

«Неофунгистат - новый подход к решению проблемы детоксикации кормов»

М.А. Малков, Т.В. Данькова, Н.В. Малков
(ООО «НПФ «ЭЛЕСТ»)

При анализе ситуации с токсикацией сельскохозяйственных животных становится все более заметным влияние токсинов в кормах и силосе на стабильность производственных показателей (яйца, молоко, мясо). Значительный рост количества предлагаемых «нейтрализаторов» токсинов (сам термин кстати некорректен, так как полной нейтрализации получить невозможно, речь может идти только о снижении концентрации токсинов до безопасного уровня) свидетельствует о существующей и не решаемой до сих пор проблеме. Это подтверждает и постоянная ротация «нейтрализаторов» в хозяйствах. В тоже время многочисленные публикации на тему эффективности предлагаемых «нейтрализаторов» на свиньях и птице с результатом 95-98% связывания всех токсинов должны казаться-бы окончательно решить эту проблему. Но ничего подобного не происходит на практике. Как это объяснить? Дело в том, что токсины любой природы так или иначе находятся в связанном состоянии с компонентами корма и здесь не так важно в какой момент токсины оказались связанными с кормом - с поля вместе с зерновыми и шротами, либо в процессе их хранения. Более того мы не знаем и не проверяем (чаще всего) в каком именно соотношении находятся токсины в корме? Нет универсальных сорбентов, которые могли бы сорбировать все токсины. Важно также понять, что доля сорбентов ничтожно мала по сравнению с объемом корма. Далее компоненты корма расщепляются в кишечнике микробиотой и собственными ферментами животных и птицы. Здесь должна быть пересадка, то есть освободившиеся токсины сорбируются на «нейтрализаторы», которые в идеале должны: а) обладать потенциально высокой способностью к сорбции и минимальной десорбцией при Рh кишечника; б) быть в достаточном количестве; в) иметь в своем составе субстанции блокирующие «захват» токсинов гепатоцитами печени.

В наших многолетних исследованиях, опубликованных ранее [1,2,3] мы показали, что неизбирательная сорбция (связывание) токсинов с компонентами корма достигает 90% и оценка эффективности сорбции используемых нейтрализаторов в этих условиях некорректна. Происходит очевидная подмена эффекта результатов и приводимые в отчетах эффекты на животных и птице можно уверенно отнести за счет различных компонентов в составе нейтрализаторов (иммуностимуляторы, гепатопротекторы, витамины, антиоксиданты и т.д.). В качестве примера можно привести ситуацию с Т-2 токсином, который находится в составе кормов, зерновых и шротов в концентрациях, вызывающих серьезные проблемы в организме животных и птицы в том числе снижении производственных показателей.

T-2 токсин образуется его продуцентами-грибами из рода *Fusarium* при выращивании зерновых и их последующем хранении при повышенной влажности. Удержание этого токсина (также как ДОН) на субстратах корма осуществляется по-видимому за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий, но не за счет специфического связывания. Таким образом, при разрушении корма трихотеценовые токсины должны высвободиться и в условиях кишечника сорбироваться на предлагаемые нейтрализаторы, при условиях благоприятных для сорбции. Мы ранее проверяли на модели желудка и кишечника (1) возможность сорбции T-2 токсина и ДОН самыми разными нейтрализаторами (в том числе самыми востребованными). В табл. 1,2 показаны результаты сорбции при разных Ph.

Таблица № 1

Адсорбция T-2 токсина. (МДУ=100 мкг/кг).

№ п/п	Сорбент*	Адсорбция в кислой среде		Адсорбция в слабо-щелочной среде	
		в мкг/кг	в %	в мкг/кг	в %
1	Алюмосиликаты+бентониты+органические кислоты+гепатостимуляторы+протеолитический комплекс+фунгистатики+нуклеозиды	6,4	6,4	4,13	4,13
2	неорганический сорбент (специальным образом обработанные цеолиты) +биотрансформирующий фермент	0	0	0	0
3	смесь из адсорбентов + дрожжи+ соли пропионовой кислоты	0	0	0	0
4	сорбент органической природы (полисахариды)	0	0	0	0
5	бентониты+ дрожжи+ полисахариды растительного происхождения	0	0	0	0
6	глинистые субстанции+ продукты переработки дрожжей+ органические кислоты+ антиоксиданты+ растительные экстракты	0	0	0	0
7	модифицированные бентониты, минералы, силикаты, хелаты	2,2	2,2	0	0
8	клинтопитонит, природный минерал, специальным образом обработанный	0	0	0	0

