

## ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПАТУЛИНА

О.А.Х. АЛМУХТАР\*, М.С. ДЖАБИР\*\*, Е.Г. ЦУБЛОВА\*

\*ФГБОУ ВО Брянский государственный университет имени академика И.Г. Петровского,  
ул. Бежицкая, д. 14, Брянск, 241036, Россия, e-mail: etsublova@gmail.com  
\*\* Багдадский технологический университет, Багдад, Аль-Синаа, Ирак

**Аннотация. Цель исследования** – оценить степень влияния микотоксина патулина в концентрациях ниже  $0,1LD_{50}$  на некоторые биохимические параметры сыворотки крови мышей. **Материалы и методы исследования.** Эксперименты были проведены на белых аутбредных мышках-самцах массой 23–28 г. Изучали влияние водного раствора патулина в дозах 200, 50, 12,5 и 3,125  $\mu\text{м/л}$  (т.е.  $0,1LD_{50}$ – $0,002LD_{50}$ ) (ежедневное внутривентральное введение в течение 3 суток) на изменение некоторых показателей сыворотки крови мышей. Определение содержания общего белка, глюкозы, билирубина, мочевой кислоты, активность трансаминаз проводили фотометрически. Рассчитывали соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса). Полученные результаты сравнивали с контрольными значениями. **Результаты и их обсуждение.** Патулин в дозах 200 и 50  $\mu\text{м/л}$  оказывает гепатотоксическое действие, что отражается в достоверном увеличении концентрации билирубина, активности АСТ и повышенном значении коэффициента де Ритиса. Значительное повышение уровня креатинина во всех испытанных дозах может свидетельствовать об общем нефротоксическом действии патулина. Уменьшение уровня мочевой кислоты на фоне действия низких доз патулина с одновременным повышением уровня глюкозы может указывать на протекание различных процессов. С одной стороны это может маркером снижения синтеза инсулина в поджелудочной железе, то есть проявлением панкреатотоксического действия патулина. С другой стороны, это может быть объяснено активацией общей системы антиоксидантной защиты (через использование мочевой кислоты) в ответ на действие патулина. Еще одним вероятным объяснением такого изменения концентрации мочевой кислоты может выступать изменение синтеза белков. Сохранение концентрации белков в сыворотке крови на уровне контрольных значений при пониженном уровне мочевой кислоты и повышенном значении билирубина и трансаминаз может указывать на компенсаторные реакции синтеза белков, направленные на поддержание целостности гепатоцитов в условиях обширного гепатоцеллюлярного поражения. **Вывод.** Микотоксин патулин в исследованных дозах неодинаково влиял на изменение некоторых биохимических параметров сыворотки крови животных. Патулин в дозе 200  $\mu\text{м/л}$  оказывает ярко выраженное гепато- и нефротоксическое действие. По мере уменьшения концентрации микотоксина наблюдается устранение негативного действия на работу печени и почек. Следовательно, целесообразно проводить исследования биологической активности патулина в дозах менее 200  $\mu\text{м/л}$ .

**Ключевые слова.** Микотоксин патулин, белые аутбредные мыши, биохимические показатели сыворотки крови, гепатотоксическое, нефротоксическое, панкреатотоксическое действие.

## CHANGE OF CERTAIN BIOCHEMICAL INDICATORS IN ANIMALS' BLOOD SERUM UNDER THE INFLUENCE OF PATULIN

O.A.Kh. ALMUKHTAR\*, M.S. JABIR\*\*, E.G. TSUBLOVA\*

\*Bryansk State University named after Academician I.G. Petrovsky,  
Bezhitskaya Str., 14, Bryansk, 241036, Russia, e-mail: etsublova@gmail.com  
\*\* University of Technology, Baghdad, Al Sinaa, Iraq

**Abstract. The research purpose** was to assess the degree of influence of mycotoxin patulin at concentrations below  $0.1LD_{50}$  on some biochemical parameters of the blood serum of mice. **Materials and research methods.** The experiments were carried out on white outbred male mice weighing 23–28 g. We studied the effects of an aqueous solution of patulin at doses of 200, 50, 12.5 and 3.125  $\mu\text{m/l}$  (i.e. within 3 days) on the change in some parameters of the blood serum of mice. Determination of the content of total protein, glucose, bilirubin, uric acid, transaminase activity was carried out photometrically. The AST/ALT ratio (de Ritis coefficient) was calculated. The obtained results were compared with the control values. **Results and its discussion.** Patulin in doses of 200 and 50  $\mu\text{m/l}$  has a hepatotoxic effect, which is reflected in a significant increase in the concentration of bilirubin, AST activity and an increased value of the de Ritis coefficient. A significant increase in creatinine levels in all doses tested may indicate a general nephrotoxic effect of patulin. A decrease in the level

