помощью светооптического микроскопа Levenhuk 400T (Levenhuk, США) с использованием цифровой камеры Levenhuk M1000 PLUS (Levenhuk, США).

С помощью методов электронной микроскопии изучали ультраструктуру клетки паренхимы печени и коркового слоя почек. Подготовку материала проводили по общепринятой схеме. Образцы тканей фиксировали в растворе глутарового альдегида (2,5%) на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4) в течение 4 часов, после двукратной промывки тем же буфером проводили постфиксацию в растворе тетраоксида осмия (1%) в течение 2 часов. Затем после промывки фосфатным буфером ткани обезжизвотали в спиртах повышающейся концентрации, ацетоне и заключали в смесь эпоновых смол [9; 19]. Из полимеризованных блоков готовили ультрасрезы толщиной 70 нм, окрашивали уранилацетатом, ацетатом свинца, препараты анализировали с помощью электронного микроскопа JEM 100 CX-II («Jeol», Japan) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Съемку проводили на фототехническую пленку Agfa orthochromatic. Оцифровка негативов производилась на сканере Epson perfection 4990 foto с разрешением 600 dpi. Морфометрическая обработка микрофотографий производилась с помощью программ AxioVision Rel. 4.8 (Carl Zeiss) и ACDSee Pro v.6.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Excel 2010 (Microsoft Corporation, США) (описательная статистика) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Для среднegrupповых показателей рассчитывали ошибку среднего арифметического для малых выборок в соответствии с формулой В.2.17 рекомендаций по выражению неопределённости [20].

Для выявления межгрупповых различий использовали тест Манна-Уитни; для оценки согласованности внутригрупповых изменений вычисляли коэффициент конкордации Кендалла с ранговым дисперсионным анализом Фридмана;

критический уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное ВЭЖХ-МС/МС исследование синтезированного Т-2 токсина позволило зарегистрировать на его хроматограмме пик, совпадающий по времени удерживания ($t_r=9,2$ мин) с таковым для раствора аналитического образца (рис. 1, а). Проведенный анализ хроматограммы не выявил в составе синтезированного Т-2 токсина наличия посторонних примесей, не характерных для данного соединения, детектируемых в условиях ВЭЖХ.

Идентификацию Т-2 токсина проводили по масс-спектру ESI, регистрацию которого проводили в

режиме сканирования положительных ионов. Характерной особенностью ESI масс-спектра Т-2 токсина (рис. 1, б), позволяющей идентифицировать его с высокой степенью надежности, является наличие в масс-спектре интенсивных пиков, связанных с образованием его аддуктов с ионами аммония $[M+NH_4]^+$ ($m/z=484.2115$ Da) и Na^+ ($m/z=489.2095$ Da). В то же время пик иона-прекурсора $[M+H]^+$ ($m/z=467.2281$ Da) обладает низкой интенсивностью. Полученные результаты хорошо согласуются с имеющимися литературными данными [21-23].

По результатам проведенных количественных определений можно заключить, что содержание основного вещества в исследуемом препарате составляет $97,8 \pm 0,5\%$.

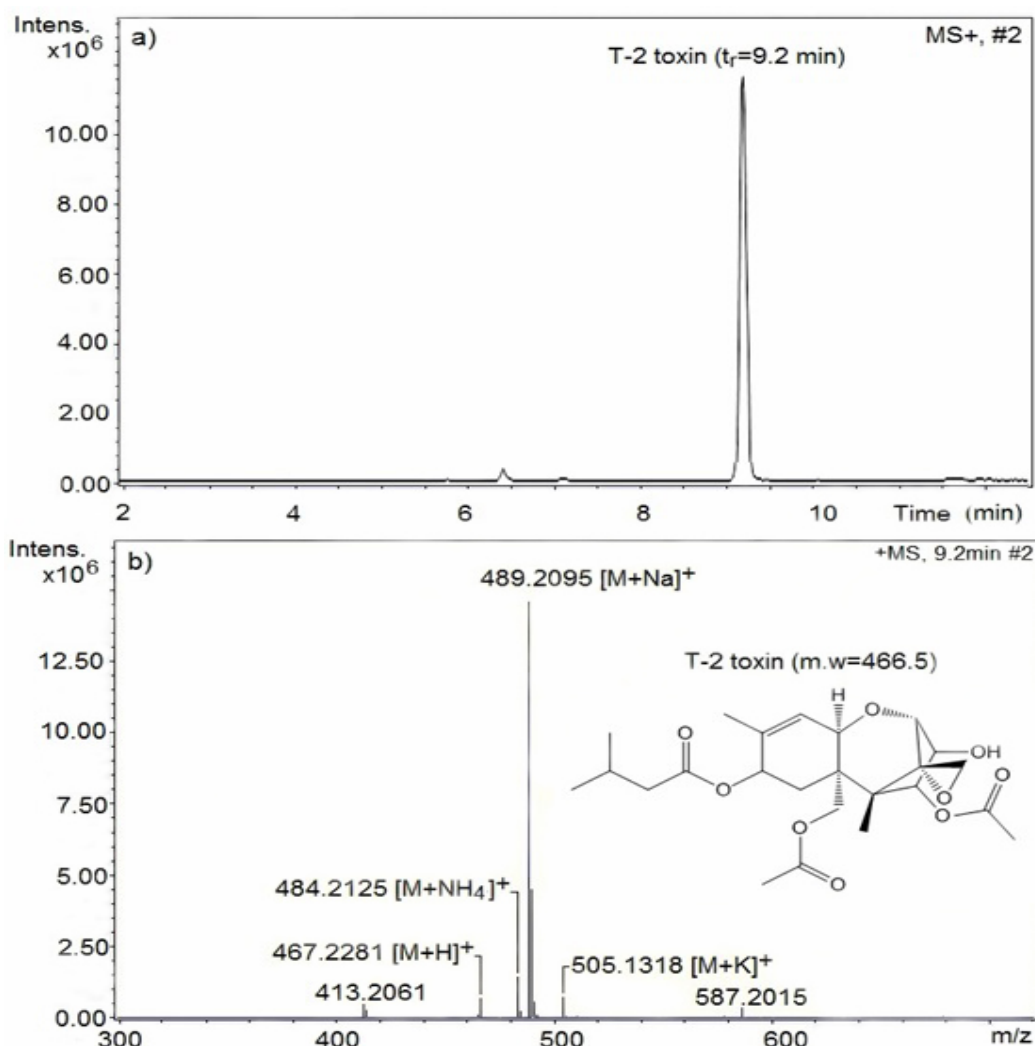


Рисунок 1. Результаты исследования синтезированного Т-2 токсина методом ВЭЖХ-МС/МС:

а) хроматограмма; б) ESI масс-спектр Т-2 токсина

Figure 1. The results of the study of synthesized T-2 toxin by HPLC-MS/MS: а) chromatogram;

б) ESI mass spectrum of T-2 toxin

Анализ клинико-гематологических показателей. Длительное потребление свиньями корма, содержащего Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг, являлось причиной снижения аппетита и активности, возникновения расстройств в функционировании

желудочно-кишечного тракта (диареи). Животные отставали в росте и развитии, так, на 15 сутки эксперимента прирост массы тела свиней на фоне микотоксикоза по сравнению с контрольной группой был меньше на 11,33%, на 30 сутки – на 29,60%, на 45

сутки опыта – на 30,58%. Потребляя токсин, свиньи ежедневно показывали на 30,41% меньший прирост в сравнении с контрольными животными (табл. 1). Однако при проведении теста Манна-Уитни

статистически значимых различий массы тела между группами опыта и контроля не обнаружено ни в одном из временных срезов; прирост массы за опыт и среднесуточный также различались не значимо.

Таблица 1. Изменение прироста массы тела свиней при различной продолжительности приема корма, контаминированного Т-2 токсином в дозе 200 мкг/кг и потреблявших доброкачественный корм

Table 1. Change in the body weight gain of pigs with different duration of intake of feed contaminated with T-2 toxin at a dose of 200 mkg/kg and consumed good-quality feed

Группа (n=3) Group (n=3)	Период исследования / Масса тела (кг) Study period / Body weight (kg)				W	Прирост массы Weight gain	
	1 сут 1 day	15 сут 15 days	30 сут 30 days	45 сут 45 days		За опыт For the experiment	Средне- суточный Average daily
Опыт Experiment	14,67±0,41	17,33±0,54	19,83±0,74	23,00±1,27	1,00*	8,33±0,89	0,19±0,02
Контроль Control	15,00±0,71	18,00±1,41	22,33±1,59	27,00±1,62	1,00*	12,00±1,54	0,27±0,03

Примечание: W – коэффициент конкордации Кендалла; * – $p < 0,05$

Note: W – is the Kendall concordance coefficient; * – $p < 0.05$

Клинические признаки, наблюдаемые в данном опыте у животных при потреблении с кормом Т-2 токсина, были аналогичны тем, которые отмечались у телят [24], коз [25], овец [26], птицы [27]. Сообщалось, что у свиней токсические эффекты Т-2 токсина проявляются в виде пищевой алейки с рвотой, диареей, лейкопенией, кровотечениями [11; 28], при хроническом воздействии также отмечали задержку роста, подавление набора веса, отказ от корма [29]. Плохая поедаемость корма и диарея, повлекшая за собой снижение абсорбционной способности стенкой кишечника, вероятно, приводили к низкой усвояемости питательных веществ, понижению интенсивности обменных процессов и, как следствие, снижению прироста массы тела.

Кровью выполняются очень важные и многообразные функции в организме, изменение ее состава служит диагностическим признаком развития патологических процессов в органах и системах [9]. Результаты гематологических исследований материала от свиней, потреблявших корм, контаминированный Т-2 токсином, показали понижение по сравнению с контрольными значениями количества эритроцитов на 15, 30 и 45 сутки эксперимента, соответственно, на 3,56; 10,38 и 17,08%, гемоглобина – на 4,66; 6,56 и 10,76%, лейкоцитов – на 7,79; 17,55 и 19,94% (табл. 2). Динамика исследуемых показателей может свидетельствовать о подавлении под воздействием Т-2 токсина эритро- и лейкопоэза, ингибировании синтеза белка. Такое же заключение было сделано и по результатам проведения опытов на крысах, мышах, морских свинках, кроликах, норках кошках и козах [28-31].

