

## Эколого-эпидемиологическое значение микровицетов рода *Fusarium*

© 2012. В. Ю. Охупкина, д.м.н., профессор, А. А. Ханжин, аспирант,  
Вятский государственный гуманитарный университет,  
e-mail: verona2205@mail.ru

В статье представлена характеристика токсигенных микровицетов рода *Fusarium* и образуемых ими токсичных метаболитов, которые являются причиной острых и хронических интоксикаций (микотоксикозов). Описаны механизмы поражающего действия микотоксинов на организм человека. Приведены основные клинические формы микотоксикозов.

The article presents a characterization of toxigenic micromycetes of the genus *Fusarium* and their toxic metabolites formed, which cause acute and chronic intoxications (mycotoxicoses). The mechanism of action of mycotoxins, reflects on the human body. Shows the main clinical forms of mycotoxicosis.

Ключевые слова: микровицеты, фузариозы, токсигенность,  
микотоксикозы, микотоксины, интоксикации

Keywords: micromycetes, fusarii, toxigenicity, mycotoxicoses,  
mycotoxins, intoxications

В последние десятилетия проблема загрязнения продуктов растениеводства и животноводства микотоксинами (МТ), опасными для сельскохозяйственных животных и человека, стала одной из главных при оценке качества урожая. По данным экспертов ФАО ВОЗ [1], более 25% мирового сбора урожая продовольственных и кормовых культур контаминировано МТ, а обусловленные этим ежегодные экономические потери составляют порядка 20 млрд. долларов.

Возрастающее внимание учёных к данной проблеме во многом определяется тем, что МТ, включаясь в трофический цикл биосферы через растительную пищу и корм, попадая в организм человека и животных, являются причиной острых и хронических интоксикаций [2, 3].

В настоящее время известно свыше 400 видов микровицетов, поражающих сельскохозяйственные культуры, и более 200 образуемых ими МТ [4, 5]. Однако эпидемиологические данные указывают на наибольшую опасность для человека трихотеценовых микотоксинов (ТТМТ), продуцируемых микровицетами рода *Fusarium* [6]. Разные виды фузариозов способны синтезировать до 150 подобных соединений [7].

Продуцирующие ТТМТ фузариозные грибы повсеместно распространены в Европе, Азии, Северной и Южной Америке, Африке, Австралии [5, 8, 9]. В агроценозах всех зерносеющих стран мира, в том числе и России,

наиболее распространены следующие виды фузариозов: *F. graminearum*, *F. culmorum*, *F. sporotrichiella* (var. *sporotrichoides* и var. *poae*), *F. moniliforme*, *F. nivale*, *F. avenaceum*, *F. equiseti*, *F. oxysporum*, из которых преобладают первые пять [5, 7, 9]. Часто из одного образца зерна удается выделить представителей 10–15 разных видов фузариозов, однако для каждой определённой местности характерно доминирование только 1–4 видов [10, 11].

Эпифитотии фузариоза колоса регулярно отмечаются во всех зерносеющих странах с начала прошлого века примерно в одно и то же время. Однако если в первую половину XX века эпифитотии фузариоза происходили с частотой один раз в 14–18 лет, то уже во второй половине они участились от одного раза в 5–8 лет до одного раза в 3 года и даже ежегодных. Это свидетельствует о том, что фузариоз колоса приобрёл характер пандемии и при благоприятных погодных условиях эпифитотии развиваются всегда, нанося огромный экономический ущерб [12, 13]. Так, эпифитотия фузариоза злаковых культур в России в 1992–1993 гг. вывела из оборота более 20 млн. тонн пищевого зерна, загрязнённого фузариотоксинами выше предельно допустимых концентраций [14]. Масштабные экспорт и импорт зерна между странами способствуют быстрому распространению патогенных штаммов фузариозов по всем континентам [3, 4, 15].

Внедрение в сельском хозяйстве сортов растений интенсивного типа способствует на-

растанию в природе высокотоксигенных штаммов грибов, субстратом для которых они являются [16]. Высокопродуктивные сорта культурных растений поддерживают штаммы фузариев, интенсивность токсинообразования у которых в тысячи раз выше, чем у изолятов, выделенных с диких или низкопродуктивных сортов. Исследования последних лет в России показали, что в популяции основных возбудителей фузариозов растений среди штаммов, выделенных из колоса (метёлки, початка) и зерна, штаммы-суперпродуценты составляют около 70%, среднетоксичные – 17% и низкотоксичные – 13% [17].