of uric acid against the background of the action of low doses of patulin with a simultaneous increase in the level of glucose may indicate the course of various processes. On the one hand, this can be a marker of a decrease in insulin synthesis in the pancreas, that is, a manifestation of the pancreatotoxic effect of patulin. On the other hand, this can be explained by the activation of the general antioxidant defense system (through the use of uric acid) in response to the action of patulin. Another likely explanation for this change in uric acid concentration is a change in protein synthesis. Maintaining the concentration of proteins in serum at the level of control values with a low level of uric acid and an increased value of bilirubin and transaminases may indicate compensatory reactions of protein synthesis aimed at maintaining the integrity of hepatocytes in conditions of extensive hepatocellular lesions. **Conclusion.** The mycotoxin patulin in the studied doses had a different effect on changes in some biochemical parameters of the blood serum of animals. Patulin at a dose of 200  $\mu\text{ml}$  has a pronounced hepato- and nephrotoxic effect. As the concentration of mycotoxin decreases, the negative effect on the functioning of the liver and kidneys is eliminated. Therefore, it is advisable to conduct studies of the biological activity of patulin in doses less than 200  $\mu\text{ml}$ .

**Keywords:** mycotoxin patulin, white outbred mice, biochemical parameters of blood serum, hepatotoxic, nephrotoxic, pancreatotoxic action.

*Патулин* – один из микотоксинов, представляющих определенную опасность для организма человека и животных. Он является вторичным метаболитом плесневых грибов родов *Penicillium*, *Aspergillus* и других [3, 5, 10]. Его присутствие обнаруживается преимущественно во фруктах, овощах и продуктах их переработки (соки, пюре, алкогольные напитки) [7, 10].

В 60-х гг. XX века *патулин* исследовался с позиций его внедрения в клинику в качестве антибиотика, аналогичного пенициллину, однако обнаруженное токсическое действие на печень, нервную систему остановило эти работы [6, 8].

Тем не менее, *патулин* может рассматриваться в качестве потенциальной субстанции для разработки лекарственных средств разного спектра действия. Поэтому представлялся научный интерес изучить изменения некоторых показателей сыворотки крови на фоне влияния патулина в дозах  $0,1LD_{50}$  –  $0,002LD_{50}$ .

**Цель исследования** – оценить степень влияния микотоксина патулина в концентрациях ниже  $0,1LD_{50}$  на некоторые биохимические параметры сыворотки крови мышей.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты были проведены на белых аутбредных мышках-самцах массой 23-28 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Исследования были проведены с соблюдением требований биоэтики и требований Правил лабораторной практики в Российской Федерации [4]. Животные были распределены случайным образом по группам в количестве 8 мышей в каждой.

В экспериментах использовали раствор патулина (стандарт сухой для хроматографии, TRC, Канада) в воде в концентрациях 200, 50, 12,5 и 3,125  $\mu\text{ml}$ , что соответствует  $0,1LD_{50}$ – $0,002LD_{50}$ . Патулин вводили мышам внутривенно ежедневно в одно и то же время в течение 3 суток. Контрольным животным в те же сроки и тем же путем вводили соответствующий объем растворителя. Через сутки после последней инъекции забирали кровь из сосудов декапитированного животного, находящегося под эфирным наркозом. Кровь центрифугировали, после чего сыворотку крови анализировали на фотометре лабораторном медицинском *BioChem SA* (со встроенным термостатом) (*High Technology*, США). В каждой пробе сыворотки крови определяли содержание общего белка, глюкозы, билирубина, мочевой кислоты, креатинина и активность трансаминаз: *аланинаминотрансферазы* (АЛТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АСТ). Рассчитывали соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса). Полученные результаты сравнивали с контрольными значениями.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически по параметрическому методу (*t*-критерий Стьюдента). Достоверными считали различия с контролем при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных экспериментов было установлено, что *патулин* в испытанных дозах оказывал неодинаковое влияние на анализируемые параметры.

Так, на фоне действия *патулина* во всех дозах через сутки после трехкратного введения концентрация общего белка оставалась на уровне контрольных значений (рис. 1).