Таблица № 2

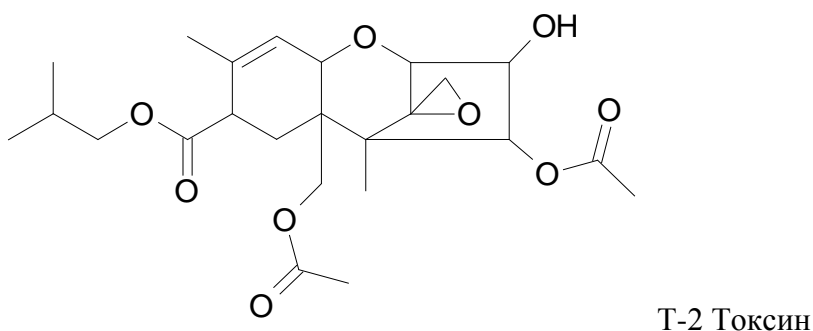
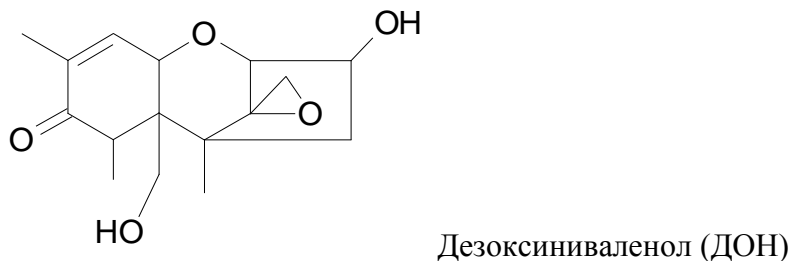
Адсорбция Дезоксинивалинола (ДОНа). (МДУ=1000 мкг/кг)

№ п/п	Сорбент	Адсорбция в кислой среде		Адсорбция в слабо-щелочной среде	
		в мкг/кг	в %	в мкг/кг	в %
1	Алюмосиликаты+бентониты+органические кислоты+гепатостимуляторы+протеолитический комплекс+фунгистатики+нуклеозиды	377	37,7	0	0
2	неорганический сорбент (специальным образом обработанные цеолиты) +биотрансформирующий фермент	220	2,2	0	0
3	смесь из адсорбентов + дрожжи+ соли пропионовой кислоты	202	20,2	0	0
4	сорбент органической природы (полисахариды)	136	13,6	0	0
5	бентониты+ дрожжи+ полисахариды растительного происхождения	197	19,7	0	0
6	глинистые субстанции+ продукты переработки дрожжей+ органические кислоты+ антиоксиданты+ растительные экстракты	272	27,2	0	0
7	модифицированные бентониты, минералы, силикаты, хелаты	474	47,4	0	0
8	клинтопитонит, природный минерал, специальным образом обработанный	237	23,7	0	0

В табл. 1, 2 норма ввода сорбентов 0,2%

Как видно из рис. эти токсины при норме ввода нейтрализаторов 0,2% и при отсутствии компонентов корма не обладают в условиях кишечника способностью к сорбции. И это объяснимо.

Рисунок 1.



Оба токсина в соответствии со структурой обладают неплоским каркасным скелетом и сравнительно невысокой полярностью. Если молекула ДОН имеет сопряженный фрагмент хоть и небольшой, но все-таки способный к π - π взаимодействиям (имеется ввиду С-С связь, сопряженная с С=О группой), а также 2 протонодонорских гидроксигруппы, то в случае Т-2 токсина, где вообще нет элементов сопряжения и содержится всего одна гидроксигруппа, возможности к связыванию с сорбентом совсем мизерны. Однако, из табл.2 видно, что Т-2 токсин в минимальной степени может связываться сорбентами «Фунгистата-ГПК» (4,6% при концентрации на уровне МДУ и норме ввода 0,2%). Что касается охратоксина, зеараленона и фумонизина, их молекулы довольно полярны и содержат протонодонорные функции, благодаря чему склонны к связыванию с полярными сорбентами. Афлатоксин нейтрален, поэтому в слабощелочной среде высокой сорбцией по отношению к этому токсину обладает ряд сорбентов.