Установлено, что фузарии становятся значительно токсичнее при переходе с дикорастущих сортов растений на культурные, с низкопродуктивных сортов на сорта интенсивного типа, при реизоляциях с одного интенсивного сорта на другой, а также при смене субстрата, например, при переходе с растений риса на кукурузу [18, 19]. Есть данные, что в комплексе видов фузариев, совместно поражающих колос, степень представительности вида коррелирует с потенциальной токсигенностью его штаммов [5, 15].

Высказывается предположение о важной роли естественного отбора в увеличении коли-

чества токсигенных штаммов фузариев. Токсические свойства являются адаптивным признаком, поскольку на пищевом субстрате всегда присутствуют и другие микроорганизмы, а все фузариотоксины обладают свойствами антибиотиков, активных против потенциальных конкурентов [20, 21].

Многочисленными исследованиями показано, что антропогенное загрязнение приводит не только к увеличению удельного веса фузариев в составе почвенной микробиоты, но и к преобладанию высокопатогенных для растений штаммов с выраженным признаком токсинообразования [22 – 24].

Токсинообразование является характерным видовым признаком, хотя близкие по химическому строению МТ могут вырабатываться разными по таксономическому положению видами [25]. Видоспецифический характер токсинообразования грибов даёт возможность с достаточной степенью вероятности прогнозировать присутствие того или иного МТ в растении в зависимости от видового состава патогенов в определённой агроэкологической зоне возделывания зерновых культур. Особенностью токсинообразования фузариев является многокомпонентность вторичных

Таблица 1

Способность грибов рода *Fusarium* к образованию основных токсинов

Вид	Продуцируемые токсины						
	Трихотеценовые				Прочие		
	ДОН	НИВ	Т-2	ДАС	ЗЕН	МОН	ФУМ
<i>F. graminearum</i>	++	+			++		
<i>F. culmorum</i>	++	+			++		
<i>F. cerealis</i>		++			+		
<i>F. sporotrichioides</i>			++	++	+		
<i>F. poae</i>		++	+	++			
<i>F. langsethiae</i>			++	++			
<i>F. avenaceum</i>						++	+?
<i>F. tricinctum</i>						++	+?
<i>F. acuminatum</i>						+	
<i>F. sambucinum</i>			+	++			
<i>F. equiseti</i>		+?	+?	++	++		+
<i>F. verticillioides</i>							++
<i>F. proliferatum</i>						+	++
<i>F. subglutinans</i>					+	++	
<i>F. semitectum</i>			+?	+?	+	+	
<i>F. oxysporum</i>						++	+
<i>F. redolens</i>							+
<i>F. solani</i>						+	
<i>F. heterosporum</i>					+?		

Примечание. Обозначения токсинов: ДОН – дезоксиниваленол, НИВ – ниваленол, Т-2 – Т-2-токсин, ДАС – диацетоксисцирпеннол, ЗЕН – зеараленон, МОН – монилицформин, ФУМ – фумонизины. Продукция токсинов: «+» – низкая, «++» – высокая, «+?» – несогласованность информации.

Сравнительная токсичность культур природных изолятов фузариев разных видов при скармливании белым мышам [33]

Изолят	Характер токсического действия	ЛД <sub>100</sub> , г культуры на кг массы тела животного, X±I <sub>95</sub>
<i>F. sporotrichiella</i> var. <i>sporotrichoides</i> 2843	Острое	2,82±0,21
<i>F. sporotrichiella</i> var. <i>sporotrichoides</i> 5328	Острое	3,36±0,12
<i>F. sporotrichiella</i> var. <i>poae</i> 5253	Острое	5,72±0,56
<i>F. sporotrichiella</i> var. <i>sporotrichoides</i> 5131	Подострое	58,60±0,89
<i>F. sporotrichiella</i> var. <i>poae</i> 5424	Подострое	60,72±1,32
<i>F. avenaceum</i> 5136	Подострое	64,52±0,85
<i>F. graminearum</i> 2906	Подострое	77,40±0,79
<i>F. sambucinum</i> 5124	Подострое	80,65±0,82
<i>F. culmorum</i> 2845	Подострое	90,37±0,98
<i>F. gibbosum</i> 2840	Подострое	96,71±1,01
<i>F. moniliforme</i> 2908	Подострое	115,45±1,21

метаболитов, отличающихся разнообразием патологического действия на организм и обладающих разной степенью токсичности [26]. Особую значимость приобретает проблема суммарной токсичности всех метаболитов в связи с выявлением множественной токсигенности грибов, контаминирующих зерно [27].