Лейкограмма крови животных опытной группы в сравнении с контрольной характеризовалась понижением уровня эозинофилов на 15, 30 и 45 сутки исследования, соответственно, на 17,00; 19,82 и 14,53%, палочкоядерных нейтрофилов – 5,77; 30,16 и 7,07%, сегментоядерных нейтрофилов – 30,40; 46,32 и

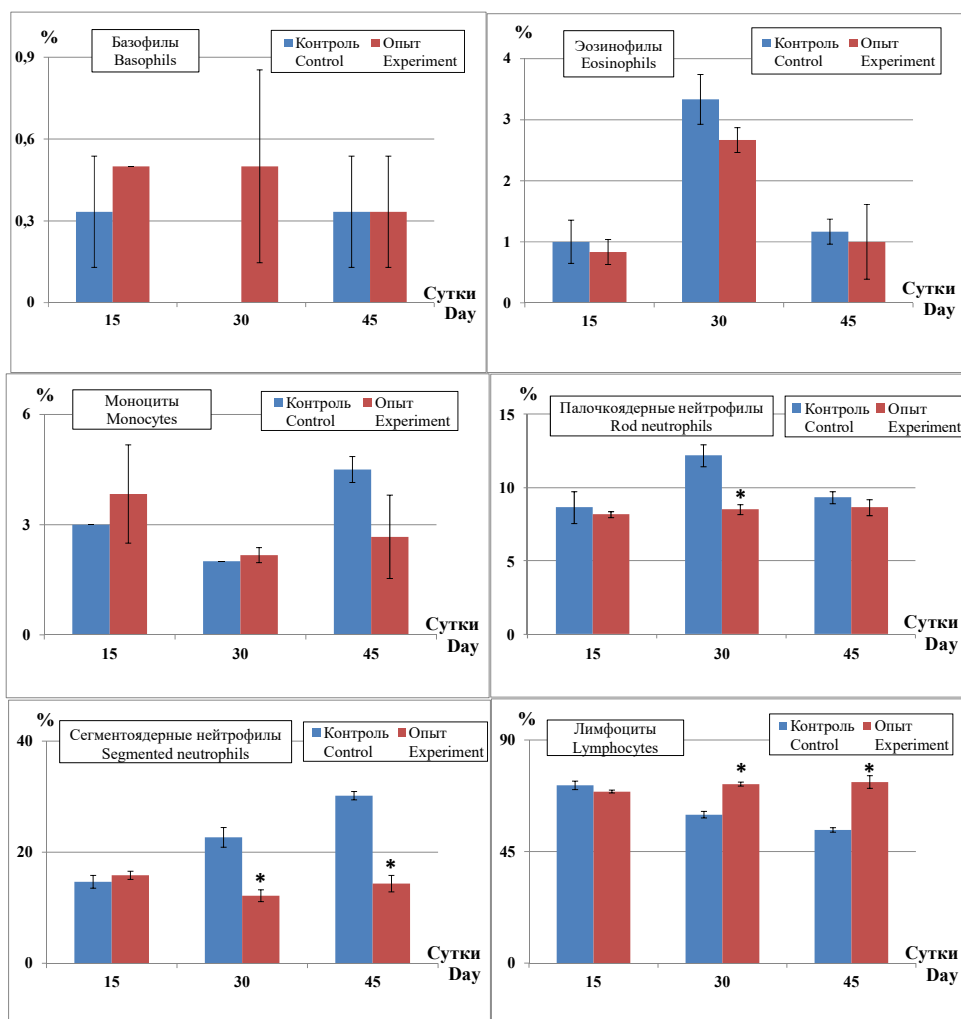
53,77%, моноцитов – на 30 сутки на 45,75%, 45 сутки – 40,67%. Относительное количество лимфоцитов на фоне Т-2 токсикоза имело тенденцию к увеличению, и превысило контрольное значение на 30 сутки на 20,63%, 45 сутки – на 36,02% (рис. 2). Изменения соотношения групп лейкоцитов, а именно эозино-, моноцито-, нейтропении и лимфоцитоз могут служить признаком снижения резистентности и микрофагоцитарной функции организма вследствие истощения гранулопоэза [9].

Сообщается, что клетки-предшественники лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов и эритроцитов высокочувствительны к Т-2 токсину [32].

О наличии негативного воздействия Т-2 токсина на организм, функциональное состояние органов и систем, а также степени патологического процесса на этом фоне свидетельствуют результаты исследования сыворотки крови [9], которые у свиней, подвергнутых воздействию токсина при поступлении *per os* с кормом, имели существенные различия с контрольными значениями (табл. 3). Так, у животных опытной группы содержание общего белка на 15, 30 и 45 сутки опыта было ниже контроля, соответственно, на 9,18; 9,81 и 14,13%, альбуминовой фракции – на 16,75; 23,17 и 19,49%, α -глобулинов – 11,19; 6,46 и 17,34%. Концентрация β - и γ -глобулинов характеризовалась превышением значений контрольной группы. Динамика анализируемых показателей может свидетельствовать о снижении усвояемости протеина корма, нарушении белковосинтезирующей функции печени. Развитие гипоальбуминемии указывало на дефицит аминокислот, изменение коллоидно-осмотического давления крови, почечную недостаточность и нарушение метаболизма, так как альбумины участвуют в транспорте жирных кислот, витаминов, гормонов, билирубина, кальция и магния. Повышение содержания глобулинов служило признаком развития патологических состояний, связанных с воспалительными процессами [9].

Таблица 2. Гематологические показатели свиней, потреблявших с кормом Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг и потреблявших доброкачественный корм (n=3)**Table 2.** Hematological parameters of pigs which consumed T-2 toxin at a dose of 200 mkg/kg with feed and which consumed good-quality feed (n=3)

Показатель Index	Период исследования / Study period				W
	1 сут / 1 day	15 сут / 15 days	30 сут / 30 days	45 сут / 45 days	
Опыт / Experiment					
Эритроциты, ×10 ¹² /л Erythrocytes, ×10 ¹² /L	6,15±0,12	5,96±0,12	5,61±0,11*	5,29±0,11*	1,00**
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leukocytes, ×10 ⁹ /L	15,60±0,28	14,67±0,29*	15,03±0,11*	14,17±0,32*	1,00**
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	106,33±3,56	102,33±3,56	99,67±3,89	96,67±4,32*	1,00**
Контроль / Control					
Эритроциты, ×10 ¹² /л Erythrocytes, ×10 ¹² /L	6,13±0,08	6,18±0,05	6,26±0,03	6,38±0,03	0,98**
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л Leukocytes, ×10 ⁹ /L	15,63±0,51	15,91±0,69	18,23±1,27	17,70±1,07	0,91**
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	105,67±2,48	107,33±2,86	106,67±1,08	108,33±1,08	0,27

Примечание: W – коэффициент конкордации Кендалла; * – $p < 0,05$ (тест Манна-Уитни);** – $p < 0,05$ (ранговый дисперсионный анализ Фридмана)Note: W – is the Kendall concordance coefficient; * – $p < 0.05$ (Mann-Whitney test); ** – $p < 0.05$ (Friedman rank analysis of variance)**Рисунок 2.** Лейкограмма крови свиней контрольной и опытной групп на 15, 30 и 45 сутки опыта (n=3), %; * – отличие от контрольной группы на уровне $p = 0.05$ (тест Манна–Уитни)**Figure 2.** Blood leukogram of pigs of the control and experimental groups on the 15th, 30th and 45th days of the experiment (n=3), %; * – difference from the control group at the level of $p = 0.05$ (Mann-Whitney test)

Активность гепатобилиарных ферментов аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ) у свиней, затравленных токсином, превысила контрольные величины на 15 сутки на 76,74 и 5,84%, коэффициент Де Ритиса (KDR) составил 0,76. На 30 сутки эксперимента активность ферментов была выше на 32,47 и 11,19% (KDR = 1,11), на 45 сутки – 5,78 и 44,35% (KDR = 1,76), соответственно. Изменение их концентрации может указывать на повреждение мембран гепатоцитов и нарушение обменных процессов на уровне аминокислот под воздействием токсина. При этом динамика АЛТ имела тенденцию к резкому подъему и последующему снижению, что объясняется нахождением фермента преимущественно в цитозоле клеток и массовым его высвобождением при повреждении гепатоцитов. Динамика АСТ с постепенным повышением уровня к концу опыта может быть свидетельством нарушения обмена аминокислот и считается также специфичной для патологии печени и сердца [9].

На развитие патологии печени, нарушение обмена кальция и фосфора, застой желчи у свиней, затравленных микотоксином, указывали результаты анализа щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина, которые в исследуемые сроки превысили контрольные значения, соответственно, на 13,27; 27,07; 29,00% и 11,31; 23,92; 44,15%. Повышение концентрации мочевины (на 21,19; 19,60; 18,39%) могло происходить в результате нарушения ее синтеза печенью и выделения почками. Увеличение

активности щелочной фосфатазы, как фермента, преимущественно содержащегося в слизистой оболочке кишечника, костной ткани, клетках печени и почечных канальцев, указывало на поражение этих органов и нарушение фосфорно-кальциевого обмена, что в совокупности с анализом протеинограммы дает основания предполагать развитие нефротического симптомокомплекса [9]. Появление в крови билирубина является физиологическим состоянием организма, вследствие того, что он образуется при распаде эритроцитов [9]. Установленное в опыте накопление избыточного количества билирубина могло быть связано с поражением паренхимы печени, нарушением функции гепатоцитов.

Снижение содержания глюкозы, которое было отмечено на 30 сутки на 13,63%, к 45 суткам – на 22,49% в сравнении с контролем, повышение уровня амилазы и холестерина на 15, 30 и 45 сутки, соответственно, на 6,16; 20,20; 36,31% и 11,02; 16,59; 26,09% могли быть признаком дисфункции печени и поджелудочной железы. Понижение уровня глюкозы связывали с повреждением гепатоцитов, понижением образования из гликогена и других источников, всасывания из кишечного тракта и повышением потребности в ней тканей [9]. Повышение концентрации амилазы, являющейся ферментом, катализирующим гидролитическое расщепление гликогена и крахмала, объяснимо замедлением ее элиминации [9].

