

ГОМЕОСТАЗ КРОЛИКОВ ПРИ СОЧЕТАННОМ МЕТАЛЛОТОКСИКОЗЕ

Потапова С.Н., Сагдеев Д.Р., Кадиков И.Р., Корчемкин А.А., Вафин И.Ф.

ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности,
420075, г.Казань, Научный городок-2,
e-mail: vnivi@mail.ru

В настоящее время тяжелые металлы относятся к числу одних из самых распространенных и опасных экополлютантов. Они представляют большую угрозу для здоровья человека и сельскохозяйственных животных. Статья посвящена изучению воздействия кадмия и свинца на организм кроликов, а именно их антиоксидантную систему, биохимические показатели крови и токсикокинетику металлов. По результатам полученных данных, было выяснено, что сочетанное воздействие кадмия и свинца за 45 дней активизирует процессы, связанные с возникновением оксидативного стресса, стимулирует активное разрушение клеток печени и почек, вызывая их гипофункцию, способствует патологически высокому накоплению кадмия и свинца в печени, почках и бедренных костях.

Ключевые слова: кадмий, свинец, биохимические показатели, антиоксидантная система, токсикокинетика.

Введение. В настоящее время тяжелые металлы относятся к числу одних из самых распространенных и опасных экополлютантов. Они представляют большую угрозу для здоровья человека и сельскохозяйственных животных. Вызывая ряд необратимых нарушений в организме, они способствуют снижению продуктивности животных и ухудшению качества животноводческой продукции. Кадмий и свинец играют ключевую роль в загрязнении окружающей среды [1, 2].

Основными источниками этих элементов являются воздух, почва, загрязненная вода и продукты питания [7, 8]. Они распределяются по всему организму и в основном аккумулируются в печени и почках. Вызывая ряд нарушений функций печени, повреждения становятся необратимыми и проявляются повышением уровня ферментов в крови и снижением синтеза белка [6, 9, 11]. В то же время интенсивное накопление металлов в эпителиальных клетках проксимального канальца почек приводит к генерализованной реабсорбционной дисфункции, сопровождающейся полиурией, низкомолекулярной протеинурией и структурным изменениям почечной ткани [6, 9, 10]. Помимо этого, имеются данные что свинец и кадмий способны вызывать повреждения антиоксидантной, репродуктивной и других систем в организме [4, 9]. Так,

свинец оказывает большое влияние на минерализующие ткани. Тот факт, что свинец и кадмий имеют сравнимый радиус с ионами кальция, означает, что оба токсичных металла могут привести к повреждению костей путем вытеснения ионов кальция [5].

Стоит учитывать, что в настоящий момент организм человека и животных подвергается воздействию не одного, а сразу нескольких тяжелых металлов, и поэтому важно установить, может ли привести совместное воздействие кадмия и свинца к возможному синергизму или антагонизму, аддитивным или новым эффектам, которые не наблюдаются при одиночном воздействии металлов [9].

Целью нашего исследования явилось изучение совместного влияния кадмия и свинца на организм животных в различных дозировках.

Материалы и методы. Эксперимент был проведен в отделении токсикологии ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» в течение 45 дней. Для этого после двух недель адаптации 15 кроликов методом случайной выборки были распределены на три опытные группы по 5 кроликов в каждой. Первая группа была биологическим контролем, вторая – получала кадмий и свинец с кормом по 2 предельно допустимые концентрации (ПДК) ($CdCl_2$ – 0,6 мг/кг, $Pb(CH_3COO)_2$ – 10 мг/кг корма), а третья

– те же элементы, что во второй группе по 5 ПДК (CdCl_2 – 1,5 мг/кг, $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ – 25 мг/кг корма). На протяжении всего опыта у животных был свободный доступ к питьевой воде и к сбалансированному корму.

Уровень малонового диальдегида (МДА) исследовали в образцах цельной крови по реакции с тиобарбитуровой кислотой фотоколориметрическим методом до начала эксперимента, на 15, 30 и 45 сутки. Биохимический анализ сыворотки крови с определением аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, мочевины, кальция (Са), общего белка провели на биохимическом анализаторе «АРД - 200» на 45 сутки. Количество кадмия и свинца в печени, почках и костях определили методом атомной абсорбции на анализаторе AAC Perkin Elmer Analyst

200. Эвтаназию и хирургические вмешательства провели в соответствии с требованиями, изложенными «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целях».

Обработку цифрового материала провели методом вариационной статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту.

Результаты исследования, обсуждения.

В ходе опыта видимых изменений в поведении кроликов первой, второй групп не наблюдали, а у животных третьей группы к 30 суткам отмечалось снижение пищевой возбудимости.

Уровень МДА (рисунок 1) в группе кроликов, получавших с кормом кадмий и свинец по 2 ПДК (группа 2), повысился с 0,190 Нмоль/мл до 1,420 Нмоль/мл к 45 суткам, что не превышает пределов нормы, однако находится на верхней ее

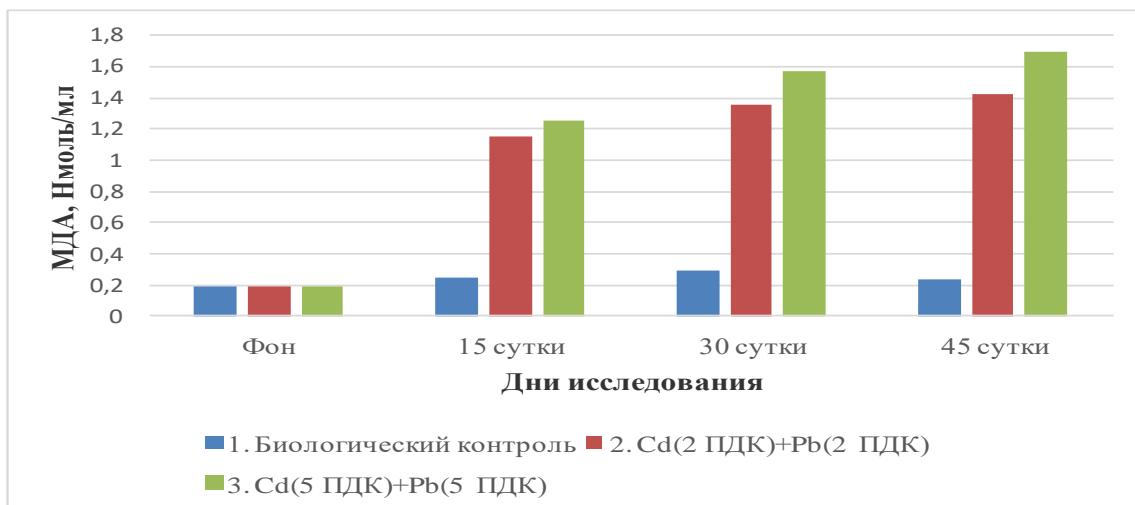


Рисунок 1 - Уровень МДА кроликов до начала опыта, на 15, 30 и 45 сутки

границе.

В то же время у животных, получавших данные металлы по 5 ПДК (группа 3), уровень МДА был повышен и к 45 суткам составил 1,689 Нмоль/мл. Это косвенно может свидетельствовать об активации в организме процессов, связанных с возникновением оксидативного стресса [3].

По данным таблицы 1 значения фермента АЛТ в группах, получавших кадмий и свинец, были ниже контрольных показателей на 25 % ($p<0,01$) (группа 2) и 36 % ($p<0,001$) (группа 3).

Ферменты АСТ и ЩФ в данных группах увеличились на 26 % АСТ ($p<0,01$) и 11 % ЩФ ($p<0,05$) (группа 2), на 57 % АСТ ($p<0,001$) и 26 % ЩФ ($p<0,01$) (группа 3).

Уровень креатинина на 45 сутки был выше контрольных значений в группах, получавших кадмий и свинец по 2 и 5 ПДК на 6 % ($p<0,05$) (группа 2), 17 % ($p<0,05$) (группа 3), при этом мочевина уменьшилась на 7 % ($p<0,05$) (группа 2) и 23 % ($p<0,01$) (группа 3). Содержание общего белка во всех подопытных группах было практически одинаковым.

Таблица 1 - Биохимические показатели крови кроликов на 45 сутки.

Показатель, единица измерения	Опытная группа		
	Биологический контроль	Cd(2 ПДК)+Pb(2 ПДК)	Cd(5 ПДК)+Pb(5 ПДК)
АЛТ, Ед/л	100,00 ± 1,20	75,00 ± 1,93	64,00 ± 1,09
АСТ, Ед/л	42,00 ± 1,65	53,00 ± 1,32	66,00 ± 1,70
ЩФ, Ед/л	121,00 ± 3,24	134,00 ± 3,75	153,00 ± 3,95*
Креатинин, мкмоль/л	146,90 ± 3,08	156,60 ± 3,19*	171,80 ± 3,21*
Мочевина, ммоль/л	6,32 ± 0,11	5,90 ± 0,29*	4,84 ± 0,31
Об. белок, г/л	65,00 ± 0,73	66,00 ± 0,54	65,00 ± 0,44

Примечание - * - уровни достоверности различия с контролем, $P \leq 0,05$

Учитывая результаты биохимического анализа сыворотки крови, можно сделать вывод, что совместное поступление кадмия и

свинца в организм кроликов стимулирует интенсивное разрушение гепатоцитов и нефронов, тем самым нарушая их функции.

