

Пастернак Н.І., Шваб А.М., Міхєєв А.О.

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

МІКОТОКСИНИ: ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ, ДІЯ НА ЖИВІ ОРГАНІЗМИ

Мікотоксини — це різноманітні за хімічною природою сполуки (вторинні метаболіти), які продукують відповідні види мікроскопічних грибів (плісеневі). На сьогодні виділено й описано майже 30 000 видів пліснявих грибів. Понад 200 із них здатні до токсиноутворення, а ідентифікованих та вивчених мікотоксинів на сьогодні відомо більше ста.

У рейтингу ризику канцерогенезу, пов'язаного з контамінацією їжі, мікотоксини (афлатоксини і охратоксин А) посідають перше місце. Їх потенційна канцерогенність в десятки разів вища від ризику виникнення онкопатології пов'язаної з такими забруднювачами, як діоксини, поліхлоровані біфіноли та пестициди.

Якісно новий етап у розвитку мікотоксикології розпочався у 60-х роках. Деякими дослідниками доведений факт продукції високотоксичних метаболітів дуже поширеними в природі пліснявими грибами родів *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria*. Виділені з цих грибів мікотоксини виявляють широкий спектр біологічної активності та селективність дії (гепатотоксичність, нефротоксичність, пошкодження кровотворних і репродуктивних органів). Деякі мікотоксини проявляли ембріотоксичність (афлатоксини, охратоксин А, Т-2 токсин, зеараленон), тератогенність (піретрум, рубратоксин, патулін), мутагенність (лютеоскірин, лугуросин), а також канцерогенність (афлатоксин В1, стеригматоцистин, гризеофульвін). Таким чином, мікотоксини становлять велику загрозу для здоров'я людини.

Найбільш досліджені з продуцентів мікотоксинів гриби роду *Aspergillus*. Деякі види (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*) у природних умовах при вирощуванні на різних органічних субстратах утворюють близькі за хімічною структурою токсичні речовини, які відрізняються за ступенем гепатотоксичної

та канцерогенної дії (афлатоксини В1, В2, G1, G2, М1, М2 та інші). За хімічною будовою афлатоксини – це заміщені кумарини.

Вперше, у 1961 р. афлатоксини були виділені із арахісового борошна, зараженого грибом *A. flaus*, який дав назву цій групі мікотоксинів – А (*aspergillus*) *fla* (*vus*) *toxins*. Згідно з класифікацією Міжнародного агентства вивчення раку, афлатоксин В1 належить до категорії речовин, канцерогенних для людини (група 1), а афлатоксин М1 – до можливо канцерогенної для людини речовини (група 2 В).

Надзвичайно токсичні афлатоксини фракції В1. Для хронічного афлатоксикозу характерна гепатоканцерогенність. Афлатоксин В1 – один із найпотужніших природних канцерогенів. Припускається також участь афлатоксинів у виникненні захворювання, що характеризуються жировою дегенерацією внутрішніх органів, набряком головного мозку, печінковою недостатністю (синдром Рея). Метаболізм афлатоксинів достатньо вивчений. У реалізації канцерогенного ефекту афлатоксинів має значення пошкодження лізосомальних мембран і взаємодія отрути з генетичним апаратом клітини.

Таким чином, аналіз наведених даних дає підстави вважати афлатоксини шкідливими для людини забруднювачами навколишнього середовища. Це підтверджено надзвичайною поширеністю штамів-продуцентів, значним поширенням афлатоксинів у продуктах рослинного і тваринного походження, великою кількістю тварин (у т.ч. і приматів), чутливих до канцерогенної дії афлатоксинів, високою чутливістю клітин печінки і легенів людини до цитотоксичної дії афлатоксинів.

Гриби роду *Aspergillus* (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus ruber*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus nidulans*) також продукують стеригматоцистин, які забруднюють кукурудзу, інші зернові та бобові культури, а також кавові зерна. Їх токсини мають гепатотоксичну, нефротоксичну, мутагенну і канцерогенну властивості.

Потужними продуцентами інших біологічно активних мікотоксинів є плісєневі гриби роду *Penicillium*. З мікотоксинів грибів цього роду на особливу

увагу заслуговують охратоксини. Це група структурно близьких компонентів (ізокумарини, зв'язані з фенілаланіном). Охратоксини були виявлені в США, Канаді та деяких країнах Європи як природні забруднювачі зернових і бобових культур, кавових зерен, горіхів. Найбільш токсичним є охратоксин А, важливою біологічною особливістю якого є нефротоксичність. Основними ознаками гострого отруєння охратоксинами, окрім некрозу ниркових каналців, є ураження печінки і некроз лімфоїдної тканини. Доведена також синергічна дія охратоксину А та інших мікотоксинів, зокрема афлатоксину В1. Найбільш чутливі до поєднаного впливу цих токсичних метаболітів нирки. Охратоксин А діє також синергічно з цитриніном, який продукують *Penicillium citrinum*, *Penicillium viridicatum*.

В організмі охратоксин А гідролізується з участю ферментів кишок і кишкової мікрофлори. Він вважається сильним прооксидантом, індукує утворення активних метаболітів кисню, що розглядається як один із імовірних механізмів канцерогенної дії. У деяких країнах Європи охратоксин А виявляють і в жіночому молоці, тому в країнах ЄС величина допустимого добового надходження охратоксину А знижена до 5 нг/г.