Таблица 3. Биохимические показатели сыворотки крови свиней, потреблявших с кормом Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг и потреблявших доброкачественный корм (n=3)

Table 3. Biochemical parameters of blood serum of pigs which consumed T-2 toxin at a dose of 200 mkg/kg with feed and which consumed good-quality feed (n=3)

Показатель Index	Период исследования / Study period				W
	1 сут / 1 day	15 сут / 15 days	30 сут / 30 days	45 сут / 45 days	
Опыт / Experiment					
Общий белок, г/л Total protein, g/L	60,10±0,85	61,52±1,23	59,40±0,85*	59,10±0,85*	0,98**
Альбумины, г/л Albumins, g/L	27,16±1,36	24,89±1,74*	22,98±1,17*	25,70±1,20*	1,00**
α-глобулины, г/л α-globulins, g/L	9,98±0,41	11,24±0,41	9,70±0,27*	9,16±0,40*	0,91**
β-глобулины, г/л β-globulins, g/L	10,58±0,48	12,35±0,72*	13,33±0,76*	10,84±1,32	0,91**
γ-глобулины, г/л γ-globulins, g/L	12,38±1,56	13,03±1,45	13,38±1,44	13,39±2,22	0,73
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	10,61±0,84	20,82±1,65*	15,38±1,22*	12,62±1,00	1,00**
АСТ, Ед/л / AST, U/L	13,50±1,57	15,77±1,86	17,00±1,97	22,23±2,61*	1,00**
ЩФ, Ед/л / ALP, U/L	186,40±8,24	219,97±9,75*	248,00±10,79*	255,12±11,20*	1,00**
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin total, μmol/L	2,61±0,07	3,74±0,11*	4,30±0,13*	4,93±0,15*	1,00**
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	4,23±0,15	5,49±0,19*	5,92±0,20*	6,78±0,09*	1,00**
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	2,43±0,16	2,62±0,18	2,67±0,18	2,90±0,19*	1,00**
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	42,30±3,18	45,27±3,41	46,07±3,47	47,50±3,55	1,00**
Амилаза, Ед/л Amylase, U/L	61,43±2,92	70,65±3,36	80,46±3,85*	92,12±4,40*	1,00**
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4,53±0,56	4,29±0,53	3,93±0,49	3,86±0,48	1,00**

Контроль / Control					
Общий белок, г/л Total protein, g/L	60,27±0,59	63,29±0,96	62,50±0,74	63,90±0,95	0,78
Альбумины, г/л Albumins, g/L	26,77±0,96	28,85±1,05	28,43±0,11	29,34±1,02	0,73
α-глобулины, г/л α-globulins, g/L	9,91±0,67	11,25±0,40	11,15±0,68	12,21±0,69	0,64
β-глобулины, г/л β-globulins, g/L	11,10±0,50	10,71±0,30	10,42±0,55	9,85±0,48	0,91**
γ-глобулины, г/л γ-globulins, g/L	12,48±0,91	12,48±0,62	12,56±0,75	12,49±0,33	0,02
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	10,37±0,64	11,78±0,73	11,61±0,72	11,93±0,74	1,00**
АСТ, Ед/л / AST, U/L	13,53±1,33	14,90±1,47	15,29±1,50	15,40±1,47	1,00**
ЩФ, Ед/л / ALP, U/L	189,47±6,12	194,20±6,23	195,17±6,31	197,77±9,16	0,73
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin total, μmol/L	2,55±0,08	3,36±0,11	3,47±0,12	3,42±0,11	1,00**
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	4,31±0,08	4,53±0,08	4,95±0,09	5,60±0,11	1,00**
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	2,37±0,15	2,36±0,15	2,29±0,15	2,30±0,15	0,98**
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	41,20±1,59	42,93±1,76	44,17±1,71	43,65±1,70	1,00**
Амилаза, Ед/л Amylase, U/L	62,00±2,19	66,55±2,16	66,94±2,37	67,58±2,39	0,98**
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4,22±0,44	4,18±0,43	4,55±0,47	4,98±0,52	1,00**

Примечание: W – коэффициент конкордации Кендалла; * – отличия от контрольной группы на уровне $p < 0,05$

(тест Манна-Уитни); ** – $p < 0,05$ (ранговый дисперсионный анализ Фридмана)

Note: W – is the Kendall concordance coefficient; * – differences from the control group at the level of $p < 0.05$

(Mann-Whitney test); ** – $p < 0.05$ (Friedman rank analysis of variance)

Нарушение метаболических путей характерно для воздействия на организм Т-2 токсина [28]. На фоне токсикоза происходило заметное снижение уровня общего белка, глюкозы, повышение лактатдегидрогеназы [27; 33; 34]. Способность токсина к ингибированию синтеза белков и ДНК связывают с наличием в его структуре тиоловой группы [14], связыванием и инактивированием активности пептидилтрансферазы [8].

О тяжести и выраженности патологических процессов, протекающих в организме, также можно судить по интенсивности реакции перекисного окисления липидов, ее активацию рассматривают как один из возможных начальных патогенетических механизмов повреждения клеток жизненно важных органов, в том числе под воздействием микотоксинов [9; 35]. Содержание продуктов перекисного окисления липидов, которое проводили по индикации малонового диальдегида (МДА), в крови у свиней, потреблявших контаминированный Т-2 токсином корм, имели достоверные отличия от значений контрольных животных (рис. 3). Концентрация МДА в гемолизате эритроцитов в исследуемые сроки превысила контроль на 55,07; 70,59 и 64,18%, а в плазме крови – на 31,65; 68,67 и 40,08%. Проявление антиоксидантной реакции и образование свободных радикалов установлено также по повышенному содержанию дисульфида глутатиона и 3-гидроксипропаноата при интоксикации Т-2 токсином [28]. Повышение концентрации продуктов перекисного окисления под воздействием Т-2 токсина

у различных видов животных отмечали и в таких органах как почки, печень, селезенка, тимус, костный мозг [25; 36-39]. При этом окислительный стресс представляет собой результат снижения продукции антиоксидантов в клетках и образования большого количества активных форм кислорода, оказывающих негативное воздействие за счет окисления жизненно важных макромолекул, таких как липиды, нуклеиновые кислоты, белки [40; 41]. Этим объясняются обнаруживаемые серьезные гистологические изменения в тканях организма при Т-2 токсикозе [25]. Кроме того, на фоне воздействия Т-2 токсина установлена прямая связь между окислительным стрессом и генными маркерами стресса (HSP), генами индукторов апоптоза (каспаза-3) и цитокинами, что указывает на роль в патогенезе Т-2 токсикоза наряду с окислительным также и апоптотического и воспалительного механизмов [25; 42].

При потреблении животными корма, содержащего Т-2 токсин, имели место и изменения, затрагивающие иммунную систему, отдельные звенья клеточного и гуморального иммунитета, приводя к снижению адаптивности и развитию иммуно-депрессивного состояния [9]. Отмечали понижение фагоцитарной активности нейтрофилов (ФА) на 15; 30; 45 сутки исследования в сравнении с контролем, соответственно, на 8,93; 19,10; 26,26%, фагоцитарного индекса (ФИ) – на 11,36; 20,19; 29,81%, фагоцитарной емкости (ФЕ) – на 35,82; 60,96; 67,94% (рис. 4). Значения показателей функциональных

характеристик коррелировали с результатами подсчета лейкограммы (рис. 2). Активность лизоцима сыворотки крови была ниже контрольных значений

на 9,84; 10,37; 15,78%. Содержание Т-лимфоцитов на 30 и 45 сутки было меньше на 13,33 и 12,83%, В-лимфоцитов – на 13,95 и 11,25% (табл. 4).

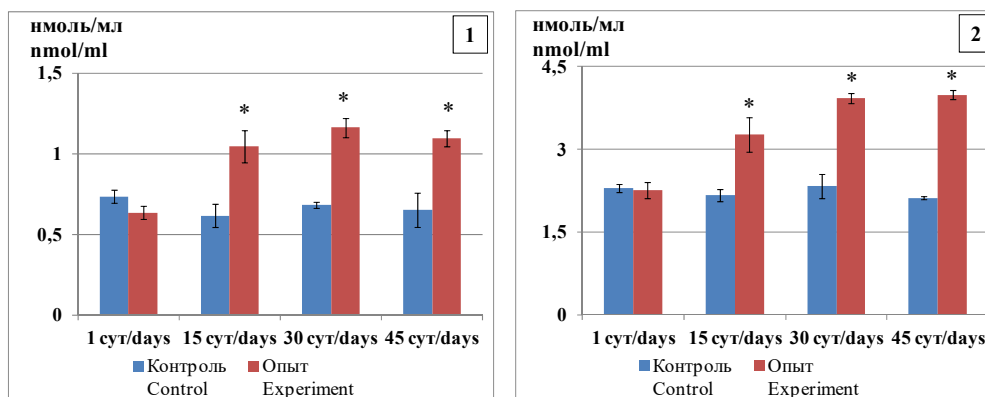


Рисунок 3. Концентрация малонового диальдегида в крови свиней, потреблявших с кормом Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг и потреблявших доброкачественный корм: 1 – в эритроцитах, 2 – в плазме крови (n=3); * – отличие от контрольной группы на уровне $p = 0.05$ (тест Манна–Уитни)

Figure 3. The concentration of malondialdehyde in the blood of pigs who consumed T-2 toxin at a dose of 200 mcg/kg and consumed benign feed: 1 – in erythrocytes, 2 – in blood plasma (n=3);

* – difference from the control group at the level of $p = 0.05$ (Mann–Whitney test)

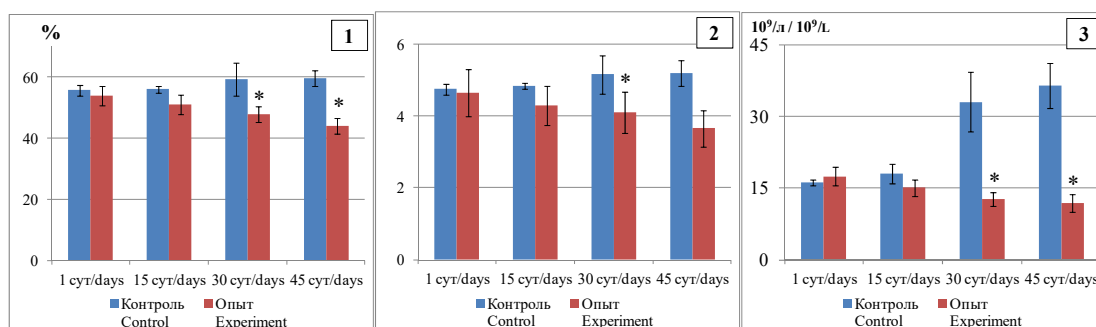


Рисунок 4. Фагоцитарная активность нейтрофилов в крови свиней, потреблявших с кормом Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг и потреблявших доброкачественный корм: 1 – ФА, %; 2 – ФИ; 3 – ФЕ, $\times 10^9/\text{л}$ (n=3); * – отличие от контрольной группы на уровне $p = 0.05$ (тест Манна–Уитни)

Figure 4. Phagocytic activity of neutrophils in the blood of pigs who consumed T-2 toxin at a dose of 200 mcg/kg and consumed benign feed: 1 – Phagocytic Activity (PA), %; 2 – Phagocytic Index (PI); 3 – Phagocytic Capacity (PC), $\times 10^9/\text{L}$ (n=3); * – difference from the control group at the level of $p = 0.05$ (Mann–Whitney test)

Полученные данные свидетельствуют о комбинированном нарушении функции Т- и В- систем иммунитета под воздействием Т-2 токсина. Патогенез поражения иммунной системы может быть связан с нарушением созревания и дифференцировки клеток-предшественников, регуляции функции иммунокомпетентных клеток [9].