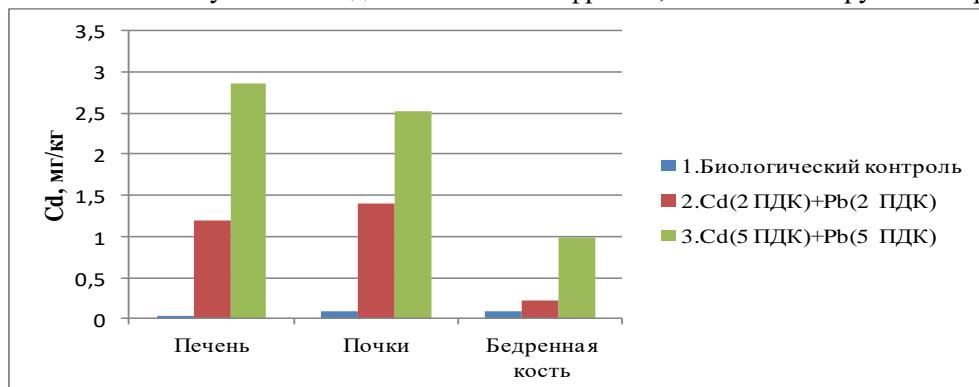


Рисунок 2 - Содержание кадмия в печени, почках и бедренной кости кроликов на 45 сутки.

На рисунке 2 представлено содержание кадмия в печени, почках и бедренной кости у кроликов на 45 сутки. Содержание данного элемента в печени составило 1,185 мг/кг (группа 2), что на 1,159 мг/кг выше контрольных значений, а в группе 3 – 2,058 мг/кг,

что выше на 2,032 мг/кг; в почках 1,407 мг/кг (группа 2), разница с контрольной группой – 1,309 мг/кг и 2,828 мг/кг (группа 3), разница – 2,730 мг/кг; в бедренной кости 0,212 мг/кг (группа 2), что выше контрольных показателей на 0,130 мг/кг и 0,980 мг/кг (группа 3), что выше – на 0,898 мг/кг. Из рисунка 3 видно, что при поступлении в организм металлов с кормом в дозах по 2 и 5

ПДК, больше всего свинца депонируется в печени, а меньше всего в бедренных костях. Также заметна значительная разница этого показателя между биологическим контролем и опытными группами. Так, уровень свинца в печени у кроликов из группы 2 составил 1,465 мг, что выше контрольных значений на 1,439 мг/кг, а в группе 3 – 2,828 мг/кг, что выше – на 2,802 мг/кг; в почках 1,600 мг/кг (группа 2), разница с биологическим контролем – 1,556 мг/кг и 2,512 мг/кг (группа 3), разница – 2,468 мг/кг; в бедренных костях – 1,429 мг/кг (группа 2), что выше – на 1,340 мг/кг и 2,113

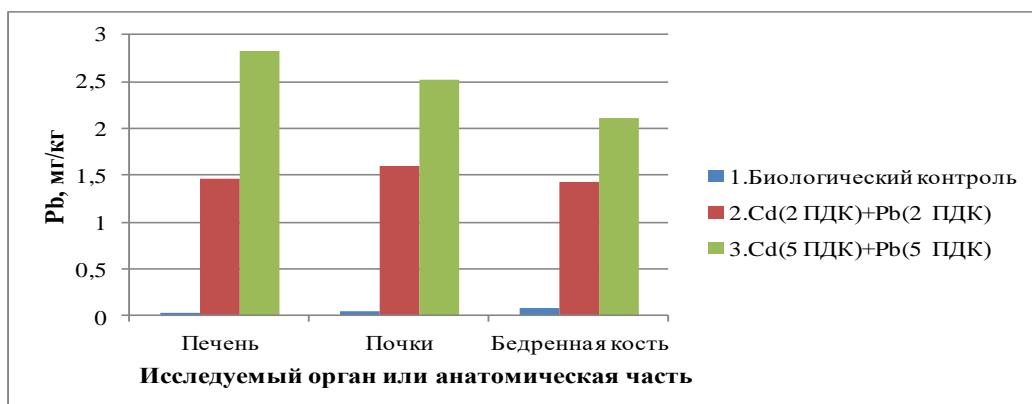


Рисунок 3 - Содержание свинца в печени, почках и бедренной кости кроликов на 45 сутки

мг/кг (группа 3), разница – 2,024 мг/кг.

Заключение. Таким образом, сочетанное воздействие кадмия и свинца у кроликов за 45 дней активизирует процессы, связанные с возникновением оксидативного стресса сти-

мулирует активное разрушение клеток печени и почек, вызывая их гипофункцию, способствует патологически высокому накоплению кадмия и свинца в печени, почках и бедренных костях.

Литература

1. Ежкова, А.М. Содержание тяжелых металлов в говядине при различной степени техногенной нагрузки / А.М. Ежкова, А.Х. Яппаров, В.О. Ежков, Р.Н. Файзрахманов, Г.Я. Сафиуллина, Д.В. Ежков, М.Г. Газизов // Вестник технологического университета. - 2016. - Т.19. - №20 - С. 179.
2. Конюхова, В.А. Результаты мониторинга тяжелых металлов в кормах и воде в некоторых регионах РФ / В.А. Конюхова, И.Р. Кадиков, А.А. Корчемкин, К.Х. Папуниди, Р.М. Асланов, Е.Л. Матвеева // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана – 2019. – 240 (4). – С. 109.
3. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: Справочник / Под ред. проф. И.П. Кондрахина. – М.: КолосС, 2004. – С. 169.
4. Ahmed E. Abdel Moneim Indigofera oblongifolia Prevents Lead Acetate-Induced Hepatotoxicity, Oxidative Stress, Fibrosis and Apoptosis in Rats / Ahmed E. Abdel // PLoS One. – 2016- 11 (7).
5. Andy K.O. Bone lead (Pb) content at the tibia is associated with thinner distal tibia cortices and lower volumetric bone density in postmenopausal women / Andy K.O Wonga, Karen A. Beattieb, Aakash Bhargavab, Marco Cheungb, Colin E. Webberc , David R. Chettled, Alexandra Papaioannoue, Jonathan D. Adachib, the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group // Bone – 79 - P. 58.
6. Heba M. Abdou. Protective Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid against Lead Acetate-Induced Toxicity in Liver and Kidney of Female Rats /Heba M. Abdou, Mohamed A. Hassan // Biomed Res Int. – 2014 - 435857, 11.
7. Jaeouk Ahn. Changes of Atmospheric and Blood Concentrations of Lead and Cadmium in the General Population of South Korea From 2008 to 2017 /Jaeouk Ahn, Nam-Soo Kim, Byung-Kook Lee, Inbo Oh, Yangho Kim // Int. J. Environ. Res. Public Health – 2019 – 16 (12): 2096.
8. Jerzy Wieczorek. Assessment of the pollution and ecological risk of lead and cadmium in soils / Jerzy Wieczorek, Agnieszka Baran, Krzysztof Urbanski, Ryszard Mazurek, Agnieszka Klimowicz-Pawlas // Environ Geochem Health – 2018 - 40, P. 2325.
9. Milena Andjelkovic. Toxic Effect of Acute Cadmium and Lead Exposure in Rat Blood, Liver, and Kidney/ Milena Andjelkovic, Aleksandra Buha Djordjevic, Evica Antonijevic, Biljana Antonijevic, Momcilo Stanic, Jelena Kotur-Stevuljevic, Vesna Spasojevic-Kalimanovska, Milos Jovanovic, Novica Boricic, David Wallace, Zorica Bulat // Int. J. Environ. Res. Public Health – 2019 – 16 (2), 274.
10. Ram B. Jain Cadmium and kidney function: Concentrations, variabilities, and associations across various stages of glomerular function / Ram B. Jain// Environmental Pollution – 2019 - 256: 113361.
11. Verónica Souza Arroyo. Liver and Cadmium Toxicity / Verónica Souza Arroyo, Karina Martínez Flores, Leticia Bucio Ortiz, Luis Enrique Gómez-Quiroz, María Concepción Gutiérrez-Ruiz// Journal of Drug Metabolism & Toxicology - 2012 - S5: 001.

HOMEOSTASIS OF THE RABBITS UPON CADMIUM AND LEAD EXPOSURE

Sagdeev D. R., Potapova S. N., Kadikov I. R., Korchemkin A.A., Vafin I.F.

FSBSI «Federal Center for Toxicological,

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ОТ ПРОФЕССИОНАЛОВ

Heavy metals are among the most common and dangerous environmental pollutants. They pose a major threat to human and farm animal health. The article is devoted to the study of the effects of cadmium and lead in chronic intoxication of rabbits on their antioxidant system, biochemical parameters of blood, and the toxicokinetics of metals. Our findings suggested that the combined effect of cadmium and lead for 45 days activates the processes associated with the occurrence of oxidative stress, stimulates the active destruction of liver and kidney cells, causing their hypofunction, contributes to the pathologically high accumulation of cadmium and lead in the liver, kidneys and thighs.

Keywords: cadmium, lead, biochemical parameters, antioxidant system, toxicokinetics.