Мы предположили, что в составе цеолитов и бентонитов присутствуют субстанции, которые в синергидном режиме определяют потенциальную способность сорбентов к связыванию Т-2 токсина и ДОН (табл.3). Были проведены исследования по сравнительной потенциальной возможности сорбции этих токсинов различными сорбентами. Концентрации сорбентов были взяты в избытке, то есть в несколько раз превышающие обычные нормы ввода (табл.3).

Сравнительная характеристика различных сорбентов* (состав, % сорбции-десорбции, ПКПД) по отношению к Т-2 токсину на модели желудок-кишечник.

Сорбент	Состав сорбента (%) наименование	Концентрация Т-2 токсина в смеси	Адсорбция в кислой среде	Десорбция в слабощелочной среде	ПКПД
		в мкг/кг	в %	в %	в %
1	Цеолит-бентонит (цеолит- 20%, монтмориллонит - 20%, коллоид кремния - 10, (кристаболит) карбонат кальция -45	0,1	51	64	18,2
2	Цеолитсодержащий трепел (клиноптиллолит - 40, монтмориллонит - 10, кристаболит - 25, кварц -15, гидрослюда - 8, кальций -2)		64	38	39,5
3	Цеолит (клиноптиллолит - 33, кристаболит - 21, кварц -150, кальций - 6)		80	19,3	64
4	Трепел (монтмориллонит - 23, кристаболит - 44, кварц - 20, слюда - 2)		82	21	65
5	«Смекта» (кристаболит)		40	42	23
6	Оксид кремния		35	37	25
7	Доломитовая мука (карбонат кальция - 50%, карбонат магния - 50%)		45	51	26
8	Клеточные стенки пивных дрожжей		29	13	25
	Сорбент на основе ракообразных		28	0	28

Таблица 4.

Результаты по сорбции-десорбции токсинов сорбентами различного происхождения.*

Наименование микотоксина	Сорбенты (по табл.2)	Содержание сорбента	Адсорбция, в %	Десорбция, в%	ПКПД, в%
1	2	3	4	5	6
Афлатоксин (0,025 мг/кг)	№8	Избыток (10 кг/т)	100	7	93
		1 кг/т	0	0	0
	№3-4 (смесь)	Избыток (10 кг/т)	100	1,2	99
		1 кг/т	0	0	0
Т-2 токсин (0,100 мг/кг)	№8	Избыток (10 кг/т)	29	13	15
		1 кг/т	0	0	0
	№3-4 (смесь)	Избыток (10 кг/т)	84	11	75
		1 кг/т	0	0	0
ДОН (2,0 мг/кг)	№1	№1 Избыток (10 кг/т)	18		18
	№2	№2 Избыток (10 кг/т)	0	0	0
	№3	Избыток (10 кг/т)	0	0	0
	№4	Избыток (10 кг/т)	0	0	0
Зеараленон (2,0 мг/кг)	№3-4 (смесь)	Избыток (10 кг/т)	100	0	100
	№8	Избыток (10 кг/т)	58	62	22

*Все сорбенты, используемые в опыте взяты с избытком в отношении принятых норм ввода (0,1-0,5%).

Из результатов, приведенных в табл.4 следует, что наибольшей потенциальной способностью к сорбции Т-2 токсина обладают минеральные сорбенты (образцы 3,4), содержащие повышенные концентрации клиноптилолитов, монтмориллонитов и кристаболита в определенных соотношениях. Эти же сорбенты, взятые в соотношении 1:1 обладают высокой потенциальной способностью к сорбции афлатоксина и зеараленона. В то же время почти все исследованные сорбенты не обладали даже потенциальной способностью (в больших дозах к связыванию ДОН. В какой-то степени наблюдали связывание ДОН сорбентом №1 (табл.1), обладающим отличным от других сорбентов составом, в частности, на фоне монтмориллонита и кристаболита в составе сорбента - 45% карбоната кальция. Можно предположить, что увеличение степени связывания сорбентами неполярных токсинов (Т-2, ДОН) при возрастании ввода сорбентов объясняется увеличением сорбционной способности одного из компонентов, либо сочетанием их в смеси. Усилить это свойство практически сложно. Мы изучили динамику снижения сорбционной способности к Т-2 токсину сорбентов №3-4 при уменьшении их нормы ввода (табл.5).