Лейкопения, истощение клеток лимфоидных органов, снижение уровня лимфоцитов, их пролиферации, выработки антител, иммуноглобулинов, цитокинов и функции врожденного иммунитета отмечали и в других работах [11; 28; 43]. При Т-2 токсикозе частым является снижение активности большинства лизосомальных ферментов. Длительное воздействие низких доз Т-2 токсина может влиять на Т-клетки памяти и оказывать неблагоприятное воздействие на гуморальный ответ, опосредованный В-лимфоцитами, и вторичный иммунный ответ у свиней [13; 14]. Воздействие Т-2

токсина на иммунные клетки, такие как моноциты, макрофаги и лимфоциты, связывали с экспрессией противовоспалительных генов, хемокинов и цитокинов [25; 44]. При этом генерация воспалительных цитокинов имеет прямую связь с инфильтрацией лимфоцитов и макрофагов в стенку кишечника и отмеченной в опыте воспалительной реакцией [25; 45]. Такие сосудистые реакции могли служить причиной анорексии, снижения привесов, иммуносупрессии и повреждения тканей [25]. Иммуноотоксичность Т-2 токсина определяется способностью воздействовать на систему иммунитета путем инициации перекисного окисления липидов мембран клеток, в частности, вследствие инактивации антиоксидантных ферментов и витаминов [9]. При этом было отмечено, что широкий иммуносупрессивный эффект микотоксинов может снизить сопротивляемость организма к инфекционным заболеваниям и эффективность вакцинаций [14; 46].

Таблица 4. Активность нейтрофилов и содержание Т- и В-лимфоцитов в крови свиней, потреблявших с кормом Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг, n=3, и потреблявших доброкачественный корм (n=3)**Table 4.** Neutrophil activity and the content of T- and B-lymphocytes in the blood of pigs which consumed T-2 toxin at a dose of 200 mkg/kg, n=3, and which consumed benign feed (n=3)

Показатель Index	Период исследования / Study period				W
	1 сут / 1 day	15 сут / 15 days	30 сут / 30 days	45 сут / 45 days	
Опыт / Experience					
ФА, % / Phagocytic activity, %	54,00±3,24	51,00±3,24	48,00±2,55*	44,00±2,55*	1**
ФЧ / Phagocytic number	8,55±0,71	8,37±0,56	8,51±0,77	8,30±0,75	0,64
ЛАСК, %					
Lysozyme Activity of Blood Serum, %	26,57±0,43	24,37±0,43*	24,03±0,76*	22,87±1,97*	0,64
Т-лимфоциты, %					
T-lymphocytes, %	53,00±1,41	51,67±1,08	47,67±1,08*	45,33±1,08*	1**
В-лимфоциты, %					
B-lymphocytes, %	27,67±1,08	26,33±1,47	24,67±1,08*	22,67±1,08*	1**
Контроль / Control					
ФА, % / Phagocytic activity, %	55,67±1,78	56,00±1,22	59,33±5,35	59,67±2,68	0,53
ФЧ / Phagocytic number	8,48±0,09	8,65±0,28	8,67±0,11	8,70±0,22	0,11
ЛАСК, %					
Lysozyme Activity of Blood Serum, %	26,27±0,43	27,03±0,22	26,80±0,60	27,13±0,68	0,78
Т-лимфоциты, %					
T-lymphocytes, %	53,67±2,86	51,67±2,27	55,00±2,83	52,00±1,87	0,50
В-лимфоциты, %					
B-lymphocytes, %	27,67±1,47	26,00±1,87	28,67±0,41	26,67±0,41	0,48

Примечание: W – коэффициент конкордации Кендалла; * – отличия от контрольной группы на уровне $p < 0,05$ (тест Манна-Уитни); ** – $p < 0,05$ (ранговый дисперсионный анализ Фридмана)

Note: W – is the Kendall concordance coefficient; * – differences from the control group at the level of $p < 0.05$ (Mann-Whitney test); ** – $p < 0.05$ (Friedman rank analysis of variance)

Патологоанатомические исследования

Патологоанатомическая картина вскрытия подвергнутых эвтаназии свиней (рис. 5) при интоксикации Т-2 токсином отражает инъекцию сосудов брыжейки и кишечника, серозное геморрагическое воспаление слизистой оболочки

кишечника, дистрофию печени, почек с размытостью границы между корковым и мозговым веществом, отечность головного мозга, кровенаполненность сосудов. Легкие, сердце, селезенка не имели видимых патологических изменений.



Рисунок 5. Патологоанатомическая картина вскрытия свиней: потреблявших с кормом Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг в течение 45 суток (1); и потреблявших доброкачественный корм (2)

Figure 5. Pathoanatomical picture of the autopsy of pigs: those which consumed T-2 toxin at a dose of 200 mkg/kg for 45 days (1); and those which consumed good-quality feed (2)

Перечисленные патологические изменения при пероральном поступлении токсина Т-2 отмечают и другие исследователи, в некоторых работах сообщается о дозозависимом провоцировании токсином возникновения некроза и изъязвлений пищеварительного тракта, дистрофии сердца, почек, головного мозга, периферических ганглиев

вегетативной нервной системы, геморрагического диатеза, повреждении кровеносных сосудов [13; 28]. Возможной причиной провоцирования токсином геморрагического синдрома может служить нарушение проницаемости мембран тромбоцитов и подавление реакции их агрегации.

Результаты гистологического исследования

Реакция тканей организма свиней на Т-2 токсин, содержащийся в корме в количестве 200 мкг/кг, характеризуется наличием дистрофических и сосудистых изменений. Отмечаются дистрофические

изменения гепатоцитов (рис. 6.1), дистрофия эпителия извитых канальцев почек с очаговыми некробиозами и десквамацией (рис. 6.2), внутриклеточный и периваскулярный отёк в сердце (рис. 6.3).

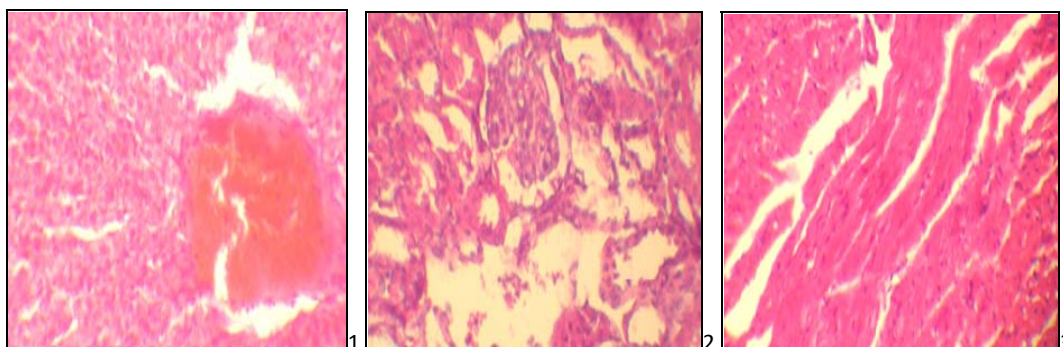


Рисунок 6. Гистологические препараты органов свиней, потреблявших с кормом Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг в течение 45 суток: 1 – печени, 2 – почки, 3 – миокарда; окраска гематоксилином Эрлиха, эозином водным, объектив 20х

Figure 6. Histological preparations of pig organs which consumed T-2 toxin with feed at a dose of 200 mkg/kg for 45 days: 1 – liver, 2 – kidney, 3 – myocardium; staining with hematoxylin Ehrlich, eosin aqueous, lens 20х

При пероральном поступлении Т-2 токсина в разных дозах у различных видов животных в желудочно-кишечном тракте разные авторы отмечали гиперплазию эпителия, инфильтрацию лимфоцитов и сосудистые нарушения, прогрессирующие до тяжелого некроза [25; 47]. У свиней регистрировали также кровоизлияния, реакцию лимфатических узлов, увеличение количества эндотелиальных лимфоцитов и плазматических клеток эпителия, снижение количества бокаловидных клеток и недоразвитость гликокаликса [47; 48]. При этом патогенез поражения кишечника у животных был сходен, некротическим изменениям под воздействием Т-2 токсина подвергались в большей степени эпителий крипт и пейеровы бляшки, поскольку эта область состоит из активно делящихся клеток [25; 28]. Значительные изменения обнаруживали и в лимфоидных органах [25; 49]. Дегенеративные изменения эпителия извитых канальцев почек, отмеченные в опыте, были обнаружены и другими исследователями [25]. Помимо наблюдаемых нами в печени дегенеративных процессов токсин вызывал некроз гепатоцитов, гиперплазию, утолщение и пролиферацию перипротоковой ткани, фиброз желчных протоков [25; 50]. Также для Т-2 токсикоза были свойственны сосудистые реакции в головном мозге, дегенерация нейронов и кортикальных клеток, сателлитоз. Патологические изменения органов могли быть связаны с последствиями оксидантного стресса, метаболических изменений, трансформации и выведения токсина [25; 51].

Результаты электронно-микроскопического исследования

На ультратонких срезах в гепатоцитах опытной группы свиней (рис. 7.1) изменения зарегистрированы в ядерном аппарате – перераспределение хроматина, уменьшение содержания гликогена и цистерн гРЭПР.

Митохондрии имеют небольшое количество крист и плотный хлопьевидный матрикс, что характеризует нарушение энергетического баланса клеток.

В почках свиней, потреблявших с кормом Т-2 токсин, ультраструктурные изменения в большей степени обнаружены в клетках проксимальных канальцев и подоцитах коркового слоя. Митохондрии ряда клеток проксимальных канальцев располагаются между складками базальной клеточной мембраны и имеют набухшие кристы и плотный матрикс (рис. 7.2). На концевых межклеточных участках складок находятся прозрачные полости, в плотной цитоплазме – мелкие вакуоли. Ядра характеризуются извилистым контуром, увеличенным перинуклеарным пространством, но конденсация хроматина остается в пределах нормы. В других эпителиоцитах отмечаются признаки необратимой патологии: набухшие митохондрии без крист и с хлопьевидным или прозрачным матриксом, встречаются пероксисомы, цитоплазма сильно вакуолизирована. Ядра таких клеток имеют фрагментированный хроматин. Некоторые клетки теряют межклеточные контакты, что приводит к десквамации.