References

1. Ezhkova, A.M. The content of heavy metals in beef at various degrees of technogenic load / A.M. Ezhkova, A. H. Yapparov, V. O. Ezhkov, R. N. Fayzrakhmanov, G. Ya. Safiullina, D. V. Ezhkov, M. G. Gazizov // Bulletin of the Technological University. - 2016. - Vol. 19. - No. 20 - P. 179.
2. Konyukhov, V. A. Results of monitoring of heavy metals in feed and water in some regions of the Russian Federation / V. A. Konyukhov, I. R. Kadykov, A. A. Korchemkin, K. H. Popuniti, R. M. Aslanov, E. L. Matveeva // scientific notes of the Kazan state Academy of veterinary medicine. N.Uh. Bauman – 2019. – 240 (4). – P. 109.
3. Methods of veterinary clinical laboratory diagnostics: Guide / Under the editorship of Professor I. P. Kondrahin. – M.: Koloss, 2004. – S. 169.
4. Ahmed E. Abdel Moneim Indigofera oblongifolia Previene la Hepatotoxicidad Inducida por Acetato de Plomo, el Estrés Oxidativo, la Fibrosis y la Apoptosis en Ratas / Ahmed E. Abdel // PLoS One. – 2016 - 11 (7).
5. Andy K. O. Bone lead (Pb) content at the tibia is associated with thinner distal tibia cortices and lower volumetric bone density in postmenopausal women / Andy K. O Wonga, Karen A. Beattieb, Aakash Bhargavab, Marco Cheungb, Colin E. Webberc, David R. Chettled, Alexandra Papaioannoue, Jonathan D. Adachib, the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group // Bone – 79 - P. 58.
6. Heba M. Abdou. Papel Protector del Ácido Graso Poliinsaturado Omega-3 frente a la Toxicidad Inducida por Acetato de Plomo en el hígado y el Riñón de Ratas Hembra / Heba M. Abdou, Mohamed A. Hassan // Biomed Res Int. – 2014 - 435857, 11.
7. Jaeouk Ahn. Changes of Atmospheric and Blood Concentrations of Lead and Cadmium in the General Population of South Korea From 2008 to 2017 /Jaeouk Ahn, Nam-Soo Kim, Byung-Kook Lee, Rioc Oh, Yangho Kim // Int. J. Environ. Res. Salud Pública – 2019 – 16 (12): 2096.
8. Jerzy Wieczorek. Assessment of the pollution and ecological risk of lead and cadmium in soils / Jerzy Wieczorek, Agnieszka Baran, Krzysztof Urbanski, Ryszard Mazurek, Agnieszka Klimowicz-Pawlas // Environ Geochem Health – 2018 - 40, P. 2325.
9. Milena Andjelkovic. Toxic Effect of Acute Cadmium and Lead Exposure in Rat Blood, Liver, and Kidney/ Milena Andjelkovic, Aleksandra Buha Djordjevic, Evica Antonijevic, Biljana Antonijevic, Momcilo Stanic, Jelena Kotur-Stevuljevic, Vesna Spasojevic-Kalimanovska, Milos Jovanovic, Novica Boricic, David Wallace, Zorica Bulat // Int. J. Environ. Res. Salud Pública – 2019 – 16 (2), 274.
10. Ram B. Jain Cadmio y función renal: Concentraciones, variabilidades y asociaciones en varias etapas de la función glomerular / Ram B. Jain // Contaminación ambiental – 2019-256: 113361.
11. Verónica Souza Arroyo. Toxicidad hepática y Cadmio / Verónica Souza Arroyo, Karina Martínez Flores, Leticia Bucio Ortiz, Luis Enrique Gómez-Quiroz, María Concepción Gutiérrez-Ruiz // Journal of Drug Metabolism & Toxicology-2012-S5: 001

ТОКСИЧНОСТЬ СВИНЦА И Т-2 ТОКСИНА ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ

Сагдеев Д.Р.

ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, 420075, г.Казань, Научный городок-2, e-mail: vnivi@mail.ru

В статье приведен анализ показателей крови и естественной резистентности у кроликов при раздельном и сочетанном воздействии на их организм ацетата свинца (2 ПДК) и Т-2 токсина (2 ПДК). Результаты, полученные в ходе эксперимента, свидетельствуют о негативном действии экотоксикантов как при раздельном, так и совместном поступлении, снижая некоторые морфологические и биохимические показатели крови, а также показатели естественной резистентности животных. Приведена динамика накопления и распределения свинца в организме кроликов, а также корреляционные отношения в органах и тканях.

Ключевые слова: свинец, Т-2 токсин, кролики, биохимический показатель, гематологический показатель, естественная резистентность.

Введение. Постоянный рост населения и быстрое развитие производства привели в конце 20-го века ситуацию с состоянием окружающей среды во многих странах и регионах мира на грань экологического кризиса [1]. К числу основных факторов деградации природной среды относится ее загрязнение различными отравляющими веществами [6, 7]. Среди которых, наибольшую опасность представляют тяжелые металлы и микотоксины. Острая форма токсикоза сегодня встречается редко, однако синдром его хронической формы проявляется гораздо чаще [4, 8]. Воздействуя через загрязненный воздух, пищевые продукты, питьевую воду, напитки и почву они могут представлять собой определенную угрозу для здоровья животных и человека. Чаще всего возникают нарушения со стороны обмена веществ, а также пищеварительной, выделительной и иммунной систем [5, 9].

Материалы и методы. Работа по изучению воздействия свинца и Т-2 токсина проводилась на базе ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» на кроликах живой массой 2,5-2,8 кг, разделенных на 4 группы по 9 в каждой. Первая группа служила биологическим контролем и получала обычный рацион. Вторая подопытная группа затравливалась Т-2 токсином в дозе 2 ПДК (200 мкг/кг), третья получала ацетат

свинца в количестве 10 мг/кг массы. Четвертая получала сочетано Т-2 токсин и соль свинца в выше указанных дозах. Сроки проведения исследования – 30 суток.

Гематологический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе URIT-3020, биохимический анализ на автоматическом биохимическом анализаторе АРД-200. Содержание свинца определяли атомно-абсорбционным методом на AAC Perkin Elmer

AAAnalyst 200 на 10, 20 и 30 сутки. Эвтаназию и хирургические вмешательства провели в соответствии с требованиями, изложенными «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целях».

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась в соответствии с требованиями, приведенными в нормативных документах [2, 3].

Результаты исследований. У животных, получавших только микотоксины, наблюдалось снижение количества эритроцитов, гемоглобина, альбуминов и α -глобулинов к 30 сут на 6, 12, 6 и 26 % ниже фона. Концентрация β - и γ -глобулинов увеличивалась в исследуемые сроки на 13, 50, 50 % и 10, 30, 40 % соответственно (таблица 1).

Таблица 1. – Показатели крови кроликов при введении ацетата свинца и Т-2 токсина (n=9)

Показатели	Срок исследований, сут			
	Фон	10	20	30
Биологический контроль				
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	8,19 \pm 0,70	8,35 \pm 0,19	7,87 \pm 0,14	7,53 \pm 0,16
Гемоглобин, г/л	134,5 \pm 3,68	139,40 \pm 5,97	142,5 \pm 3,14	137,10 \pm 4,42
Общий белок, г/л	72,40 \pm 2,74	70,90 \pm 3,03	72,90 \pm 2,97	67,35 \pm 2,83
Альбумины, %	55,27 \pm 1,77	51,22 \pm 1,71	60,17 \pm 2,32	57,07 \pm 3,89
α -глобулины, %	12,84 \pm 1,28	9,24 \pm 0,45	7,66 \pm 0,18	11,93 \pm 1,25
β -глобулины, %	9,29 \pm 0,94	9,78 \pm 0,88	9,63 \pm 0,90	7,87 \pm 0,60
γ -глобулины, %	22,40 \pm 1,73	22,80 \pm 3,49	22,04 \pm 1,30	23,10 \pm 2,09
Т-2 токсин				
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	8,15 \pm 0,69	8,03 \pm 0,18	7,69 \pm 0,13	7,66 \pm 0,16
Гемоглобин, г/л	136,2 \pm 3,75	135,20 \pm 5,79	120,99 \pm 2,68*	119,85 \pm 3,87*
Общий белок, г/л	71,10 \pm 2,71	73,22 \pm 3,15	74,63 \pm 3,06	76,48 \pm 3,21
Альбумины, %	55,22 \pm 1,76	54,93 \pm 1,83	51,97 \pm 2,01	51,90 \pm 3,56
α -глобулины, %	12,63 \pm 1,26	8,72 \pm 0,42	9,18 \pm 0,21*	9,34 \pm 0,98
β -глобулины, %	9,27 \pm 0,93	10,47 \pm 0,94	12,90 \pm 1,21	12,92 \pm 1,01*
γ -глобулины, %	17,92 \pm 1,38	21,91 \pm 3,35	23,29 \pm 1,38	24,32 \pm 2,22
Свинец				
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	8,10 \pm 0,68	7,78 \pm 0,17	7,40 \pm 0,12	7,29 \pm 0,15
Гемоглобин, г/л	123,30 \pm 3,4	126,55 \pm 5,46	101,21 \pm 2,25*	100,38 \pm 3,25*
Общий белок, г/л	60,96 \pm 2,33	58,35 \pm 2,52*	55,64 \pm 2,28*	54,86 \pm 2,30*
Альбумины, %	52,92 \pm 1,69	48,68 \pm 1,63*	48,67 \pm 1,89*	44,98 \pm 1,96
α -глобулины, %	12,65 \pm 1,27	14,29 \pm 0,68*	14,54 \pm 0,33*	17,71 \pm 1,88
β -глобулины, %	11,80 \pm 1,19	15,10 \pm 1,36*	14,75 \pm 1,39*	13,68 \pm 1,07*
γ -глобулины, %	18,49 \pm 1,43	17,30 \pm 2,65	17,17 \pm 1,02*	22,18 \pm 2,03
Т-2 токсин+Свинец				
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	8,19 \pm 0,69	7,78 \pm 0,17	6,98 \pm 0,11*	6,96 \pm 0,14
Гемоглобин, г/л	147,69 \pm 4,09	143,25 \pm 6,2	136,09 \pm 3,04	132,92 \pm 4,33
Общий белок, г/л	60,99 \pm 2,35	59,77 \pm 2,59*	60,36 \pm 2,47*	57,94 \pm 0,94*
Альбумины, %	56,51 \pm 1,81	53,68 \pm 1,81	42,94 \pm 1,13*	45,28 \pm 1,97
α -глобулины, %	11,37 \pm 1,14	10,80 \pm 0,51	9,72 \pm 0,22*	8,30 \pm 0,89
β -глобулины, %	9,39 \pm 0,95	8,92 \pm 0,82	7,58 \pm 0,71	6,85 \pm 0,53
γ -глобулины, %	17,92 \pm 1,38	16,12 \pm 2,47	18,54 \pm 1,10	19,35 \pm 1,78

Примечание – * – различия достоверны с точностью $P < 0,05$.