При этом уровень билирубина при введении *патулина* в дозах 200 и 50  $\mu\text{ml}$  был выше контрольных значений на 60,9 и 36,4% соответственно. Указанный показатель на фоне введения *патулина* в дозах 12,5 и 3,125  $\mu\text{ml}$  достоверных различий с контролем не обнаружил.

Под влиянием *патулина* в дозах 200, 50 и 12,5  $\mu\text{ml}$  концентрация глюкозы была значительно повышена: на 50-76,7% в сравнении с контролем.

*Патулин* во всех испытанных дозах способствовал достоверному ( $p < 0,05$ ) повышению уровня креатинина в сыворотке крови в сравнении с контролем. Так, в дозе 200  $\mu\text{ml}$  различия с контролем составили 128,6%, в дозе 50  $\mu\text{ml}$  – 107,1%, в дозе 12,5  $\mu\text{ml}$  – 84,3%, а в дозе 3,125  $\mu\text{ml}$  – 71,4%.

В отличие от других исследованных показателей уровень мочевой кислоты на фоне влияния *патулина* снижался в сравнении с контрольными значениями. При этом достоверными были различия при действии *патулина* в дозах от 50 мкг/мл и ниже. Концентрация мочевой кислоты при этом была на 21,3-24,1% ниже контроля.

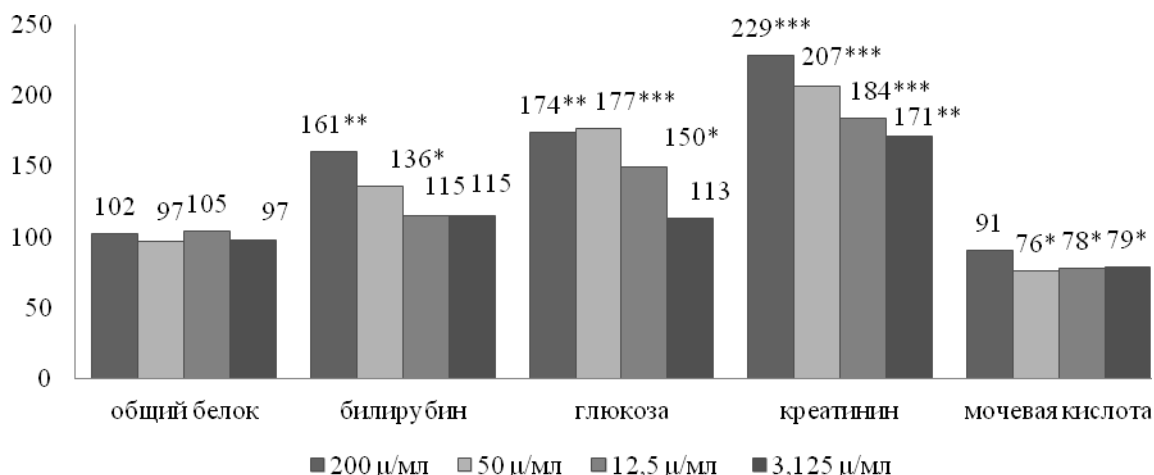


Рис. 1. Изменение концентрации общего белка, билирубина, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты на фоне влияния *патулина* в испытанных концентрациях (в % к контролю). Знаком (\*) обозначены достоверные различия с контролем: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

Активность исследованных трансаминаз также носила дозозависимый характер (рис. 2). Повышенные уровни АЛТ и АСТ регистрировались только на фоне влияния *патулина* в дозе 200 мкг/мл. Активность АЛТ при этом была выше контроля на 28,6%, активность АСТ – на 57,7%.