Основные виды *Fusarium* и продуцируемые ими токсические метаболиты представлены в таблице 1 [28].

Широкой распространённостью и высокими токсигенными свойствами характеризуются микромицеты видов *F. culmorum*, *F. graminearum*, *F. sporotrichiella* var. *sporotrichoides* и var. *poae* [29 – 31]. Среди различных видов фузариев наиболее токсичный для теплокровных комплекс метаболитов образуют грибы вида *F. sporotrichiella* var. *sporotrichoides* и var. *poae* [32, 33]. Свыше 90% выделяемых природных штаммов этого вида продуцируют соединения, токсичные для теплокровных, что подтверждается результатами биопроб на млекопитающих (табл. 2), простейших и птицах [33].

В зависимости от преимущественной способности продуцировать те или иные МТ, в пределах вида принято выделять отдельные хемотипы грибов. Так, для *F. culmorum* и *F. graminearum* выделяют по два хемотипа, характеризующиеся продукцией либо дезоксиниваленола, либо ниваленола [34]. Хемотипы грибов в настоящее время легко идентифицируются молекулярно-биологическими методами [35, 36]. Установлены различия во встречаемости разных хемотипов фузариев по территории России [36].

Работами последних лет показано, что биосинтез фузариозных токсинов детерми-

нирован генетически [5, 20]. Гены, отвечающие за токсинообразование, локализованы в ядерной ДНК хромосом грибов: три определяют тип синтезируемых токсинов, два – уровень продукции, причём один из них является геном-регулятором, который может супрессировать или экспрессировать один или больше *tox*-генов [4, 20]. Активность генов строго однонаправлена, то есть все гены одновременно работают или выключены. В то же время регуляция биосинтеза фузариотоксинов, вероятно, осуществляется не только *tox*-генами. Биохимически синтез ТТМТ имеет общие пути с синтезом ряда других веществ. Обнаружена корреляция между синтезом ТТМТ и каротиноидов. Не исключается, что токсины фузариев могут играть роль запасных питательных веществ в определённые периоды жизни микромицетов, в связи с чем на их продукцию и деградацию могут влиять и другие факторы.

В целом можно выделить следующие основные факторы, определяющие синтез и интенсивность продукции фузариотоксинов микрогрибами, развивающимися на вегетирующих растениях.

Детерминированный генетически спектр и уровень потенциальной токсигенности штаммов фузариев [5, 20].

Генетическая устойчивость сортов растений к поражению фузариями, которая определяется биохимической невосприимчивостью вегетативных и генеративных органов растений к патогену и способностью к ферментативной деградации МТ.

Физиологические стрессы (высушивание, переувлажнение, перепады температур, поступление питательного субстрата, избыток

удобрений), испытываемые растениями в период созревания зерна.

Условия внешней среды, прежде всего температура и влажность воздуха. Если оптимальная температура для роста грибов составляет от 18 до 25 °С, то для токсинопродукции необходимы более низкие температуры – от 4 до 12 °С и влажность на уровне от 40 до 50%. Изменение параметров внешней среды может определять не только количество, но и тип продуцируемого МТ [37–39]. Большое опасение вызывает тот факт, что в последние годы во всех климатических зонах регистрируется появление и распространение в популяциях токсинообразующих грибов термотолерантных (способных интенсивно развиваться в широких пределах колебания температур) и ксерофильных (устойчивых к засухе) штаммов [17]. Возможно, этим объясняется тенденция к быстрому повышению степени поражения зерна злаковых и бобовых культур грибами в странах Северной, Центральной и Восточной Европы, в том числе и России.

Систематическое и неадекватное воздействие фунгицидов и протравителей семян приводит к стимуляции токсинообразования. Резистентные к пестицидам штаммы способны увеличивать токсинопродукцию в этих условиях в сотни раз [40, 41]. Имеются данные, что такие фунгициды, как тебуконазол и флюхинконазол, при применении в недостаточных концентрациях способны усиливать контаминацию зерна токсинами [41]. Другой фунгицид азоксистробин, используемый для профилактики роста неопасной плесени, одновременно способствует её замещению токсигенными грибами рода *Fusarium* [41].

Для большинства фузариев характерна сезонная циркадность синтеза МТ, которая формировалась и закреплялась наследственно на протяжении миллионов лет под влиянием циклически меняющихся условий окружающей среды и имеет свои особенности для каждого из штаммов грибов, выделенных в различных географических регионах [42, 43]. Большинство авторов отмечает, что в северном полушарии у фузариев максимальная скорость роста отмечается с середины весны до середины осени, а максимальный токсиногенез – с середины осени до середины весны [42, 44].