В третьей группе животных, получавших свинец, эритроциты и общий белок к концу опыта снижались на 10 %. Также в исследуемые сроки, происходило снижение количества альбуминов на 8, 8 и 15 %, а фракции α - и β -глобулинов повышались на 13, 15, 40 % и 28, 25 и 16 % от фоновой величины. Прослеживалось увеличение концентрации γ -глобулинов на 20 % к концу эксперимента.

В четвертой группе (Т-2 токсин + ацетат свинца) кроликов наблюдалось снижение содержания эритроцитов к 30 сут на 15 %, альбуминов – на 20 %, повышение α - и β -глобулинов – на 27 и 27 % соответственно (таблица 1).

При изучении показателей естественной резистентности отмечали снижение содержания лейкоцитов в группе, получавшей Т-2 токсин, на 15 %, фагоцитарной активности

на 16 % и активности лизоцима – на 10 % соответственно.

В третьей группе прослеживалось снижение фагоцитарной активности на 13 %, а активности лизоцима на 12 %.

У кроликов, получавших токсиканты сочетанно, к концу исследования отмечалось снижение практически всех показателей фагоцитоза. Так, количество лейкоцитов снижалось на 20, фагоцитарное число на 8 и 14 %, емкость на 23 и 15 %, лизоцимная активность на 15 и 11 % соответственно.

В группе животных, получавших Т-2 токсин, содержание Т- и В-лимфоцитов уменьшалось в среднем на 10-11 %. В группе, получавшей ацетат свинца, происходило снижение бурса зависимых клеток на 13 %, а в четвертой группе количество Т-лимфоцитов снижалось на 17 %, В-лимфоцитов на 16 % к концу опыта. При изучении воздействия солей свин-

ца и Т-2 токсина на организм животных учитывался также уровень накопления свинца в органах на 10 (рисунок 1), 20 (рисунок 2) и 30 сутки (рисунок 3).

На рисунке 1 видно, что содержание свинца во внутренних органах кроликов контрольной группы в печени, почках, мышцах и костях составило 1,02, 0,33, 0,23 и 0,77 мг/кг массы тела.

При скармливании корма в течение первых 10 суток, контаминированного ацетатом свинца в дозе 2 ПДК, наибольшая концентрация свинца отмечалась в печени, почках

и костях. В сравнении с контрольным уровнем наблюдалось превышение в 2,44 раза в печени, 11,09 раз в почках и 4,2 раза в костях животных. В мышцах содержание свинца превышало исходные показатели в 3,5 раза. При совместном поступлении ацетата свинца и Т-2 токсина содержание свинца в печени, мышцах и костях в 1,05, 1,28 и 1,25 раза было выше, чем при раздельном их введении. В почках животных, получавших оба токсиканта, увеличение количества тяжелого металла было лишь в 1,01 раза в отличие от кроликов,

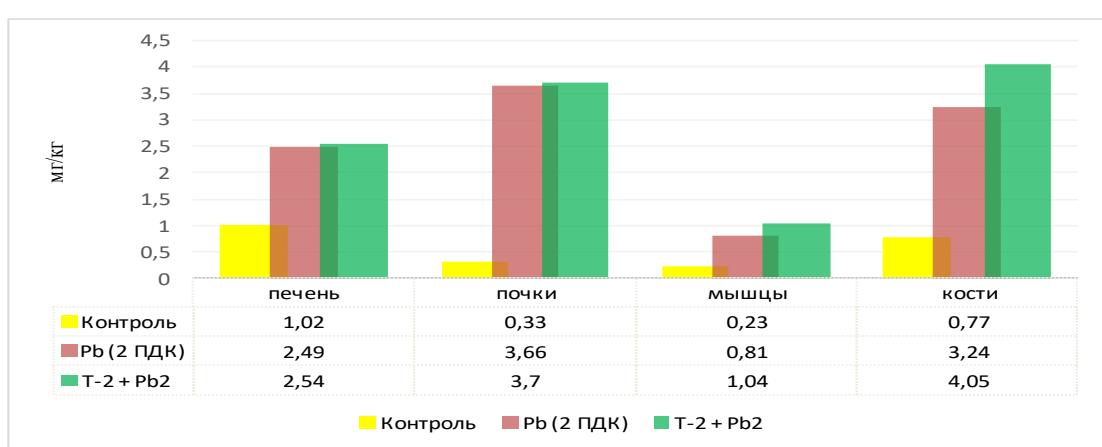


Рисунок 1 – Содержание свинца в органах кроликов при раздельной и совместной затравке ацетатом свинца и Т-2 токсином на 10 сутки (n=9)

получавших только свинец. При сочетанной затравке кроликов смеси экополлютантов наблюдали увеличение свинца во всех органах.

Так, к 20 суткам исследований содержание его в печени, почках, мышцах и костях превышало в 2,76, 13,36, 5,17 и 5,59 раза соответственно.

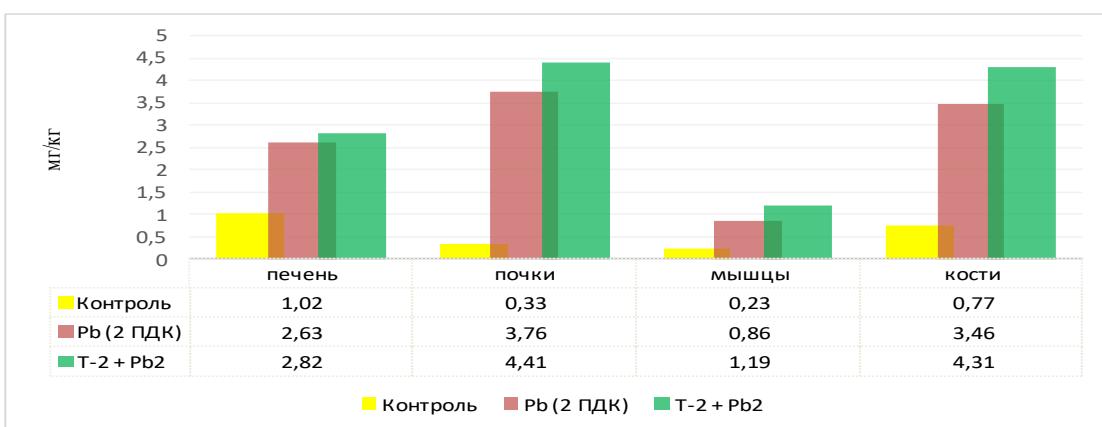


Рисунок 2 – Содержание свинца в органах кроликов при раздельной и совместной затравке ацетатом свинца и Т-2 токсином на 20 сутки (n=9)

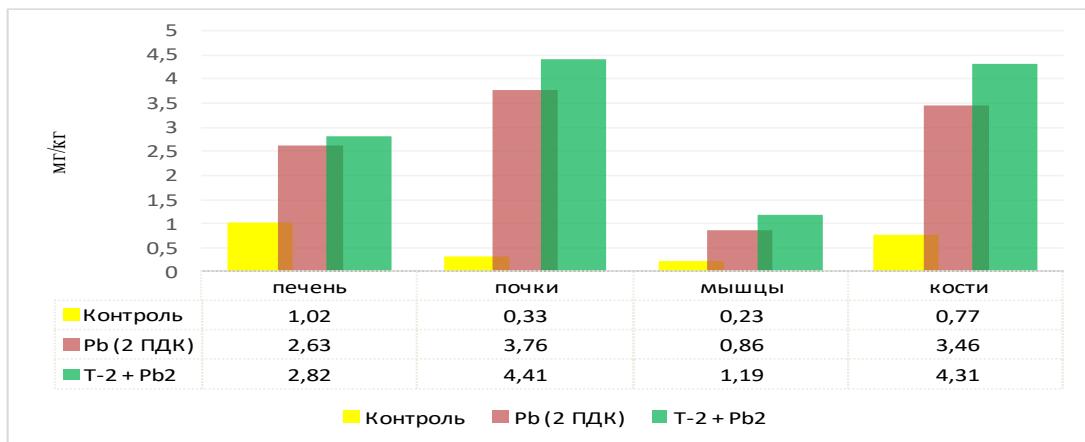


Рисунок 3 – Содержание свинца в органах кроликов при раздельной и совместной затравке ацетатом свинца и T-2 токсином на 30 сутки (n=9)

В сравнении с контролем данные показатели были больше в 1,85 раза (печень), 2,3 раза (почки) и 1,25 раза (кости). Тогда как в мышцах содержание свинца превышает в 1,17 раза и составляет 0,27 мг/кг массы тела.

Заключение. Таким образом, совместное поступление T-2 токсина и свинца в орга-

низм животных в малых дозах вызывает потенцирование токсического эффекта, характеризующееся изменением гематологических, биохимических и иммунобиологических показателей, а содержание его в отдельных органах значительно превышает показатели фона.