Для подоцитов коркового слоя почек (рис. 7.3) характерно изменение формы малых цитоподий и их слияние, что приводит к нарушению структуры фильтрационного барьера гламерулы, ядра клеток округлой формы, в перинуклеарном пространстве патологий не обнаружено.

В опытах на козах при воздействии Т-2 токсина в клетках печени, почек и кишечника отмечали патологии митохондрий, нечеткость ядерной мембраны с потерей крипт и внутреннего матрикса, гиперплазию и дилатацию эндоплазматического ретикулума, конденсацию гетерохроматина, в головном мозге – дегенерацию нейронов [25]. Механизм действия трихотеценов включает взаимодействие токсина с субклеточными

структурами, что приводит к нарушению морфологии митохондрий, эндоплазматического ретикулума и других мембран [13; 25].

Отмеченные ультраструктурные изменения позволяют говорить о способности Т-2 токсина вызывать цитотоксические эффекты [25; 52; 53].

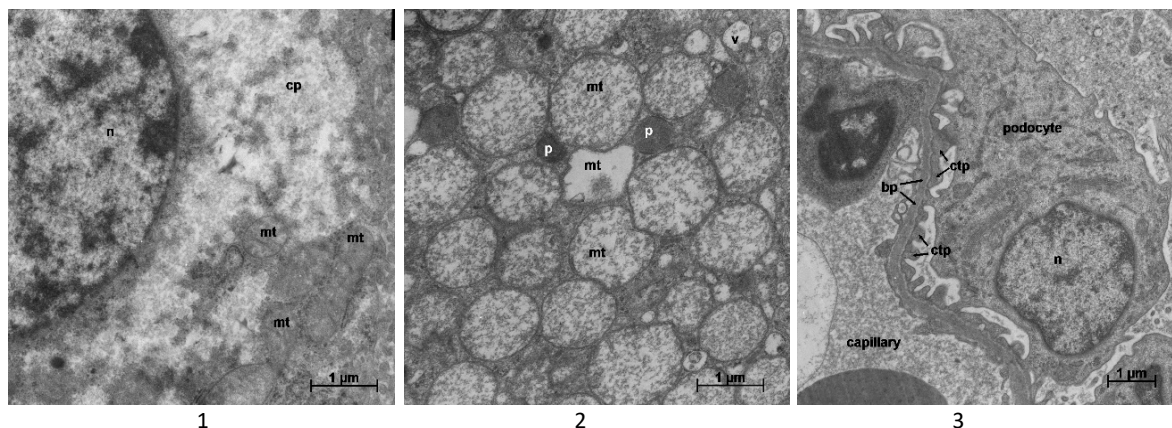


Рисунок 7. Ультраструктура клеток органов свиней, потреблявших с кормом Т-2 токсин в дозе 200 мкг/кг в течение 45 суток: 1 – участок гепатоцита; 2 – фрагмент проксимального канальца почки; 3 – подоцит почечного клубочка.

Условные обозначения: *n* – ядро, *cp* – цитоплазма, *mt* – митохондрия, *cpt* – цитоподии подоцита, *bp* – базальная пластинка, *v* – вакуоль, *p* – пероксисома

Figure 7. Ultrastructure of organ cells of pigs which consumed T-2 toxin at a dose of 200 mg/kg with feed for 45 days: 1 – a section of the hepatocyte; 2 – a fragment of the proximal tubule of the kidney; 3 – a podocyte of the renal glomerulus.

Symbols: *n* – nucleus, *cp* – cytoplasm, *mt* – mitochondria, *cpt* – cytopodia of the podocyte, *bp* – basal plate, *v* – vacuole, *p* – peroxisome

Анализ патоморфологических изменений органов поросят, выявивший наличие дегенеративно-дистрофических процессов на макро- и микроскопическом уровнях, подтвердил выводы о полнотропности яда. Под воздействием Т-2 токсина происходят гемодинамические нарушения (набухание стенок сосудов в сердце, развитие периваскулярных отеков) и дистрофические изменения гепатоцитов, эпителия извитых канальцев почек с очаговыми некробиозами и десквамацией. Нарушаются структуры митохондрий, происходит деструкция мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, уменьшение числа рибосом, изменение формы и слияние цитоподий подоцитов почек [9].

ВЫВОДЫ

Потребление свиньями корма, экспериментально загрязненного Т-2 токсином в дозе 200 мкг/кг, сопровождалось нарушениями у животных обменных процессов, функций органов и систем, проявляющихся снижением интенсивности роста, изменениями картины крови, активности ферментных систем, индуцированием окислительного стресса, иммуносупрессивными и воспалительными реакциями, патоморфологическими нарушениями. Таким образом, пероральное поступление Т-2 токсина даже в малых концентрациях оказывает негативное воздействие на организм, проявляющееся комплексно.

БЛАГОДАРНОСТЬ

1. Часть работы выполнена в рамках реализации гранта МК-1582.2020.11 (соглашение № 075-15-2020-225 от 27.04.2020), с привлечением оборудования,

приобретенного при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации.

2. Авторы выражают благодарность за помощь в выполнении отдельных этапов работы к.б.н. Вафину И.Ф., к.б.н. Осянину К.А., к.м.н. Губеевой Е.Г., научному коллективу под руководством д.в.н. Семенова Э.И.

ACKNOWLEDGMENT

1. Part of the work was carried out as part of the implementation of grant МК-1582.2020.11 (Agreement No. 075-15-2020-225 dated 04/27/20), with the involvement of equipment purchased with the support of the Presidential Grants Council of the Russian Federation for state support of young Russian scientists and state support of leading scientific schools of the Russian Federation.

2. The authors express their gratitude for the help in carrying out certain stages of the work to Dr I.F. Vafin, Dr K.A. Osyenin and Dr E.G. Gubeeva, the scientific team under the leadership of Dr E.I. Semenov.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bryden W.L. Mycotoxin contamination of the feed supply chain: implications for animal productivity and feed security // *Animal Feed Sci Technol.* 2012. V. 173. P. 134-158. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2011.12.014
2. Idiyatov I.I., Tremasova A.M., Tremasov Y.M., Valiullin L.R., Kalinitchenko V.P., Rud V.Y., Semenov A.M. Screening of endophytic bacteria exhibiting antagonistic activity against *Fusarium sporotrichioides* micromycete // *IOP Conference Series Earth and Environmental Science.* 2021. V. 663(1).

Article number: 012047. DOI: 10.1088/1755-1315/663/1/012047.

3. Gruber-Dorninger C., Jenkins T., Schatzmayr G. Global mycotoxin occurrence in feed: a ten-year survey // *Toxins*. 2019. V. 11(7). 375 p. DOI: 10.3390/toxins11070375
4. Kalantari H., Moosavi M. Review on T-2 toxin // *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2010. V. 5(1). P. 26-38.
https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Jundishapur+J+Nat+Pharm+Prod.&title=Review+on+T-2+Toxin.&author=H+Kalantari&author=M+Moosavi&volume=5&issue=1&publication_year=2010&pages=26-38& (дата обращения: 17.10.2021)
5. Khabirova S.R., Idiyatov I.I., Shuralev E.A., Tremasova A.M. Metabolite-associated enzymatic properties of microorganisms with an antagonistic effect on *Aspergillus* and *Fusarium* fungi, pathogenic for crops and farm animals // *IOP Conference Series Earth and Environmental Science*. 2021. V. 723. Article number: 022022. DOI: 10.1088/1755-1315/723/2/022022
6. Alassane-Kpembi I., Puel O., Oswald I.P. Toxicological interactions between the mycotoxins deoxynivalenol, nivalenol and their acetylated derivatives in intestinal epithelial cells // *Archives of Toxicology*. 2015. V. 89(8). P. 1337-1346. DOI: 10.1007/s00204-014-1309-4
7. Bryden W.L. Mycotoxins and mycotoxicoses: significance, occurrence and mitigation in the food chain. In: Ballantyne B., Marrs T., Syversen T. // *General and Applied Toxicology*. 2009. 3rd ed. Chichester, UK: John Wiley and Sons Ltd. P. 3529-3553.
8. Afsah-Hejri L., Jinap S., Hajeb P., Radu S., Shakibazadeh S.H. A review on mycotoxins in food and feed: Malaysia case study // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2013. V. 12(6). P. 629-651. DOI: 10.1111/1541-4337.12029
9. Идиятов И.И. Сочетанное воздействие малых доз диоксина и т-2 токсина на организм поросят и пути коррекции: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук: специальность: 06.02.03, 06.02.02. Казань, 2013. 172 с.
10. Kanora A., Maes D. The role of mycotoxins in pig reproduction: A review // *Veterinari Medicina*. 2009. V. 54(12). P. 565-576. DOI: 10.17221/156/2009-VETMED
11. Obremski K., Podlasz P., Żmigrodzka M., Winnicka A., Woźny M., Brzuzan P., Jakimiuk E., Wojtacha P., Gajęcka M., Zielonka Ł., Gajęcki M. The effect of T-2 toxin on percentages of CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺CD8⁺ and CD21⁺ lymphocytes, and mRNA expression levels of selected cytokines in porcine ileal Peyer's patches // *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2013. V. 16(2). P. 341-349. DOI: 10.2478/pjvs-2013-0046
12. Omar H.M. Mycotoxins-induced oxidative stress and disease // *Mycotoxin and Food Safety in Developing Countries*. 2013. Chapter 3. P. 63-92. INTECH Europe Publishers, Croatia. DOI: 10.5772/51806
13. Adhikari M., Negi B., Kaushik N., Adhikari A., Al-Khedhairy A.A., Kaushik N.K., Choi E.H. T-2 mycotoxin: toxicological effects and decontamination strategies // *Oncotarget*. 2017. V. 8 (20). P. 33933-33952. DOI: 10.18632/oncotarget.15422
14. Pierron A., Alassane-Kpembi I., Oswald I.P. Impact of mycotoxin on immune response and consequences for pig health // *Animal Nutrition*. 2016. V. 2 (2). P. 63-68. DOI: 10.1016/j.aninu.2016.03.001
15. Oswald I.P., Marin D.E., Bouhet S., Pinton P., Taranu I., Accensi F. Immunotoxicological risk of mycotoxins for domestic animals // *Food Additives and Contaminants*. 2005. V. 22(4). P. 354-360. DOI: 10.1080/02652030500058320
16. Alassane-Kpembi I., Schatzmayr G., Taranu I., Marin D., Puel O., Oswald I.P. Mycotoxins co-contamination: methodological aspects and biological relevance of combined toxicity studies // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017. V. 57(16). P. 3489-3507. DOI: 10.1080/10408398.2016.1140632
17. European Commission. Commission Recommendation No 2013/165/EU of 27 March 2013 on the presence of T-2 and HT-2 toxin in cereals and cereal products // *Official Journal of the European Union*. 2013. OJ L 91. P. 12-15. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:294:0044:0044:EN:PDF> (дата обращения: 17.10.2021)
18. Chauhan R.S., Agarwal D.K. Textbook of Veterinary Clinical and Laboratory Diagnosis, 2nd Edition. 2008. 364 p. https://www.academia.edu/32745221/Textbook_of_Veterinary_Clinical_and_Laboratory_Diagnosis_2nd_Edition_Vetbooks_ir. (дата обращения: 17.10.2021)
19. Саитов В.Р. Токсикологический и ультраструктурный анализ изменений в организме и клетках животных при хроническом воздействии ксенобиотиков и применении лечебно-профилактических средств: диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук: специальность: 16.00.02. Казань, 2014. 350 с.
20. JCGM 100:2008 Evaluation of Measurement Data – Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement. https://www.bipm.org/fr/search?p_p_id=search_portlet&p_p_lifecycle=2&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_resource_id=%2Fdownload%2Fpublication&p_p_cacheability=cacheLevelPage&_search_portlet_dlfid=41373434&p_p_lifecycle=1&_search_portlet_javax.portlet.action=search&_search_portlet_formDate=1618209355352&_search_portlet_query=JCGM+100%3A2008%2CEvaluation+of+measurement+data+%E2%80%94+Guide+to+the+expression+of+uncertainty+in+measurement&_search_portlet_source=BIPM (дата обращения: 17.10.2021)
21. Wu J., Ordinario T., Qin F. Multiclass-multianalyte method for mycotoxin testing in foods using immunoaffinitycolumn sampleclean-upwith QSight LC/MS/MS. 2020. <https://www.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/app-145410-mycotoxins-in-food-by-iac-lcmsms.pdf> (дата обращения: 17.10.2021)
22. Sagawa N., Takino T., Kuroguchi S. A simple method with liquid chromatography / tandem mass spectrometry for the determination of the six trichothecene mycotoxins in rice medium // *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 2006. V. 70(1). P. 230-236. DOI: 10.1271/bbb.70.230
23. Baere S.D., Goossens J., Osselaere A., Devreese M., Vandenbroucke V., Backer P.D., Croubels S. Quantitative determination of T-2 toxin, HT-2 toxin, deoxynivalenol and deepoxy-deoxynivalenol in animal body fluids using LC-MS/MS detection // *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2011. V. 879. P. 2403-2415. DOI: 10.1016/j.jchromb.2011.06.036
24. Yiannikouris A., Jouany J.P. Mycotoxins in feeds and their fate in animals: a review // *Animal Research*. 2002. V. 51(2). P. 81-99. DOI: 10.1051/animres:2002012
25. Nayakwadi S., Ramu R., Sharma A.K., Gupta V.K., Rajukumar K., Kumar V., Shirahatti P.S., Rashmi L., Basalingappa K.M. Toxicopathological studies on the effects of T-2 mycotoxin and their interaction in juvenile goats // *PLoS One*. 2020. V. 15(3). e0229463. DOI: 10.1371/journal.pone.0229463
26. Ferreras M.C., Benavides J., García-Pariente C., Delgado L., Fuertes M., Muñoz M., García-Marín J.F., Pérez V. Acute and chronic disease associated with naturally occurring T-2