Опасность МТ усугубляется их высокой стабильностью и длительной персистенцией в окружающей среде. Токсины могут сохраняться в течение многих месяцев после гибели самого продуцента. По данным некоторых авторов [45], экстракты МТ, выделен-

ные из растительных субстратов, не разрушались при хранении в течение 30–32 лет. В отличие от бактериальных токсинов, МТ, являясь низкомолекулярными соединениями, характеризуются значительной устойчивостью к действию высоких температур и химических соединений, что обуславливает трудности их элиминации из контаминированных продуктов традиционными методами (обработка горячим паром, высушивание, ультрафиолетовое облучение, действие дезинфектантов) [46]. Температура разрушения МТ различна, колеблется от 80 до 320 °С, для наиболее опасных ТТМТ она составляет в среднем 131–223 °С. МТ обладают токсичными свойствами по отношению к микроорганизмам, применяемым в качестве биодеструкторов и дезактиваторов почв [28, 47].

По своей химической структуре ТТМТ являются в основном эфирами сесквитерпеновых спиртов (сесквитерпенами), обладающих гетероциклическим трихотеценовым скелетом и содержащих только углерод, водород и кислород [7, 48–50]. В зависимости от структуры трихотеценового ядра среди ТТМТ выделяют два основных типа: А и В. К токсинам типа А относятся Т-2 токсин, НТ-2 токсин, неосолапиол, диацетоксискирпенол, моноацетоксискирпенол, к токсинам типа В – дезоксиниваленол, ниваленол, их моноацетат- и диацетатпроизводные. В целом токсины типа А примерно в 10 раз токсичнее по сравнению с типом В [49].

ТТМТ поражают практически все виды сельскохозяйственных животных, у которых микотоксикозы чаще протекают скрыто [50]. Источником отравления являются комбикорма, фуражное зерно, зерноотходы, отруби, сено, солома, силос, поражённая трава пастбищ. Ухудшение условий хранения и снижение биологической полноценности зерна привели к тому, что его поверхностное заражение токсигенными грибами за последние два-три десятилетия возросло в 35–40 раз, а внутреннее – в 3–4 раза [52, 53]. В заражённом зерне грибы не прекращают токсинообразования даже при хранении в зернохранилищах. Так, через 4 месяца хранения в зерне может накопиться до 300 ПДК фузариотоксина зеараленона [45].

Попадая в организм животных с кормом хронически в небольших количествах, фузариотоксины кумулируются в мясе и молоке. Показано, что коровы переносят в молоко до 7% МТ в виде исходной формы и производных [54, 55].

Заболевания человека возникают при употреблении в пищу растительных и животных продуктов, заражённых различными видами микромицетов – продуцентов токсинов. В отличие от микозов – заболеваний, связанных с прямой инвазией патогенных микромицетов, микотоксикозы человека и животных обусловлены действием только их метаболитов.

В зависимости от условий попадания токсинов в организм микотоксикозы могут быть острыми и хроническими. Острые отравления нередко протекают в виде вспышек. Хронические микотоксикозы представляют наибольшую опасность, так как стёртая неспецифическая клиническая картина зачастую не даёт возможности правильно диагностировать заболевание [51, 56 – 58]. Кроме того, при хронических микотоксикозах чаще отмечается тенденция к преимущественному поражению какого-либо органа или системы [59].

По тропности к определённым органам выделяют гепатотоксины, нефротоксины, нейротоксины, кардиотоксины, дермонекротические соединения, треморгены и т. п. [7, 60].

Действие МТ на клеточном уровне проявляется нарушением различных стадий биосинтеза белка и нуклеиновых кислот, повреждением структуры митохондрий, клеточных мембран, генетического аппарата клеток [61 – 64]. Основные фузариотоксины являются сильными мутагенами и канцерогенами, что определяет их высокую опасность при поступлении в организм даже в небольших количествах [63, 64].

Одним из основных проявлений микотоксикозов у человека является выраженная иммуносупрессия, характеризующаяся угнетением гуморального ответа на внешние патогены, дегенерацией лимфоидной ткани и тимуса [65 – 67]. Некоторые токсины способны угнетать костномозговое кроветворение, ещё более способствуя развитию иммунодефицита, нарушают свёртывающую систему крови [68, 69]. Прямое цитотоксическое действие их наглядно проявляется при попадании на кожу в виде отёка, кровоизлияний и даже некрозов [69].