Литература

- Биогеохимия химических элементов и соединений в природных средах: материалы III международной школы-семинара молодых исследователей, 23-28 апреля 2018 года / под ред. В.А. Боева, А.И., А.И. Сысо, В.Ю. Хорошавина. – Тюмень: Тюменский государственный университет, 2018. – 450 с.
- ГОСТ 34100.1-2017/ISO/IEC Guide 98-1:2009 Неопределенность измерения. Введение в руководства по выражению неопределенности измерения. – М.: Стандартинформ, 2018. – 28 с.
- ГОСТ Р 8.736-2011 Государственная система обеспечения единства измерений (ГСИ). Измерения прямые многократные. Методы обработки результатов измерений. Основные положения. – М.: Стандартинформ, 2013. – 24 с.
- Егоров, В.И. Биохимические показатели сыворотки крови овец при сочетанном воздействии микотоксина, пиретроидов и тяжелого металла / В.И. Егоров, Г.Г. Галяутдинов, Э.К. Папуниди // Ветеринарный врач. – 2009. – № 3. – С. 49-51.
- Машанов, А.И Биологическая безопасность пищевых продуктов: учеб. пособие // А.И. Машанов. – Красноярск, 2016. – 117 с.
- Пляцук, Д.Л. Предпосылки построения модели вероятностного распределения загрязняющих веществ в атмосфере / Д. Л. Пляцук, В. М. Шмандий // Екологічна безпека. – 2014. – № 2. – С. 56.
- Узаков, З.З. Тяжелые металлы и их влияние на растения / З.З. Узаков // Символ науки: международный научный журнал. – 2018. – № 1-2. – С. 52.
- Qin Zhao, Zhao-Si Yang, San-Jie Cao, Yung-Fu Chang, Yu-Qin Cao, Jia-Bing Li, Zi-Xuan Yao, Yi-Ping Wen, Xiao-Bo Huang, Rui Wu, Qi-Gui Yan, Yong Huang, Xiao-Ping Ma, Xin-Feng Han, Yinglong Wu Acute oral toxicity test and assessment of combined toxicity of cadmium and aflatoxin B1 in Kunming mice. Food and Chemical Toxicology, 2019. - no. 131. - P. 110.
- J. Ramaprasad, Suhas Souri, A.Sharma, G.Sharma, Chala, Merera Ergae Contaminants and Toxins in Foods and Feeds. International Journal of Environmental Science and Technology, 2016, - no. 2 (1). - P. 82.

**TOXICITY OF LEAD AND T-2 TOXIN AT THEIR COMBINED
ADMINISTRATION INTO ANIMALS**

Sagdeev D. R.

*FSBSI «Federal Center for Toxicological,
Radiation and Biological Safety»,
420075, Kazan, Nauchnyi gorodok-2,
e-mail: vnivi@mail.ru*

The article provides an analysis of blood parameters and natural resistance in rabbits with separate and combined exposure to lead (2 MPC) and T-2 toxin (2 MPC). The results obtained during the experiment indicate the negative effect of ecotoxicants both with separate and joint intake, reducing some morphological and biochemical parameters of blood, as well as indicators of natural resistance of animals. Dynamics of accumulation and distribution of lead in the body of rabbits, as well as correlation relations in organs and tissues are given.

Keywords: lead, T-2 toxin, rabbits, biochemical index, hematological index, natural resistance.

References

1. Biogeochemistry of chemical elements and compounds in natural environments: Materials of the III V School-seminar of the International Young Researchers, April 23-28, 2018 / edited by V.A. Boev, A.I., A.I. Syso, V.Y. Khoroshavin. - Tyumen: Tyumen State University, 2018. - 450 p.
2. GOST 34100.1-2017 / ISO/IEC Guide 98-1: 2009 Measurement uncertainty. Introduction to the guidelines for the expression of measurement uncertainty. – Moscow: Standartinform, 2018. – 28 p.
3. GOST R 8.736-2011 State system for ensuring the uniformity of measurements (GSI). Direct multiple measurements. Methods of processing measurement results. Basic provisions. – Moscow: Standartinform, 2013. – 24 p.
4. Egorov, V.I. Biochemical parameters of sheep blood serum under the combined effect of mycotoxin, pyrethroids and heavy metal / V. I. Egorov, G. G. Galyautdinov, E. K. Papunidi // veterinarian. – 2009. – No. 3. – P. 49-51.
5. Mashanov, A.I. And Biological safety of food products: Textbook // A.I. Mashanov. – Krasnoyarsk, 2016. – 117 p.
6. Plyatsuk, D.L. Prerequisites for constructing a model of the probabilistic distribution of pollutants in the atmosphere / D.L. Plyatsuk, V.M. Shmandiy // Ekologichna bezpeka. – 2014. – No. 2. – P. 56.
7. Uzakov, Z.Z. Heavy metals and their influence on plants / Z.Z. Uzakov // Symbol of science: international scientific Journal. – 2018. – No. 1-2. – P. 52.
8. Qin Zhao, Zhao-Si Yang, San-Jie Cao, Yung-Fu Chang, Yu-Qin Cao, Jia-Bing Li, Zi-Xuan Yao, Yi-Ping Wen, Xiao-Bo Huang, Rui Wu, Qi-Gui Yan, Yong Huang, Xiao-Ping Ma, Xin-Feng Han, Yinglong Wu Acute oral toxicity test and assessment of combined toxicity of cadmium and aflatoxin B1 in Kunming mice. Food and Chemical Toxicology, 2019, no. 131, P. 110.
9. J. Ramaprasad, Suhas Souri, A.Sharma, G.Sharma, Chala, Merera Ergae Contaminants and Toxins in Foods and Feeds. International Journal of Environmental Science and Technology, 2016, no. 2 (1), P. 82.

УДК 619:615.379.9:579:577.21
DOI 10.33632/1998-698X.2021-6-66-72

ЛИНКОМИЦИН – АССОЦИИРОВАННЫЙ ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА КРЫС

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ОТ ПРОФЕССИОНАЛОВ

Скворцов Е. В., Усольцев К. В., Мухаммадиев Риши. С., Мусин Р. Р., Быкова П. В.

ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности»
420075, Россия, г. Казань, ул. Научный городок-2
e-mail: eskvortsov@rambler.ru

Антибиотики широко применяются в животноводстве во всем мире. Настоящее исследование посвящено процессам трансформации кишечной микрофлоры крыс, как модельных животных, возникающим в результате действия антибиотиков. Была поставлена задача – определить влияние линкомицина на микробное сообщество кишечника. Для определения количества ДНК бактерий микрофлоры кишечника в анализируемых пробах был использован метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР РВ). Были проанализированы количества облигатных представителей микрофлоры кишечника (бифидобактерий, лактобацилл, кишечной палочки), а также условно-патогенных и патогенных микроорганизмов при воздействии антибиотика линкомицина. Объектом исследования были белые беспородные крысы-самцы в начальном возрасте 8 недель массой (163 ± 13) г. Введение антибиотиков в кормовой рацион крыс опытной группы не приводило к диарее и развитию побочных эффектов. В конце эксперимента физическое состояние крыс нормальное, шерстяной покров густой, глянцевый, глаза блестящие. Результаты исследования показали возникновение дисбиоза кишечной микрофлоры у крыс, принимавших линкомицины. На 14 сутки, в конце приема линкомицина в кале опытной группы было очень большое количество *Staphylococcus aureus* (14.5 ± 0.5) Ig ГЭ/г и *Bacteroides fragilis* (14.0 ± 0.5) Ig ГЭ/г и большое количество *Clostridium difficile* (9.5 ± 1.0) Ig ГЭ/г. Тогда как количество основных бактерий в кале контрольной группы, не получавшей линкомицинов, за время эксперимента существенно не изменилось. То, что содержание основных бактерий в кале контрольной группы за время эксперимента существенно не менялось говорит о том, что изменение состава кишечной микрофлоры опытной группы крыс вызвано применением антибиотика - линкомицина.

Ключевые слова: антибиотики, микробное сообщество кишечника, линкомицины, генетический анализ, дисбиоз.

Введение. Антибиотики широко применяются в животноводстве во всем мире. Однако бессистемное неконтролируемое их использование приводит к нарушению нормальной микрофлоры кишечника сельскохозяйственных животных, и это в конечном итоге приводит к потере продуктивности. Кроме того, продукты животноводства (мясо, молоко, яйца и др.) способны аккумулировать антибиотики и попадая в организм человека, оказывают отрицательное действие. Настоящее исследование посвящено процессам трансформации кишечной микрофлоры крыс, как модельных животных, возникающим в результате действия антибиотиков. Исследовано дисбиотическое действие линкомицина на микробное сообщество кишечника крыс.

Применение антибиотиков вызывает дисбаланс кишечной микрофлоры, приводит к увеличению патогенных бактерий, заболеваниям кишечника и других органов [1]. В дан-

ном исследовании для генерации дисбиоза мы применяли линкомицины. Линкомицин действует путем ингибиции рибосомальной транслокации и синтеза белка [11].

Наиболее серьезным кишечным заболеванием - последствием применения антибиотиков является псевдомембранный колит, который является типичной антибиотико-ассоциированной болезнью, вызываемой увеличением количества *C. difficile* [2, 6 - 8]. Недавние оценки показывают, что инфекции *C. difficile* убивают десятки тысяч человек каждый год [3, 9]. Лечение антибиотиками зачастую является причиной размножения *C. difficile* в кишечнике. Анализ литературных данных показал, что около 90 % пациентов с диагнозом инфекции *C. difficile* использовали антибиотики в течение предыдущих 3 месяцев, причем цефалоспорины третьего поколения и линкомицины наиболее сильно коррелировали с последующей инфекцией *C. difficile* [4, 10].

В данной работе была поставлена задача – исследовать влияние линкомицина на микробное сообщество в кишечнике лабораторных крыс.

Для решения этой задачи был использован метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР РВ).

Необходимо отметить, что качество стандартных микробиологических методов, по данным наших исследований, очень низкое. Большое количество бактерий погибают в процессе взятия проб и проведения анализов. Результаты анализов сильно зависят от минимальных отличий в процедурах микробиологических операций посева, избежать которых невозможно. Погрешность таких методов зачастую превосходит величину эффекта от применения антимикробных препаратов.

В кишечнике постоянно происходит деление и отмирание существующих там бактерий и их вынос с каловыми массами в живом и мертвом виде. Содержание бактерий в кале пропорционально их содержанию в кишечнике.

Каждый род бактерии имеет свой, присущий только ему набор генов. Содержание бактерий, а значит и их генов, в кале пропорционально их содержанию в кишечнике. Определить количество генов бактерий можно методом ПЦР-РВ.

Цель работы – исследование микробного сообщества кишечника крыс при линкомицинах – ассоциированном дисбиозе.