- mycotoxicosis in sheep // *Journal of Comparative Pathology*. 2013. V. 148. P. 236-242. DOI: 10.1016/j.jcpa.2012.05.016
27. Tarasova E.Yu., Matrosova L.E., Tanaseva S.A., Mishina N.N., Potekhina R.M., Ermolaeva O.K., Smolentsev S.Yu., Tremasova A.M., Kadikov I.R., Egorov V.I., Aslanov R.M., Semenov E.I. Protective effect of adsorbent complex on morphofunctional state of liver during chicken polymycotoxicosis // *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020. V. 11(11). P. 264-268. DOI: 10.31838/srp.2020.11.38
28. Adhikari M., Negi B., Kaushik N., Adhikari A., Al-Khedhairi A.A., Kaushik N.K., Choi E.H. T-2 mycotoxin: toxicological effects and decontamination strategies // *Oncotarget*. 2017. V. 8(20). P. 33933-33952. DOI: 10.18632/oncotarget.15422
29. Devreese M., Backer P.D., Croubels S. Different methods to counteract mycotoxin production and its impact on animal health // *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*. 2013. V. 82. PP. 181-190.
30. Gentry P.A., Ross M.L., Chan P.K. Effect of T-2 toxin on bovine haematological and serum enzyme parameters // *Veterinary and Human Toxicology*. 1984. V. 26(1). P. 24-28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6702098/> (дата обращения: 17.10.2021)
31. Gentry P.A., Cooper M.L. Effect of Fusarium T-2 toxin on haematological and biochemical parameters in the rabbit // *Canadian Journal of Comparative Medicine*. 1981. V. 45(4). P. 400-405.
32. Hartl F.U. Molecular chaperones in cellular protein folding // *Nature*. 1996. V. 381(6583). P. 571-579. DOI: 10.1038/381571a0
33. Wan Q., Wu G., He Q., Tang H., Wang Y. The toxicity of acute exposure to T-2 toxin evaluated by the metabolomics technique // *Molecular BioSystems*. 2015. V. 11(3). P. 882-891. DOI: 10.1039/C4MB00622D
34. Pande V.V., Kurkure N.V., Bhandarkar A.G. Effect of T-2 toxin on growth, performance and haematobiochemical alterations in broilers // *Indian Journal of Experimental Biology*. 2006. V. 44(1). P. 86-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16430098/> (дата обращения: 17.10.2021)
35. Zhang Y., Han J., Zhu C.C., Tang F., Cui X.S., Kim N.H., Sun S.C. Exposure to HT-2 toxin causes oxidative stress induced apoptosis/autophagy in porcine oocytes // *Scientific Reports*. 2016. V. 6. Article number: 33904. DOI: 10.1038/srep33904
36. Sehata S., Kiyosawa N., Atsumi F., Ito K., Yamoto T., Teranishi M., Uetsuka K., Nakayama H., Doi K. Microarray analysis of T-2 toxin-induced liver, placenta and fetal liver lesions in pregnant rats // *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2005. V. 57(1). P. 15-28. DOI: 10.1016/j.etp.2005.02.005
37. Prabhu P.C., Dwivedi P., Sharma A.K. Toxicopathological studies on the effects of aflatoxin B(1), ochratoxin A and their interaction in New Zealand White rabbits // *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2013. V. 65(3). P. 277-286. DOI: 10.1016/j.etp.2011.09.003
38. Zhuang Z., Yang D., Huang Y., Wang S. Study on the Apoptosis Mechanism Induced by T-2 Toxin // *PLoS ONE*. 2013. V. 8(12). e83105. DOI: 10.1371/journal.pone.0083105
39. Doi K., Uetsuka K. Mechanisms of mycotoxin-induced neurotoxicity through oxidative stress-associated pathways // *International Journal of Molecular Sciences*. 2011. V. 12(8). P. 5213-5237. DOI: 10.3390/ijms12085213
40. Chaudhari M., Jayaraj R., Bhaskar A.S., Lakshmana Rao P.V. Oxidative stress induction by T-2 toxin causes DNA damage and triggers apoptosis via caspase pathway in human cervical cancer cells // *Toxicology*. 2009. V. 262(2). P. 153-161. DOI: 10.1016/j.tox.2009.06.002
41. Chaudhari M., Jayaraj R., Santhosh S.R., Rao, P.V. Oxidative damage and gene expression profile of antioxidant enzymes after T-2 toxin exposure in mice // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2009. V. 23(3). P. 212-221. DOI: 10.1002/jbt.20282
42. Quiroga M.A., Risso M.A., Perfumo C.J. T-2 mycotoxin intoxication in piglets: a systematic pathological approach and apoptotic immunohistochemical studies // *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 2009. V. 2. P. 16-22. https://bjvp.org.br/wp-content/uploads/2015/07/V.2-N.1-06-20881_2009_12_30_23_50.pdf. (дата обращения: 17.10.2021)
43. Guilford F.T., Hope J. Deficient Glutathione in the Pathophysiology of Mycotoxin-Related Illness // *Toxins*. 2014. V. 6(2). P. 608-623. DOI: 10.3390/toxins6020608
44. Chen J., Chu Y., Cao J., Yang Z., Guo X., Wang Z. T-2 toxin induces apoptosis, and selenium partly blocks, T-2 toxin induced apoptosis in chondrocytes through modulation of the Bax/Bcl-2 ratio // *Food Chemical Toxicology*. 2006. V. 44(4). P. 567-573. DOI: 10.1016/j.fct.2005.09.004
45. Wang G.Y., Zhang J.W., Lu Q.H., Xu R.Z., Dong, Q.H. Berbamine induces apoptosis in human hepatoma cell line SMMC7721 by loss in mitochondrial transmembrane potential and caspase activation // *Journal of Zhejiang University Science*. 2007. V. 8(4). P. 248-255. DOI: 10.1631/jzus.2007.B0248
46. Antonissen G., Martel A., Pasmans F., Ducatelle R., Verbrugghe E., Vandenbroucke V., Li S., Haesebrouck F., Immerseel, F., Croubels S. The impact of Fusarium mycotoxins on human and animal host susceptibility to infectious diseases // *Toxins*. 2014. V. 6(2). P. 430-452. DOI: 10.3390/toxins6020430
47. Jaradat Z.W. T-2 mycotoxin in the diet and its effects on tissues // In: *Reviews in Food and Nutrition Toxicity*, Watson R.R., Preedy V.R. (Eds). Boca Raton, CRC Press. 2005. V. 4. P. 173-212. DOI: 10.1201/9781420037524.ch7
48. Obremski K., Zielonka L., Gajicka M., Jakimiuk E., Bakula T., Baranowski M., Gajeci M. Histological estimation of the small intestine wall after administration of feed containing deoxynivalenol, T-2 toxin and zearalenone in the pig // *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2008. V. 11(4). P. 339-345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19227132/> (дата обращения: 17.10.2021)
49. Quiroga M.A., Miguel A.R., Carlos J.P. T-2 mycotoxin intoxication in piglets: a systematic pathological approach and apoptotic immune-histochemical studies // *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 2009. V. 2(1). P. 16-22. http://bjvp.org.br/wp-content/uploads/2015/07/V.2-N.1-06-20881_2009_12_30_23_50.pdf. (дата обращения: 17.10.2021)
50. Nagata T., Suzuki H., Ishigami N., Shinozuka J., Uetsuka K., Nakayama H., Doi K. Development of apoptosis and changes in lymphocyte subsets in thymus, mesenteric lymph nodes and Peyer's patches of mice orally inoculated with T-2 toxin. // *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2001. V. 53(4). P. 309-315. DOI: 10.1078/0940-2993-00196
51. Wu Q., Dohnal V., Huang L., Kuca K., Yuan Z. Metabolic pathways of trichothecenes // *Drug Metabolism Reviews*. 2010. V. 42(2). P. 250-267. DOI: 10.1080/03602530903125807
52. Мухаммадиев Рин.С., Мухаммадиев Риш.С., Бирюля В.В., Идиятов И.И., Набатов А.А., Глинушкин А.П., Валиуллин Л.Р. Оценка цитотоксичности трихотецена *Fusarium* sp. на линию рака молочной железы *in vitro* // *Сибирский онкологический журнал*. 2019. N 18(6). С. 90-95. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-90-95