Таблица 5

Данные по эффективности сорбции выбранных сорбентов (№3,4) при последовательном снижении нормы ввода

<i>Наименование сорбента (по табл.1)</i>	<i>Исходная конц. Т-2 токсина, в мг/кг</i>	<i>Концентрация сорбента, в %</i>	<i>Адсорбция, в %</i>	<i>Десорбция, в %</i>	<i>ПКПД, в %</i>
<i>1</i>	<i>2</i>		<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
<i>Сорбент №3</i>	<i>0,100</i>	<i>100</i>	<i>80</i>	<i>19,3</i>	<i>64</i>
		<i>50</i>	<i>57</i>	<i>25</i>	<i>43</i>
		<i>25</i>	<i>30</i>	<i>28</i>	<i>22</i>
		<i>12,5</i>	<i>21</i>	<i>33</i>	<i>14</i>
<i>Сорбент №4</i>	<i>0,100</i>	<i>100</i>	<i>82</i>	<i>21</i>	<i>65</i>
		<i>50</i>	<i>66</i>	<i>25</i>	<i>49,5</i>
		<i>25</i>	<i>37</i>	<i>25</i>	<i>28</i>
		<i>12,5</i>	<i>33</i>	<i>25</i>	<i>25</i>

Как оказалось, при снижении нормы ввода сорбентов абсорбция Т-2 токсина уменьшается не пропорционально, более того, для сорбента №4 (см. табл.1) наблюдается стабилизация показателя абсорбции при снижении дозы сорбента почти в 10 раз. Таким образом можно варьировать количество вводимого нейтрализатора токсинов в зависимости от нагрузки в кормах, ставя целью снижение уровня токсинов до безопасного. Однако, как мы ранее установили [1,2] - нельзя не принимать во внимание соотношение между кормом и сорбентами. Роль сорбентов в этой ситуации не так высока, как это принято представлять. В нашем случае, при конструировании нейтрализатора нового типа «Неофунгистат» мы обнаружили возможность усилить роль сорбента как изложено выше. Однако, в

любом случае, не надо испытывать иллюзий в отношении полноты сорбции токсинов из кишечника. Необходимо иметь ввиду, что у токсинов, если они находятся в свободном виде всегда есть две основные мишени - желудочно-кишечный тракт и печень. Что касается ситуации с микробиотой кишечника, необходимо помнить, что все известные токсины являются «вторичными метаболитами» грибов, актиномицетов, бактерий и образуются в условиях замедления роста этих микроорганизмов. В условиях получения зерновых и их хранения мы наблюдаем рост (поверхностный) биомассы гриба, а затем его споруляцию. В фазе, предшествующей споруляции образуется целый ряд «вторичных» субстанций, в том числе пигменты, антибиотики, токсины. Концепция «вторичного синтеза» предполагает в виде одного из механизмов накопление этих соединений в клетке в качестве углеродного резерва, который может быть использован в условиях голодания в том числе при прорастании спор. Ранее нами этот процесс был изучен в отношении биосинтеза гризеофульвина культурой *Pen.nigricans* [3]. Известно также, что токсины в кишечнике могут быть трансформированы ферментными системами микроорганизмов. Для этого необходимо, как нам представляется, выполнить следующие условия:

- Микробиота кишечника, толстого кишечника и рубца коров должна расти с определенной скоростью, то есть проявлять высокую активность в отношении многих источников углерода, в том числе некрахмалистых полисахаридов. Нами в результате многочисленных опытов было показано, что лучше всего это достигается при использовании пищевых волокон, например, фруктоолигосахаридов (ФОС), что обеспечивает кроме того профилактику появления «отрицательного баланса» энергии, в том числе снятие дефицита энергии для иммунной системы [4];

- В кишечнике, рубце должны быть созданы условия для окисления трудноусвояемых источников углерода, в том числе токсинов. Индукция таких ферментных систем осуществляется по принципу «диауксии». Обязательным условием при этом является присутствие в кишечнике небольших количеств легкоусвояемых углеводов.