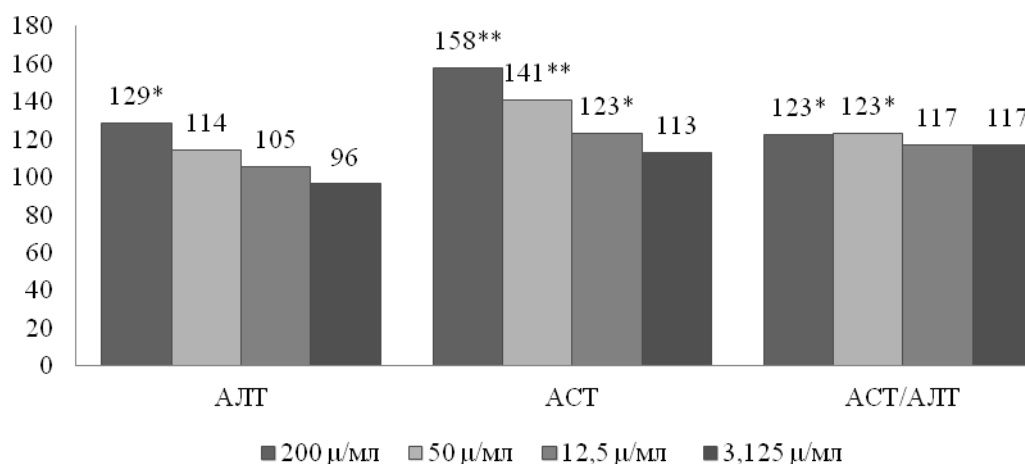


Рис. 2. Изменение активности трансаминаз и показателя де Ритиса на фоне влияния *патулина* в испытанных концентрациях (в % к контролю). Знаком (\*) обозначены достоверные различия с контролем: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,05$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

На фоне действия *патулина* в дозах 50 и 12,5 мкг/мл наблюдалась повышенная активность только АСТ: на 40,7 и 23,2% соответственно в сравнении с контролем. *Патулин* в дозе 3,125 мкг/мл не оказывал какого-либо влияния на активность трансаминаз.

Коэффициент де Ритиса был повышенным ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем только при действии *патулина* в дозах 200 и 50 мкг/мл (на 23% в обоих случаях).

Таким образом, на фоне воздействия *патулина* в исследованных дозах наблюдается неодинаковое воздействие микотоксина на исследованные параметры.

Так, *патулин* в дозах 200 и 50  $\mu$ /мл оказывает гепатотоксическое действие, что отражается в достоверном увеличении концентрации билирубина, активности АСТ и повышенном значении коэффициента де Ритиса [9, 10].

Значительное повышение уровня креатинина во всех испытанных дозах может свидетельствовать об общем нефротоксическом действии *патулина* [9].

Уменьшение уровня мочевой кислоты на фоне действия низких доз *патулина* с одновременным повышением уровня глюкозы может указывать на протекание различных процессов. С одной стороны это можно рассматривать как показатель снижения синтеза инсулина в поджелудочной железе, то есть проявление панкреотоксического действия *патулина* [1]. С другой стороны, учитывая тот факт, что *патулин* является мощным оксидантом, а мочевая кислота проявляет антиоксидантную активность, можно предположить, что снижение ее концентрации происходит именно за счет активации общей системы антиоксидантной защиты в ответ на действие *патулина*. При этом *патулин* в высокой концентрации не влияет на содержание мочевой кислоты, что может быть обусловлено использованием иных механизмов антиоксидантной защиты [2]. Еще одним вероятным объяснением такого изменения концентрации мочевой кислоты может выступать изменения синтеза белков. Сохранение концентрации белков в сыворотке крови на уровне контрольных значений при пониженном уровне мочевой кислоты и повышенном значении билирубина и трансаминаз может указывать на компенсаторные реакции синтеза белков, направленные на поддержание целостности гепатоцитов в условиях обширного гепатоцеллюлярного поражения [9]. В любом случае для подтверждения какой-либо из перечисленных гипотез необходимо проводить дополнительные исследования.

**Заключение.** Итак, микотоксин *патулин* в исследованных дозах неодинаково влиял на изменение некоторых биохимических параметров сыворотки крови животных. *Патулин* в дозе 200  $\mu$ /мл оказывает ярко выраженное гепато- и нефротоксическое действие. По мере уменьшения концентрации микотоксина наблюдается устранение негативного действия на работу печени и почек. Следовательно, целесообразно проводить исследования биологической активности *патулина* в дозах менее 200  $\mu$ /мл.