Материалы и методы. Объектом исследования были белые беспородные крысы-самцы в начальном возрасте 8 недель массой (163 ± 13) г. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами, одобренными Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности»

(приказ № 251-п от 22. 11. 2017 г.). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».

Опытная группа в количестве 10 беспородных крыс-самцов получала ячмень кормовой и линкомицин в растворе с помощью зонда 2 раза в сутки из расчета 60 мг линкомицина/кг веса крысы в сутки. Контрольная группа в количестве 10 крыс получала ячмень кормовой, равный по количеству опытной группе, но без линкомицина (количества приведены в таблице 1). Дача линкомицина продолжалась 14 дней (9 и 10 недели возраста крыс).

Получение каловых проб. Для получения проб кал усредняли, перемешиванием в фарфоровой ступке, и определяли его влажность методом высушивания при 105 °C до постоянной массы. Эту процедуру проводили с калом исследуемой и контрольной групп крыс.

ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Количество ДНК основных бактерий микрофлоры кишечника в анализируемых пробах определяли с помощью набора реагентов «Колонофлор-8» (ООО «АльфаЛаб», Россия). Он предназначен для количественной оценки состояния микробиоценоза толстого кишечника методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией результатов амплификации в режиме реального времени (ПЦР РВ). Праймеры и зонды набора соответствуют консервативным участкам генов кишечных бактерий. Количество ДНК бактерий микрофлоры кишечника в пробах выражали в 1g ГЭ/г кала – в десятичных логарифмах ген-эквивалентов в 1

Таблица 1 - Рационы кормления и дозы антибиотиков

Возраст крыс, недели	Контрольная группа	Опытная группа	
		Ячмень грамм/сутки	Линкомицин мг/сутки
9	20	20	9.7
10	20	20	9.7

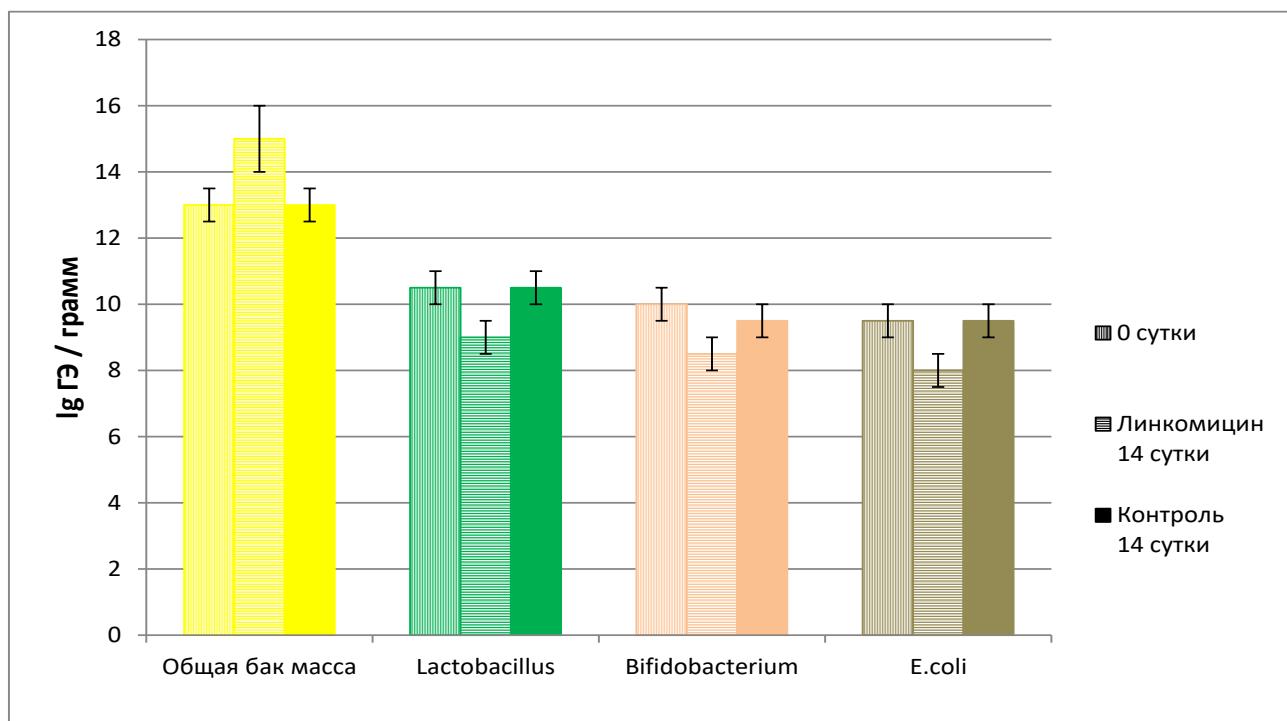


Рисунок 1 - Диаграммы изменения количества кишечных бактерий при приеме линкомицина. Исследовано методом (ПЦР-РВ) с флуоресцентной детекцией

грамм кала.

Для приготовления каловой суспензии в соответствующее пробам количество микроЭентрифужных пробирок (объемом 1,5 мл) вносили 0,8 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида.

Далее в каждую пробирку отдельным подрезанным наконечником с аэрозольным барьером вносили 0,1 г усредненных проб кала и тщательно ресус-пендирировали на вортексе до образования гомо-генной суспензии. ДНК, анализируемых микроорганизмов, выделяли из каловых суспензий с помощью реагентов набора «Коленофлор-8» в соответствии с

протоколом производителя.

Постановку ПЦР РВ и интерпретацию полученных данных осуществляли с использованием амплификатора с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени «CFX 96» («Bio-Rad», США). Общий объем реакционной смеси – 35 мкл, включая объем пробы ДНК – 5 мкл ПЦР, проводили по следующей программе: (1 цикл) 94 °C - 15 минут, (2 цикл) 5 повторов: 94 °C - 5 секунд (денатурация), 58 °C - 11 секунд (отжиг праймеров), 72 °C - 10 секунд (эло-нгация), (3 цикл) 40 повторов: 94 °C - 5 секунд, 58 °C - 30 секунд (регистрация флуоресценции по

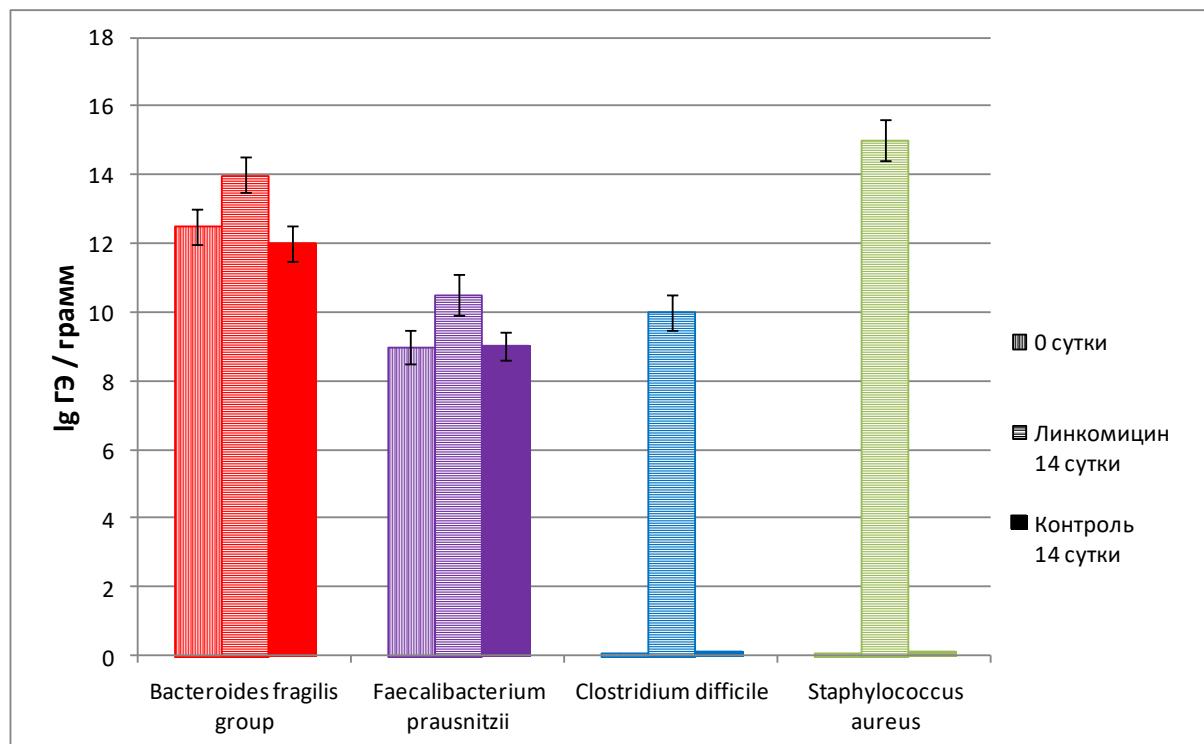


Рисунок 2 - Диаграммы изменения количества кишечных бактерий при приеме линкомицина. Исследовано методом (ПЦР-РВ) с флуоресцентной детекцией

каналам FAM и HEX), 72 °C - 10 секунд.

Анализ полученных результатов для определения концентрации ДНК микроорганизмов в образцах проводили на основе калибровочных кривых накопления сигнала по каналам FAM и HEX с помощью программного обеспечения использованного набора.

Анализируемые показатели измеряли в 3-х повторностях. В статье приведены средние арифметические данные проанализированных повторностей образцов и их стандартные ошибки. Для статистической обработки результатов использовали математический аппарат программы Microsoft Excel. Достоверность различий между сравниваемыми средними величинами устанавливали, используя t-тест Стьюдента; различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований. Эксперимент проведен с целью выяснения влияния линкомицина на микрофлору кишечника крыс. Опытная группа животных получала ячмень кормовой и линкомицин в растворе с помощью зонда 2 раза в сутки из расчета 60 мг линкомицина/кг веса крысы в сутки. Контрольная

группа получала ячмень кормовой, равный по количеству опытной группе, но без линкомицина. Количество ячменя и линкомицина в рационе крыс приведено в таблице 1.