Создание вышеизложенных условий в кишечнике с целью дезактивации токсинов достигается путем введения ФОС и легкоусвояемых углеводов в состав нового нейтрализатора токсинов - «Неофунгистат».

Известно, что клетки печени - гепатоциты повреждаются в результате самых различных воздействий - триглицеридов (жировой гепатоз) лекарственных препаратов и ряда субстанций, содержащихся в корме, в том числе токсинов.

Токсины ингибируют активность РНК-полимеразы, синтез белков, дестабилизируют мембрану, что в целом приводит к гибели гепатоцитов.

Анализ ферментов печени и гистология подтверждают факт глубоких нарушений функции печени у сельскохозяйственных животных и птицы. Вместе с

тем имеется прямая корреляция между состоянием печени и производственными показателями. Например, снижение активности глюконеогенеза в печени коров немедленно приводит к потерям молока.

Таким образом, главная задача заключается по-видимому, не столько в нейтрализации токсинов путем их связывания с сорбентами, что может быть проблематичным по вышеизложенным причинам, сколько разрушение (нейтрализация) токсинов в толстом кишечнике и их блокировка в отношении к гепатоцитам печени.

Сконструированный новый нейтрализатор токсинов предусматривает активное функционирование нескольких направлений нейтрализации токсинов:

- Нейтрализация части токсинов в кишечнике путем связывания с неорганическими сорбентами двух типов. Норма ввода сорбентов определяется в зависимости от типа и нагрузки токсинов в корме, зерновых, шротах, силосе;
- Дезактивация токсинов в кишечнике (толстом кишечнике, рубце) при условии стимуляции роста микробиоты «незаменимыми» факторами роста;
- Блокирование системы «захвата» токсинов печенью с помощью введенных в состав «Неофунгистата» антиоксидантов-флавоноидов. Регенерация гепатоцитов путем введения компонентов нуклеиновых кислот - нуклеозидов и нуклеотидов.
- торможение роста грибов-продуцентов токсинов и «вторичного» синтеза их метаболитов, в том числе токсинов, путем введения субстанций и пребиотиков, обладающих фунгистатической активностью при одновременном поддержании безопасной влажности корма;
- Нейтрализация токсинов при введении «Неофунгистата» в состав регуляторного комплекса «Байпас» для свиней и птицы.

Последнее направление нейтрализации оказалось крайне эффективным в рационах кур-несушек и бройлеров. Использование «Неофунгистата» в рационах коров при норме ввода 200-300 г/гол день, и нагрузке токсинов на уровне МДУ и выше в кормах, зерне, силосе, сене в особенности в весенне-летний период резко снижает выбраковку коров и нормализует ситуацию, что подтверждает высокую эффективность продукта.

Список литературы

1. Сельскохозяйственное обозрение «Ценовик» №1, 2012, стр.74, часть I.
М.А. Малков, В.В. Богомолов, Т.В, Данькова, К.А. Краснов «Микотоксины: стратегия устранения их влияния на организм животных и птицы».
2. Сельскохозяйственное обозрение «Ценовик» №2, 2012, стр.74, часть II.
М.А. Малков, В.В. Богомолов, Т.В, Данькова, К.А. Краснов «Микотоксины: стратегия устранения их влияния на организм животных и птицы».
3. Животноводство России январь 2012, стр.54 М.А. Малков, В.В. Богомолов, Т.В, Данькова, К.А. Краснов «Какой сорбент микотоксинов предпочтительнее»
4. Микробиология т XXXV, в.2, с.312, 1968г. М.А. Малков «Дифференциация ядер у *Pen.nigricans* Thom.
5. Dairy Technical, Service Specialist, Diamond publ. 2/3 2016. Kevin Leahy, Ph.D
Inflammation energy, and milk production