#### Литература

1. Дзяк Г.В., Коваленко В.Н., Хомазюк Т.А. Подагра: взгляд в будущее. М., 2020.
2. Иванов В.В. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета 1 типа: роль ксантиноксидазы адипоцитов // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, № 4. С. 15–17.
3. Капитонова Е.А. Биологическая ценность мяса после введения в рацион цыплят-бройлеров адсорбента микотоксинов // International scientific review. 2019. №LXVII. С. 78–81.
4. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012.
5. Потехина Р.М., Мишина Н.Н., Штыров И.Н. Активность продуцирования патулина у изолятов грибов рода *penicillium* // Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства. 2019. № 21. С. 438–440.
6. Тарасова Е.Ю., Семенов Э.И., Матросова Л.Е., Мишина Н.Н. Изучение сорбционной активности потенциальных средств профилактики микотоксикозов в отношении афлатоксинов // Ветеринарный врач. 2020. № 2. С. 35–38.
7. Фаталиев Х.К. Исследование производства безопасного яблочного сока для получения кальвадоса // Пиво и напитки. 2020. № 3. С. 68–72.
8. Федоровская Е.П. Особенности использования биообъектов в современной биофармакологической промышленности для получения биологически активных веществ // Физико-химическая биология. 2019. С. 80–82.
9. Шкуратова И.А., Белоусов А.И., Красноперов А.С. Метаболические параметры крови высокопродуктивных коров при микотоксикозах // Инновации и продовольственная безопасность. 2019. № 1. С. 124–130.
10. Puel O., Galtier P., Oswald I.P. Biosynthesis and toxicological effects of patulin // Toxins (Basel). 2010. №2(4). P. 613–631. DOI: 10.3390/toxins2040613.

#### References

1. Dzjak GV, Kovalenko VN, Homazjuk TA. Podagra: vzgljad v budushhee [Gout: a look into the future]. Moscow; 2020. Russian.
2. Ivanov VV. Okislitel'nyj stress v patogeneze saharного diabeta 1 tipa: rol' ksantinoksidazy adipocitov [Oxidative stress in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: the role of xanthine oxidase of adipocytes]. B'ulleten' sibirskoj mediciny. 2017;16(4):15-7. Russian.

3. Kapitonova EA. Biologicheskaja cennost' mjasa posle vvedeniya v racion cypljat-brojlerov adsorbenta mikotoksinov [The biological value of meat after the introduction of mycotoxin adsorbent into the diet of broiler chickens]. International scientific review. 2019;LXVII:78-81. Russian.

4. Mironov AN. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines]. Moscow; 2012. Russian.

5. Potehina RM, Mishina NN, Shtyrov IN. Aktivnost' produkcirovaniya patulina u izoljato-rov gribov roda penicillium [Patulin production activity in isolates of fungi of the genus penicillium]. Aktual'nye voprosy sovershenstvovaniya tehnologii proizvodstva i pererabotki produkcii sel'skogo hozjajstva. 2019;21:438-40. Russian.

6. Tarasova EJu, Semenov JeI, Matrosova LE, Mishina NN. Izuchenie sorbcionnoj aktivnosti potencial'nykh sredstv profilaktiki mikotoksikozov v otnoshenii aflatoksinov [Study of sorption activity of potential means of prevention of mycotoxicosis against aflatoxins]. Veterinarnyj vrach. 2020;2:35-8. Russian.

7. Fataliev HK. Issledovanie proizvodstva bezopasnogo jablochnogo soka dlja poluchenija kal'vadosa [Research on the production of safe apple juice for obtaining calvados]. Pivo i napitki. 2020;3:68-72. Russian.

8. Fedorovskaja EP. Osobennosti ispol'zovaniya bioobjektov v sovremennoj biofarmakologicheskoj promyshlennosti dlja poluchenija biologicheskikh aktivnykh veshhestv [Features of the use of biological objects in the modern biopharmaceutical industry for the production of biologically active substances]. Fiziko-himicheskaja biologija. 2019;80-2. Russian.

9. Shkuratova IA, Belousov AI, Krasnoperov AS. Metabolicheskie parametry krovi vysokoproduktivnykh korov pri mikotoksikozah [Metabolic parameters of the blood of highly productive cows with mycotoxicosis]. Innovacii i prodovol'stvennaja bezopasnost'. 2019;1:124-30. Russian.

10. Puel O, Galtier P, Oswald IP. Biosynthesis and toxicological effects of patulin. Toxins (Basel). 2010;2(4):613-31. DOI: 10.3390/toxins2040613.

---

**Библиографическая ссылка:**

Алмухтар О.А.Х., Джабир М.С., Цублова Е.Г. Изменение некоторых биохимических показателей сыворотки крови животных под влиянием патулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-11.pdf> (дата обращения: 21.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-11\*

**Bibliographic reference:**

Almukhtar OAKH, Jabir MS, Tsublova EG. Izmenenie nekotorykh biohimicheskikh pokazatelej syvorotki krovi zhivotnykh pod vlijaniem patulina [Change of certain biochemical indicators in animals' blood serum under the influence of patulin]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Dec 21];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-11.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-11

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>