Эксперимент проводили с крысами в возрасте 8 недель массой (163 ± 13) г. Общая продолжительность дачи линкомицина составила 2 недели (14 дней), до возраста крыс 10 недель.

Методом ПЦР РВ проведены исследования содержания ДНК основных родов бактерий в кале опытной группы крыс до и после 2-х недельного перорального введения линкомицина и контрольной группы (рисунки 1, 2).

Исследования показали, что содержание ДНК основных бактерий в кале контрольной группы, не получавшей линкомицин, за время эксперимента существенно не изменилось и составило на 14 день эксперимента: общая бактериальная масса (13.0 ± 0.5) lg ГЭ/г, *Lactobacillus spp* (10.5 ± 0.5) lg ГЭ/г, *Bifidobacterium spp* (9.5 ± 0.5) lg ГЭ/г, *E. coli* (9.5 ± 0.5) lg ГЭ/г (рисунок 1), *B.fragilis group* (12.0 ± 0.5) lg ГЭ/г, *Faecalibacterium prausnitzii*

(9.0 ± 0.5) lg ГЭ/г, *C. difficile* и *S. aureus* не обнаружены (рисунки 1, 2).

В кале опытной группы, принимавшей линкомицин, на 14 сутки обнаружено высокое содержание общей бактериальной массы (15.0 ± 1.0 lg ГЭ/г, что больше аналогичного показателя контрольной группы на 2 порядка. Считается, что избыточный микробный рост происходит в результате подавления облигатной интестинальной микробиоты [6]. Между тем количество типичных представителей кишечной микрофлоры *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* у опытной группы крыс на 14 сутки, хотя и было меньше, чем у контрольной группы, но в пределах нормы (рисунок 1).

На 14 сутки, в конце приема линкомицина в кале опытной группы было большое количество *B. fragilis group* (14.0 ± 0.5) lg ГЭ/г, что на 2 порядка выше контрольной группы, *S. aureus* (14.5 ± 0.5) lg ГЭ/г и *C. difficile* (9.5 ± 1.0) lg ГЭ/г при их отсутствии в контроле (рисунок 2). Количество *B. fragilis group*, хотя и было выше нормы, это не так опасно для организма хозяина, как увеличенное количество патогенных *S. aureus*, и особенно *C. difficile*.

То, что содержание основных бактерий в кале контрольной группы за время экспери-

мента существенно не менялось говорит о том, что изменение состава кишечной микрофлоры опытной группы крыс вызвано применением антибиотика - линкомицина.

Введение антибиотиков в кормовой рацион крыс не приводило к диарее и развитию побочных эффектов. В конце эксперимента физическое состояние крыс нормальное. У крыс всех групп шерстяной покров густой, глянцевый, глаза блестящие.

Исследование показало, что воздействие линкомицина на микрофлору кишечника вызывает дисбиоз с сильным увеличением количества патогенных *C. difficile* и *S. aureus*.

Заключение. Таким образом, методом ПЦР РВ нами были проанализированы количества облигатных представителей микрофлоры кишечника (бифидобактерий, лактобацилл, кишечной палочки), а также условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в образцах кала крыс при воздействии антибиотика линкомицина. Исследования показали значительное увеличение количества *C. difficile*, *S. aureus* в кишечнике крыс, получавших линкомицин.

Литература

1. Шендеров, Б.А., Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б.А. Шендеров. - М.: Гранть, 1998. - 288 с.
2. Bartlett, J.G., Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection / J.G. Bartlett // Clin. Infect. Dis. - 2008. - Vol. 46. - P. 4-11.
3. Feuerstadt, P., The evolution of urban *C. difficile* infection (CDI): CDI in 2009-2011 is less severe and has better outcomes than CDI in 2006-2008 / P. Feuerstadt, R. Das, L.J. Brandt // Am. J. Gastroenterol. - 2014 - Vol. 109. - P. 1265-1276.
4. Garey, K.W., Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection / K.W. Garey, S. Sethi, Y. Yadav et al. // J. Hosp. Infect. - 2008. - Vol. 70. - P. 298-304.
5. Gilbert, D.N., Aspects of the safety profile of oral antimicrobial agents / D.N. Gilbert // Infect. Dis. Clin. Pract. - 1995. - Vol. 4. - P. 103-112.
6. Kelly, C.P., *Clostridium difficile* colitis / C.P. Kelly, C. Pothoulakis, J.T. LaMont // N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 330. - P. 257-262.
7. Lessa, F.C., Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States / F.C. Lessa, Y. Mu, W.M. Bamberg et al. // N. Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 372. - P. 825-833.
8. Ley, R.E., Harnessing microbiota to kill a pathogen: the sweet tooth of *Clostridium difficile* / R.E. Ley // Nat. Med. - 2014. - Vol. 20. - P. 248-249.
9. Pépin, J., *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity / J. Pépin, L. Valiquette, M.E. Alary et al. // CMAJ. - 2004. - Vol. 171. - P. 466-472.
10. Slimings, C., Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis / C. Slimings, T.V. Riley // J. Antimicrob. Chemother. - 2014. - Vol. 69. - P. 881-891.

11. Spížek, J., Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications / J. Spížek, T. Řezanka // Biochem. Pharmacol.- 2017. - Vol. 133. - P. 20-28.

LINCOMYCIN - ASSOCIATED DYSBIOSIS INTESTIN OF RATS

Skvortsov E. V., Usoltsev K.V., Mukhammadiev Rish. S., Musin R. R., Bykova P. V.

FSBSI "Federal center for toxicological, radiation and biological safety"
420075, Russia, Kazan, Nauchny Gorodok-2
e-mail: eskvortsov@rambler.ru

*Antibiotics are widely used in livestock worldwide. This study is devoted to the processes of transformation rat intestinal microflora as a model animals of antibiotics action. The dysbiotic effect of lincomycin was studied on the microbial community rat intestines. In this research, the task was posed - to study the effect of lincomycin on the microbial community in the intestines of laboratory rats. Real time polymerase chain reaction (PCR) was used to determine the amount DNA of bacteria in intestinal microflora in analyzed samples. Were analyzed amounts of obligate representatives in intestine microflora (bifidobacteria, lactobacilli, E. coli), partially pathogenic and pathogenic microorganisms under the influence antibiotic lincomycin. The object of the study was white outbred male rats at initial age 8 weeks weighing 163 ± 13 g. The introduction of antibiotics into rat experimental group diet did not lead to diarrhea and the development of side effects. Physical condition of the rats was normal, at the end of experiment. In rats of all groups, the coat is thick, glossy. The eyes are bright. Studies have shown the occurrence of intestinal microflora dysbiosis. There was very large amount of, *Staphylococcus aureus* - 14.5 ± 0.5 lg GE/g (Gen equivalent/gram), *Bacteroides fragilis* 14.0 ± 0.5 lg GE / g, large amount *Clostridium difficile* 9.5 ± 1.0 lg GE/g, in the feces of the experimental group on 14 day, at the end of lincomycin inoculation. Whereas the number of major bacteria in control group feces, which did not feed lincomycin, did not change significantly during experiment. Fact that content of main bacteria in feces control group did not change significantly during experiment suggests that change in composition of intestinal microflora experimental rats group was caused by the use of antibiotic - lincomycin.*

Keywords: antibiotics, intestinal microbial community, lincomycin, genetic analysis, dysbiosis

References

1. Shenderov, BA, Medical microbial ecology and functional nutrition / BA. Shenderov. - M.: Grant, 1998 . - 288 p.
2. Bartlett, J.G., Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection / J.G. Bartlett // Clin. Infect. Dis. - 2008. - Vol. 46. - P. 4-11.
3. Feuerstadt, P., The evolution of urban *C. difficile* infection (CDI): CDI in 2009-2011 is less severe and has better outcomes than CDI in 2006-2008 / P. Feuerstadt, R. Das, L.J. Brandt // Am. J. Gastroenterol. - 2014 - Vol. 109. - P. 1265-1276.
4. Garey, K.W., Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection / K.W. Garey, S. Sethi, Y. Yadav et al. // J. Hosp. Infect. - 2008. - Vol. 70. - P. 298-304.
5. Gilbert, D.N., Aspects of the safety profile of oral antimicrobial agents / D.N. Gilbert // Infect. Dis. Clin. Pract. - 1995. - Vol. 4. - P. 103-112.
6. Kelly, C.P., *Clostridium difficile* colitis / C.P. Kelly, C. Pothoulakis, J.T. LaMont // N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 330. - P. 257-262.
7. Lessa, F.C., Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States / F.C. Lessa, Y. Mu, W.M. Bamberg et al. // N. Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 372. - P. 825-833.

8. Ley, R.E., Harnessing microbiota to kill a pathogen: the sweet tooth of *Clostridium difficile* / R.E. Ley // Nat. Med. - 2014. - Vol. 20. - P. 248-249.
9. Pépin, J., *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity / J. Pépin, L. Valiquette, M.E. Alary et al. // CMAJ. - 2004. - Vol. 171. - P. 466-472.
10. Slimings, C., Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis / C. Slimings, T.V. Riley // J. Antimicrob. Chemother. - 2014. - Vol. 69. - P. 881-891.
11. Spížek, J., Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications / J. Spížek, T. Řezanka // Biochem. Pharmacol.- 2017. - Vol. 133. - P. 20-28.

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ, ПУБЛИКУЕМЫМ В ЖУРНАЛЕ «ВЕТЕРИНАРНЫЙ ВРАЧ»

Статьи для публикации в журнале принимаются как на русском, так и английском языках.