Дослідження забрудненості зерна твердої пшениці, кукурудзи і ячменю по 70 проб із кількох провінцій Італії встановило наявність охратоксину А у відносно високій концентрації у 15,7 % проб (Palermo D. Та ін., 2002). У 7,1 % проб виявлено низькі концентрації токсину і тільки в одній пробі зерна кукурудзи концентрація охратоксину А була високою (5,2 нг/г) і перевищувала допустимий норматив ЄС.

Іншими небезпечними мікотоксинами – фумонізинами – за даними ВООЗ, забруднено 73 % кукурудзяного борошна, крупи і 40 % інших продуктів з кукурудзи (кукурудзяні пластівці, попкорн, дитяче харчування). Розрахункове добове споживання фумонізину становить в країнах Європи 0,03-0,06 мкг/кг, в Канаді і США – відповідно 0,02 і 0,08 мкг/кг при допустимому вмісті в харчових продуктах у 2 мкг/кг.

Фумонізени вважаються єдиними відомими природними специфічними інгібіторами біосинтезу сфінголіпідів, що є одним з основних механізмів їх токсичної дії. Небезпеку фумонізену В1 для здоров'я людини пов'язують з його канцерогенними властивостями. Зокрема, встановлено пряму залежність між високою частотою раку травного тракту в деяких регіонах Південної Африки і Китаю з високим рівнем забрудненості фумонізинами кукурудзи.

Плісняві гриби *Penicillium rubrum* продукують рубратоксини А і В, які мають виражену гепатотоксичність і нейротоксичність. Окрім того, вони виявляють мутагенний, тератогенний та ембріотоксичний ефекти. *Penicillium citreoviride* виробляє мікотоксин цитреовіридин, який вражає нервову і серцево-судинну системи, є етіологічним фактором з давніх часів відомого в Японії токсикозу – серцевої бері-бері. *Penicillium islandicum* продукує лютеоскірин, який викликає у людей спалахи тяжкого аліментарного мікотоксикозу. Цей мікотоксин здатний зв'язуватись з ДНК й інгібувати процеси репарації та трансляції. *Penicillium urticae*, що вегетує на овочах і плодах, продукує патулін, який потім накопичується у соках, виготовлених із цих овочів і фруктів.

Значний токсичний потенціал мають плісеневі гриби роду *Fusarium*, які є основними продуцентами високотоксичних трихотеценових мікотоксинів. Відомо понад 50 трихотеценів, які виявляють у кукурудзі, ячмені та інших злакових культурах. За хімічною структурою ці токсичні метаболіти є сесквітерпенами. Потрапляючи до організму людини і тварин, трихотеценові мікотоксини уражають шлунково-кишковий тракт, серцево-судинну систему, кровотворні органи, інгібують синтез білка з подальшою дезагрегацією полісом та пригнічують активність тіолзалежних ферментів. У США, Японії, Угорщині описані спостереження групових аліментарних мікотоксикозів, спричинених трихотеценовими мікотоксинами у тварин. У Японії відзначають важкого ступеня інтоксикацію людей, пов'язану зі вживанням продуктів, уражених червоною плісенню (*Fusarium nivale*). У хворих спостерігають блювоту, діарею, конвульсії. Плісеневі гриби *Fusarium roseum* продукують мікотоксин

зеараленон, який виявляють в кукурудзі та ячмені, нерідко у високих концентраціях (від 0,1 до 3000 мг/кг).

В Україні проблема, пов'язана з мікотоксинами, набула в останнє десятиліття особливого значення. Запровадження ринкових відносин призвело до надходження в Україну різноманітних імпорتنих продуктів харчування. При цьому такі продукти, як арахіс, какао, кава, мигдаль та деякі інші, нерідко уражені плісневими грибами, що вимагає проведення ретельного санітарно-мікологічного контролю. Разом із тим, якщо наявність плісняви на більшості продуктів харчування рослинного походження вже під час попереднього огляду дозволяє опосередковано судити про їх недоброякісність, то продукти тваринного походження (м'ясо, яйця, молоко) за наявності в них мікотоксинів можуть не змінювати зовнішній вигляд та органолептичні властивості, тому є найбільш загрозливими для людини.

Таким чином, інформування лікарів різних спеціальностей про роль та значення мікотоксинів плісневих грибів у виникненні різних захворювань людини, гепатотоксичну, нефротоксичну, мутагенну та ембріотоксичну дію цих вторинних метаболітів є дуже важливим. Враховуючи переважання мікст-інфекцій та особливе значення пліснявих грибів і їх токсинів не тільки як збудників грибкових уражень людини, але і як факторів, що сприяють розвитку іншої патології, надзвичайно важливою є своєчасна раціональна санація вогнищ хронічної мікотичної інфекції, перевірка якості харчових продуктів, а також санітарно-просвітницька робота. Також слід відзначити надзвичайну актуальність проведення подальших експериментальних, клінічних та лабораторних досліджень щодо більш поглибленого вивчення морфології та життєвого циклу патогенних грибів, що є продуцентами мікотоксинів.