53. Идиятов И.И., Валиуллин Л.Р., Бирюля В.В., Шангараев Н.Г., Рагинов И.С., Трemasов М.Я., Лекишвили М.В., Никитин А.И. Цитотоксическая активность Т-2 токсина к перевиваемым культурам клеток эпителия легкого эмбриона крупного рогатого скота // *Гены и клетки*. 2017. Т. 12. N 1. С. 41-46. DOI: 10.23868/201703006

REFERENCES

- Bryden W.L. Mycotoxin contamination of the feed supply chain: implications for animal productivity and feed security. *Animal Feed Science Technology*, 2012, vol. 173, pp. 134-158. DOI: 10.1016/j.anifeedsci.2011.12.014
- Idiyatov I.I., Tremasova A.M., Tremasov Y.M., Valiullin L.R., Kalinitchenko V.P., Rud V.Y., Semenov A.M. Screening of endophytic bacteria exhibiting antagonistic activity against *Fusarium sporotrichioides* micromycete. *IOP Conference Series Earth and Environmental Science*, 2021, vol. 663(1), article number: 012047. DOI: 10.1088/1755-1315/663/1/012047
- Gruber-Dorninger C., Jenkins T., Schatzmayr G. Global mycotoxin occurrence in feed: a ten-year survey. *Toxins*, 2019, vol. 11(7), 375 p. DOI: 10.3390/toxins 11070375
- Kalantari H., Moosavi M. Review on T-2 toxin. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 2010, vol. 5(1), pp. 26-38. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Jundishapur+J+Nat+Pharm+Prod.&title=Review+on+T-2+Toxin.&author=H+Kalantari&author=M+Moosavi&volume=5&issue=1&publication_year=2010&pages=26-38& (accessed 17.10.2021)
- Khabirova S.R., Idiyatov I.I., Shuralev E.A., Tremasova A.M. Metabolite-associated enzymatic properties of microorganisms with an antagonistic effect on *Aspergillus* and *Fusarium* fungi, pathogenic for crops and farm animals. *IOP Conference Series Earth and Environmental Science*, 2021, vol. 723, article number: 022022. DOI: 10.1088/1755-1315/723/2/022022
- Alassane-Kpembi I., Puel O., Oswald I.P. Toxicological interactions between the mycotoxins deoxynivalenol, nivalenol and their acetylated derivatives in intestinal epithelial cells. *Archives of Toxicology*, 2015, vol. 89(8), pp. 1337-1346. DOI: 10.1007/s00204-014-1309-4
- Bryden W.L. Mycotoxins and mycotoxicoses: significance, occurrence and mitigation in the food chain. In: Ballantyne B., Marrs T., Syversen T. General and Applied Toxicology. 2009, 3rd ed, Chichester, UK, John Wiley and Sons Ltd, pp. 3529-3553.
- Afsah-Hejri L., Jinap S., Hajeb P., Radu S., Shakibazadeh S.H. A review on mycotoxins in food and feed: Malaysia case study. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2013, vol. 12(6), pp. 629-651. DOI: 10.1111/1541-4337.12029
- Idiyatov I.I. *Sochetannoe vozdeistvie mal'kikh doz dioksina i t-2 toksina na organizm porosyat i puti korrektsii* [The combined effect of small doses of dioxin and T-2 toxin on the body of piglets and ways of correction]. Dissertatsiya na soiskanie uchenoi stepeni kandidata biologicheskikh nauk. Kazan', 2013, 172 p. (In Russian)
- Kanora A., Maes D. The role of mycotoxins in pig reproduction: A review. *Veterinari Medicina*, 2009, vol. 54(12), pp. 565-576. DOI: 10.17221/156/2009-VETMED
- Obremski K., Podlasz P., Żmigrodzka M., Winnicka A., Woźny M., Brzuzan P., Jakimiuk E., Wojtacha P., Gajęcka M., Zielonka Ł., Gajęcki M. The effect of T-2 toxin on percentages of CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺CD8⁺ and CD21⁺ lymphocytes, and mRNA expression levels of selected cytokines in porcine ileal Peyer's patches. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2013, vol. 16(2), pp. 341-349. DOI: 10.2478/pjvs-2013-0046
- Omar H.M. Mycotoxins-induced oxidative stress and disease. *Mycotoxin and Food Safety in Developing Countries*. 2013, chapter 3, pp. 63-92. INTECH Europe Publishers, Croatia. DOI: 10.5772/51806
- Adhikari M., Negi B., Kaushik N., Adhikari A., Al-Khedhairi A.A., Kaushik N.K., Choi E.H. T-2 mycotoxin: toxicological effects and decontamination strategies. *Oncotarget*, 2017, vol. 8 (20), pp. 33933-33952. DOI: 10.18632/oncotarget.15422
- Pierron A., Alassane-Kpembi I., Oswald I.P. Impact of mycotoxin on immune response and consequences for pig health. *Animal Nutrition*, 2016, vol. 2 (2), pp. 63-68. DOI: 10.1016/j.aninu.2016.03.001
- Oswald I.P., Marin D.E., Bouhet S., Pinton P., Taranu I., Accensi F. Immunotoxicological risk of mycotoxins for domestic animals. *Food Additives and Contaminants*, 2005, vol. 22(4), pp. 354-360. DOI: 10.1080/02652030500058320
- Alassane-Kpembi I., Schatzmayr G., Taranu I., Marin D., Puel O., Oswald I.P. Mycotoxins co-contamination: methodological aspects and biological relevance of combined toxicity studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2017, vol. 57(16), pp. 3489-3507. DOI: 10.1080/10408398.2016.1140632
- European Commission. Commission Recommendation No 2013/165/EU of 27 March 2013 on the presence of T-2 and HT-2 toxin in cereals and cereal products. Official Journal of the European Union. 2013. OJ L 91. P. 12-15. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:294:0044:0044:EN:PDF> (accessed 17.10.2021)
- Chauhan R.S., Agarwal D.K. Textbook of Veterinary Clinical and Laboratory Diagnosis, 2nd Edition, 2008, 364 p. https://www.academia.edu/32745221/Textbook_of_Veterinary_Clinical_and_Laboratory_Diagnosis_2nd_Edition_Vetbooks_ir. (accessed 17.10.2021)
- Saitov V.R. *Toksikologicheskii i ul'trastrukturnyi analiz izmenenii v organizme i kletkakh zhivotnykh pri khronicheskom vozdeistvii ksenobiotikov i primenenii lechebno-profilakticheskikh sredstv* [Toxicological and ultrastructural analysis of changes in the body and cells of animals under chronic exposure to xenobiotics and the use of therapeutic and prophylactic agents]. Dissertatsiya na soiskanie uchenoi stepeni doktora biologicheskikh nauk. Kazan', 2014, 350 p. (In Russian)
- JCGM 100:2008 Evaluation of Measurement Data – Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement. https://www.bipm.org/fr/search?p_p_id=search_portlet&p_p_lifecycle=2&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_resource_id=%2Fdownload%2Fpublication&p_p_cacheability=cacheLevelPage&_search_portlet_dfileid=41373434&p_p_lifecycle=1&_search_portlet_javax.portlet.action=search&_search_portlet_formDate=1618209355352&_search_portlet_query=JCGM+100%3A2008%2CEvaluation+of+measurement+data+%E2%80%94+Guide+to+the+expression+of+uncertainty+in+measurement&_search_portlet_source=BIPM (accessed 17.10.2021)
- Wu J., Ordinario T., Qin F. Multiclass-multianalyte method for mycotoxin testing in foods using immunoaffinitycolumn sampleclean-upwith QSight LC/MS/MS. 2020. <https://www.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/app-145410-mycotoxins-in-food-by-iac-lcmsms.pdf> (accessed 17.10.2021)
- Sagawa N., Takino T., Kuroguchi S. A simple method with liquid chromatography / tandem mass spectrometry for the determination of the six trichothecene mycotoxins in rice