Статьи для публикации в журнале принимаются как на русском, так и английском языках.

1. Для публикации статьи необходимо предоставить следующий пакет документов: текст статьи в электронном виде в формате Word, шрифт Times New Roman, 11 кегль, одинарный интервал. Высыпается на электронную почту редакции: vetvrach@vnivi.ru; объем статьи должен быть не менее 4-х страниц (без учета резюме на русском и англ.языках); экземпляр статьи, распечатанный на бумаге и подписанный всеми авторами; сопроводительное письмо организации (пишется в свободной форме на имя главного редактора); справка (образец на сайте www.vetvrach-vnivi.ru).

2. Вышеперечисленные документы высыпается почтой по адресу: 420075, г.Казань, Научный городок-2. ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» (для редакции).

2. Научные статьи излагаются по следующей схеме: **УДК** (УДК, соответствующий тематике Вашей статьи, можно выбрать на сайте <https://www.teacode.com/online/udc/>); **название статьи** - должно быть кратким, отражать суть материала; **авторы** – И.О.Фамилия – ученая степень, ученое звание (если имеется) место работы всех авторов - полное название организации, почтовый адрес, город, эл.почта; **Реферат**. Рекомендуемый объем не менее 200-250 слов. В начале НЕ повторяется название статьи. Реферат НЕ разбивается на абзацы. Реферат кратко отражает структуру работы. Очень не рекомендуем использовать слова "мы", "в статье" и "авторы". Вводная часть минимальна. Место исследования уточняется до области (края). Изложение результатов содержит КОНКРЕТНЫЕ сведения (выводы, рекомендации и т.п.). Допускается введение сокращений в пределах реферата (понятие из 2-3 слов заменяется на аббревиатуру из соответствующего количества букв, в 1-й раз дается полностью, сокращение – в скобках, далее используется только сокращение). Избегайте использования вводных слов и оборотов! Числительные, если не являются первым словом, передаются цифрами. Нельзя использовать аббревиатуры и сложные элементы форматирования (например, верхние и нижние индексы). Категорически не допускаются вставки через меню «Символ», знак разрыва строки, знак мягкого переноса, автоматический перенос слов.

Ключевые слова – не менее 5.

Текст статьи. Излагается структурировано:

- Введение.
- Материалы и методы.
- Результаты исследований.
- Заключение.

Каждый раздел начинается с красной строки. Ссылки на литературу приводятся в тексте в квадратных скобках арабскими цифрами ([2, 4]). Единицы измерений и размерности даются по ГОСТу «Единицы физической величины» (в соответствии с Международной системой СИ).

Список использованной литературы. Оформляется в алфавитном порядке, в начале списка отечественные авторы, далее зарубежные авторы

3. Английская часть статьи. В нее входит: название статьи, авторы, название учреждения, резюме, ключевые слова, литература.

Оформление научных статей в журнале регламентируется следующими ГОСТ:

- ГОСТ Р 7.0.7-2009 СИБИТ. Статьи в журналах и сборниках
- ГОСТ Р 7.0.5-2008 СИБИД. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления
- ГОСТ 7.0.100-2018 СИБИД. Библиографическая запись. Библиографическое описание.

Общие требования и правила составления

Обращаем внимание авторов, о недопустимости использования машинного перевода. Вместо десятичной запятой используется точка. Все русские аббревиатуры передаются в расшифрованном виде, если у них нет устойчивых аналогов в англ. яз.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Статьи, оформленные не по требованиям журнала, к рассмотрению не принимаются.

REQUIREMENTS FOR ARTICLES PUBLISHED IN “THE VETERINARIAN” JOURNAL
REQUIREMENTS FOR ARTICLES PUBLISHED IN THE JOURNAL
“VETERINARY DOCTOR”

Articles for publication in the journal are accepted in both Russian and English.

Articles for publication in the journal are accepted in both Russian and English.

1. To publish an article, you must provide the following package of documents: **the** text of the article in electronic form in Word format, Times New Roman font, 11 kegl, single interval. Sent to e-mail editors: **Vetvrach@vnivi.ru**; The length of the article should be at least 4 pages (excluding summaries **in** Russian and English); a copy of the article printed on paper and **signed by** all authors; accompanying letter of the organization (written in **free** form in the name of the editor-in-chief); Help (sample on site www.vetvrach-vnivi.ru). The above documents are sent by mail at 420075, Kazan, Scientific Town-2. FSBNU "FCTR-B-VNIVI" (for the editorial office).

2. Scientific articles are presented according to the following scheme: **UDC** (UDC, corresponding to the topic of your article, can be selected on the website <https://www.teacode.com/online/udc/>); **title of the article** - should be short, reflect the essence of the material; **authors** - I.O. Familia - academic degree, academic title (if any) **of the** place of work of all authors - full name of the organization, postal address, **city**, e-mail; Paper. The recommended volume is at least 200-250 words. The title of the article is NOT repeated at the beginning. Abstract NOT broken down into paragraphs. The abstract briefly reflects the structure of the work. We very much do not recommend using the words "we," "in the article" and "authors." The introduction is minimal. The place of study is specified to the region (edge). The statement of results contains **SPECIFIC** information (conclusions, recommendations, etc.). It is allowed to introduce abbreviations within the abstract (the concept of 2-3 words is replaced by an abbreviation of the corresponding number of letters, for the first time it is given completely, the abbreviation is in parentheses, then only the abbreviation is used). Avoid using introductory words and revolutions! Numerals, if not the first word, are transmitted by numbers. You cannot use abbreviations or complex formatting elements (for example, upper and lower indexes). Insertions through the "Character" menu, line break sign, soft transfer sign, automatic word transfer are strictly not allowed.

Keywords - at least 5.

The text of the article. It is structured as follows:

- Introduction.
- Materials and methods.
- Research results.
- Conclusion.

Each section begins with a red line. References to literature are given in square brackets in Arabic numerals ([2, 4]). Units of measurement and dimensions are given according to GOST "Units of physical quantity" (in accordance with the SI International System).

List of literature used. Issued in alphabetical order, at the beginning of the list domestic authors, then foreign authors

3. English part of the article. It includes: the title of the article, authors, the name of the institution, resume, keywords, literature.

The design of scientific articles in the journal is regulated by the following GOST:

- *GOST R 7.0.7-2009 SIBIT. Articles in journals and collections*
- *GOST R 7.0.5-2008 SIBID. Bibliographic reference. General requirements and rules of compilation*
- *GOST 7.0.100-2018 SIBID. Bibliographic record. Bibliographic description. General requirements and rules of compilation*

We draw the attention of the authors to the inadmissibility of using machine translation. A period is used instead of a decimal point. All Russian abbreviations are transmitted in decrypted form if they do not have stable analogues in English.

Graduate students are not charged to publish manuscripts.

Articles issued not according to the requirements of the journal are not accepted for consideration.

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

И.о главного редактора **Василевский Николай Михайлович** - доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Василевич Ф.И. – доктор ветеринарных наук, профессор, академик РАН, ректор МГАВМиБ им. К.И. Скрябина (Москва)

Донник И.М. – доктор биологических наук, профессор, академик РАН, вице-президент РАН (Москва)

Равилев Р.Х. – доктор ветеринарных наук, профессор, ректор КГАВМ им. Н.Э. Баумана (Казань)

Сибагатуллин Ф.С. – доктор ветеринарных наук, профессор, член-корреспондент АН РТ, депутат Государственной думы РФ (Казань)

Смирнов А.М. – доктор ветеринарных наук, профессор, академик РАН (Москва)

Сочинев В.В. – доктор ветеринарных наук, профессор, член-корреспондент РАН (Н. Новгород)

Уша Б.В. – доктор ветеринарных наук, профессор, академик РАН (Москва)

Шабунин С.В. – доктор ветеринарных наук, профессор, академик РАН, директор ВНИПФиТ (Воронеж)

Gormley E.R. – PhD Genetics (Дублин, Ирландия)

Harkiss G. - BSc, PhD (Эдинбург, Соединенное Королевство)

Kasem Soytong - BSc, PhD, Associate professor, президент ассоциации сельскохозяйственных технологий Юго-Восточной Азии (Бангкок, Тайланд)

Биктасhev Р.У – доктор сельскохозяйственных наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Евстифеев В.В – доктор биологических наук, доцент, заведующий отделением ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Идрисов А.М. – кандидат ветеринарных наук, доцент, старший научный сотрудник ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Кадиков И.Р. – доктор биологических наук, заведующий лабораторией ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Косарев М.А. – кандидат биологических наук, заведующий отделением ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Матросова Л.Е. - доктор биологических наук, заведующая лабораторией ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Низамов Р.Н – доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Саитов В.Р. – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Спиридонов Н.Г. – доктор биологических наук, заведующий лабораторией ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Тремасова А.М. - доктор биологических наук, заведующая отделением ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Хузин Д.А. - доктор биологических наук, заведующий лабораторией ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»

Технический редактор – Е.Ю. Закирова

Подписной индекс: в Российской Федерации «Объединенный каталог. Прессы России. Газеты и журналы» - 43596

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Свидетельство ПИ № ФС 77-77647 от 31.01.2020 г.

Адрес редакции, издателя
420075, г. Казань, Научный городок-2
ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ»
Тел./факс: (843) 239-71-73
E-mail: vetrach@vnivi.ru

Editorial, Publisher Address
420075 Kazan, Nauchnyi Gorodok -2
FSBSI "FCTRBS-RRVI"
Tel./Fax: (843) 239-71-73
E-mail: vetrach@vnivi.ru

Выход в свет – 15.12.2021 г. Тираж 1350 экз. Свободная цена
Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК
Отпечатано в типографии «Альянс» г. Казань, Сибирский тракт 34.

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ОТ ПРОФЕССИОНАЛОВ