- medium. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 2006, vol. 70(1), pp. 230-236. DOI: 10.1271/bbb.70.230
23. Baere S.D., Goossens J., Osselaere A., Devreese M., Vandenbroucke V., Backer P.D., Croubels S. Quantitative determination of T-2 toxin, HT-2 toxin, deoxynivalenol and deepoxy-deoxynivalenol in animal body fluids using LC-MS/MS detection. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2011, vol. 879, pp. 2403-2415. DOI: 10.1016/j.jchromb.2011.06.036
24. Yiannikouris A., Jouany J.P. Mycotoxins in feeds and their fate in animals: a review. *Animal Research*, 2002, vol. 51(2), pp. 81-99. DOI: 10.1051/animres:2002012
25. Nayakwadi S., Ramu R., Sharma A.K., Gupta V.K., Rajukumar K., Kumar V., Shirahatti P.S., Rashmi L., Basalingappa K.M. Toxicopathological studies on the effects of T-2 mycotoxin and their interaction in juvenile goats. *PLoS One*, 2020, vol. 15(3), e0229463. DOI: 10.1371/journal.pone.0229463
26. Ferreras M.C., Benavides J., García-Pariente C., Delgado L., Fuertes M., Muñoz M., García-Marín J.F., Pérez V. Acute and chronic disease associated with naturally occurring T-2 mycotoxicosis in sheep. *Journal of Comparative Pathology*, 2013, vol. 148, pp. 236-242. DOI: 10.1016/j.jcpa.2012.05.016
27. Tarasova E.Yu., Matrosova L.E., Tanaseva S.A., Mishina N.N., Potekhina R.M., Ermolaeva O.K., Smolentsev S.Yu., Tremasova A.M., Kadikov I.R., Egorov V.I., Aslanov R.M., Semenov E.I. Protective effect of adsorbent complex on morphofunctional state of liver during chicken polymycotoxicosis. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 2020, vol. 11(11), pp. 264-268. DOI: 10.31838/srp.2020.11.38
28. Adhikari M., Negi B., Kaushik N., Adhikari A., Al-Khedhairy A.A., Kaushik N.K., Choi E.H. T-2 mycotoxin: toxicological effects and decontamination strategies. *Oncotarget*, 2017, vol. 8(20), pp. 33933-33952. DOI: 10.18632/oncotarget.15422
29. Devreese M., Backer P.D., Croubels S. Different methods to counteract mycotoxin production and its impact on animal health. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 2013, vol. 82, pp. 181-190.
30. Gentry P.A., Ross M.L., Chan P.K. Effect of T-2 toxin on bovine haematological and serum enzyme parameters. *Veterinary and Human Toxicology*, 1984, vol. 26(1), pp. 24-28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6702098/> (accessed 17.10.2021)
31. Gentry P.A., Cooper M.L. Effect of Fusarium T-2 toxin on haematological and biochemical parameters in the rabbit. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 1981, vol. 45(4), pp. 400-405.
32. Hartl F.U. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*, 1996, vol. 381(6583), pp. 571-579. DOI: 10.1038/381571a0
33. Wan Q., Wu G., He Q., Tang H., Wang Y. The toxicity of acute exposure to T-2 toxin evaluated by the metabolomics technique. *Molecular BioSystems*, 2015, vol. 11(3), pp. 882-891. DOI: 10.1039/C4MB00622D
34. Pande V.V., Kurkure N.V., Bhandarkar A.G. Effect of T-2 toxin on growth, performance and haematobiochemical alterations in broilers. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2006, vol. 44(1), pp. 86-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16430098/> (accessed 17.10.2021)
35. Zhang Y., Han J., Zhu C.C., Tang F., Cui X.S., Kim N.H., Sun S.C. Exposure to HT-2 toxin causes oxidative stress induced apoptosis/autophagy in porcine oocytes. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, article number: 33904. DOI: 10.1038/srep33904
36. Sehata S., Kiyosawa N., Atsumi F., Ito K., Yamoto T., Teranishi M., Uetsuka K., Nakayama H., Doi K. Microarray analysis of T-2 toxin-induced liver, placenta and fetal liver lesions in pregnant rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2005, vol. 57(1), pp. 15-28. DOI: 10.1016/j.etp.2005.02.005
37. Prabhu P.C., Dwivedi P., Sharma A.K. Toxicopathological studies on the effects of aflatoxin B(1), ochratoxin A and their interaction in New Zealand White rabbits. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2013, vol. 65(3), pp. 277-286. DOI: 10.1016/j.etp.2011.09.003
38. Zhuang Z., Yang D., Huang Y., Wang S. Study on the Apoptosis Mechanism Induced by T-2 Toxin. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8(12), e83105. DOI: 10.1371/journal.pone.0083105
39. Doi K., Uetsuka K. Mechanisms of mycotoxin-induced neurotoxicity through oxidative stress-associated pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 2011, vol. 12(8), pp. 5213-5237. DOI: 10.3390/ijms12085213
40. Chaudhari M., Jayaraj R., Bhaskar A.S., Lakshmana Rao P.V. Oxidative stress induction by T-2 toxin causes DNA damage and triggers apoptosis via caspase pathway in human cervical cancer cells. *Toxicology*, 2009, vol. 262(2), pp. 153-161. DOI: 10.1016/j.tox.2009.06.002
41. Chaudhari M., Jayaraj R., Santhosh S.R., Rao, P.V. Oxidative damage and gene expression profile of antioxidant enzymes after T-2 toxin exposure in mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2009, vol. 23(3), pp. 212-221. DOI: 10.1002/jbt.20282
42. Quiroga M.A., Risso M.A., Perfumo C.J. T-2 mycotoxin intoxication in piglets: a systematic pathological approach and apoptotic immunohistochemical studies. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 2009, vol. 2, pp. 16-22. https://bjvp.org.br/wp-content/uploads/2015/07/V.2-N.1-06-20881_2009_12_30_23_50.pdf. (accessed 17.10.2021)
43. Guilford F.T., Hope J. Deficient Glutathione in the Pathophysiology of Mycotoxin-Related Illness. *Toxins*, 2014, vol. 6(2), pp. 608-623. DOI: 10.3390/toxins6020608
44. Chen J., Chu Y., Cao J., Yang Z., Guo X., Wang Z. T-2 toxin induces apoptosis, and selenium partly blocks, T-2 toxin induced apoptosis in chondrocytes through modulation of the Bax/Bcl-2 ratio. *Food Chemical Toxicology*, 2006, vol. 44(4), pp. 567-573. DOI: 10.1016/j.fct.2005.09.004
45. Wang G.Y., Zhang J.W., Lu Q.H., Xu R.Z., Dong, Q.H. Berbamine induces apoptosis in human hepatoma cell line SMMC7721 by loss in mitochondrial transmembrane potential and caspase activation. *Journal of Zhejiang University Science*, 2007, vol. 8(4), pp. 248-255. DOI: 10.1631/jzus.2007.B0248
46. Antonissen G., Martel A., Pasmans F., Ducatelle R., Verbrugghe E., Vandenbroucke V., Li S., Haesebrouck F., Immerseel, F., Croubels S. The impact of Fusarium mycotoxins on human and animal host susceptibility to infectious diseases. *Toxins*, 2014, vol. 6(2), pp. 430-452. DOI: 10.3390/toxins6020430
47. Jaradat Z.W. T-2 mycotoxin in the diet and its effects on tissues. In: *Reviews in Food and Nutrition Toxicity*, Watson R.R., Preedy V.R. (Eds). Boca Raton, CRC Press. 2005, vol. 4, pp. 173-212. DOI: 10.1201/9781420037524.ch7
48. Obremski K., Zielonka L., Gajecka M., Jakimiuk E., Bakula T., Baranowski M., Gajeczki M. Histological estimation of the small intestine wall after administration of feed containing deoxynivalenol, T-2 toxin and zearalenone in the pig. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2008, vol. 11(4), pp. 339-345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19227132/> (accessed 17.10.2021)
49. Quiroga M.A., Miguel A.R., Carlos J.P. T-2 mycotoxin intoxication in piglets: a systematic pathological approach and apoptotic immune-histochemical studies. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 2009, vol. 2(1), pp. 16-22.

http://bjvp.org.br/wp-content/uploads/2015/07/V.2-N.1-06-20881_2009_12_30_23_50.pdf. (accessed 17.10.2021)

50. Nagata T., Suzuki H., Ishigami N., Shinozuka J., Uetsuka K., Nakayama H., Doi K. Development of apoptosis and changes in lymphocyte subsets in thymus, mesenteric lymph nodes and Peyer's patches of mice orally inoculated with T-2 toxin. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2001, vol. 53(4), pp. 309-315. DOI: 10.1078/0940-2993-00196

51. Wu Q., Dohnal V., Huang L., Kuca K., Yuan Z. Metabolic pathways of trichothecenes. *Drug Metabolism Reviews*, 2010, vol. 42(2), pp. 250-267. DOI: 10.1080/03602530903125807

52. Mukhammadiev Rin.S., Mukhammadiev Rish.S., Biryulya V.V., Idiyatov I.I., Nabatov A.A., Glinushkin A.P., Valiullin L.R. An in vitro estimation of cytotoxicity of fusarium trichothecene on the breast cancer cell line. *Siberian Journal of Oncology*, 2019, vol. 18(6), pp. 90-95. (In Russian) DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-90-95

53. Idiyatov I.I., Valiullin L.R., Biryulya V.V., Shangaraev N.G., Raginov I.S., Tremasov M.I., Lekishvili M.V., Nikitin A.I. Cytotoxic activity of T-2 toxin for a immortalized of cattle fetal lung epithelium cells. *Genes and cells*, 2017, vol. 12(1), pp. 41-46. (In Russian) DOI: 10.23868/201703006

КРИТЕРИИ АВТОРСТВА

Ильгиз И. Идиятов провел работу по конструированию дизайна экспериментов и их постановке, анализу полученных результатов, подготовке материалов к опубликованию, литературный обзор по теме исследования. Ильнур Р. Кадиков провел работу по конструированию дизайна исследований и постановке экспериментов. Вадим Р. Сaitов провел работу по постановке экспериментов, анализу результатов патоморфологического исследования. Глеб С. Кашеваров провел статистическую обработку цифрового материала и работу по подготовке материалов к опубликованию. Игорь М. Фицев провел работу по постановке экспериментов, ВЭЖХ-МС/МС исследование проб, подготовке материалов к опубликованию. Анна М. Трemasова провела литературный обзор по теме исследования. Ксения В. Перфилова провела отбор проб патологического материала, гистологические и ультраструктурные исследования. Марина М. Сальникова провела гистологические и ультраструктурные исследования. Все авторы в равной степени участвовали в написании рукописи, и несут ответственность при обнаружении плагиата, самоплагиата или других неэтических проблем.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ilgiz I. Idiyatov carried out work on the design of experiments and their formulation, analysis of the results obtained, preparation of materials for publication and a literature review on the research topic. Ilnur R. Kadikov carried out work on the design of research and staging experiments. Vadim R. Saitov carried out work on the formulation of experiments and analysis of the results of pathomorphological research. Gleb S. Kashevarov carried out statistical processing of digital material and work on the preparation of materials for publication. Igor M. Fitsev conducted work on setting up experiments. HPLC-MS/MS sampling and preparing materials for publication. Anna M. Tremasova conducted a literature review on the topic of the study. Ksenia V. Perfilova conducted sampling of pathological material and histological and ultrastructural studies. Marina M. Salnikova conducted histological and ultrastructural studies. All authors are equally participated in the writing of the manuscript and are responsible for plagiarism, self-plagiarism and other ethical transgressions.

NO CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Ильгиз И. Идиятов / Ilgiz I. Idiyatov <https://orcid.org/0000-0001-9279-4001>
 Ильнур Р. Кадиков / Ilnur R. Kadikov <https://orcid.org/0000-0002-3184-7779>
 Вадим Р. Сaitов / Vadim R. Saitov <https://orcid.org/0000-0001-9815-1314>
 Глеб С. Кашеваров / Gleb S. Kashevarov <https://orcid.org/0000-0002-4520-7596>
 Игорь М. Фицев / Igor M. Fitsev <https://orcid.org/0000-0002-2828-4354>
 Анна М. Трemasова / Anna M. Tremasova <https://orcid.org/0000-0002-1706-134X>
 Ксения В. Перфилова / Ksenia V. Perfilova <https://orcid.org/0000-0002-7656-2208>
 Марина М. Сальникова / Marina M. Salnikova <https://orcid.org/0000-0002-3928-4974>