Изучение фузариоза зерна хлебных злаков применительно к патологии человека насчитывает более чем вековую историю [70]. Эпифитотии фузариоза зерновых культур отмечались на Дальнем Востоке ещё в конце XIX века. Использование в пищу заражённого зерна приводило к интоксикации, первые симптомы которой напоминали алкогольное опьянение: резкое возбуждение, беспричинный смех, пение, шаткая походка, рвота, судороги, расстройства

зрения [71]. Заболевание, получившее название синдром «пьяного хлеба», «пьяного зерна», «опьяняющей ржи», впервые было описано в 1882 г. Н. А. Пальчевским [51, 72]. Имеются сообщения о вспышках подобных заболеваний в Италии, Германии, Швеции, Франции и Финляндии [71]. Отравление может протекать как в острой, так и в хронической формах. Тяжёлое течение острой формы интоксикации способно в течение 2–3 дней привести к летальному исходу.

На основании анализа клинических и эпидемиологических данных впоследствии было установлено, что причиной массовых отравлений стал дезоксиниваленол — метаболит грибов вида *F. graminearum*. Весьма характерным признаком являлось специфичное для данного гриба карминно-красное окрашивание поражённого зерна и приготовленной из него муки.

Болезнь Кашина–Бека («уровская болезнь», деформирующий эндемический остеоартроз) впервые была описана И. М. Юренским в 1849 г., однако подробное клиническое описание её было дано отечественными врачами Н. И. Кашиным и Е. В. Беком в 1906 г. [73]. Термин «уровская болезнь» происходит от названия реки Уров — притока Аргуня, входящей в бассейн Амура, где в середине XIX века среди местного населения было обнаружено значительное число случаев этого заболевания. Данная патология встречается в основном в Забайкалье, Читинской и Амурской областях, Китае и Корее, изредка в странах Европы [73]. Эндемичная зона охватывает большую территорию, на которой проживает свыше 30 млн человек. Заболевание характеризуется системным дегенеративным поражением костной и хрящевой ткани, вызванным нарушением обмена веществ. Наиболее интенсивно болезнь протекает в детском и подростковом возрасте в период активного роста, у взрослых обычно наблюдается её исход — деформирующий остеоартроз.

Алиментарно-микотическая теория связывает возникновение болезни Кашина–Бека с хронической интоксикацией организма продуктами жизнедеятельности *F. sporotrichiella* вследствие употребления в пищу поражённых им злаков [74]. Важное значение в патогенезе заболевания также принадлежит дисбаланс у эссенциальных микроэлементов в воде и почве эндемичных регионов.

По сообщению информационного агентства Xinhua, одна из последних вспышек болезни Кашина–Бека была зарегистрирована в 2008 г. среди населения Тибетско-Цинхай-

ской автономной префектуры Аба провинции Сычуань Китая. Число поражённых достигло 40 тыс. человек.

Ещё в 1913 г. в Сибири неоднократно наблюдались вспышки пищевых интоксикаций неясной этиологии. Заболевание сопровождалось головной болью, лихорадкой, ознобом, болями в мышцах и суставах, тошнотой, рвотой, затем на слизистых оболочках пищеварительного тракта и кожи образовывались кровоточащие некротические язвы. Смертность в некоторых случаях достигала 60% [51, 75].

Крупные вспышки подобных отравлений отмечались в период с 1932-го по 1945 г. среди сельского населения Центральных регионов России и Южного Урала [72, 76, 77]. Заболевание получило название «септическая ангина» или «алиментарная токсическая алейкия», так как основными симптомами были некротическое поражение слизистой ротовой полости и глотки и выраженная лейкопения [77]. Интоксикация развивалась после употребления в пищу продуктов, приготовленных из перезимовавшего под снегом зерна [77]. Особенно велика заболеваемость была в 1941–1944 гг. Вспышки отравлений привели к гибели тысяч людей и животных.

Детальное изучение заболевания в 1942–1944 гг. позволило установить, что его развитие было связано с поступлением в организм метаболитов грибов вида *F. sporotrichiella* [72, 76, 78]. Однако выделить и определить токсический компонент, образуемый данным грибом (Т-2 токсин), удалось японцам только в 1968 г. [79].

В следующие годы в Башкирии, в Алтайском крае и Оренбургской области неоднократно были зафиксированы случаи массовой гибели людей, обусловленной употреблением в пищу продуктов из перезимовавшего в поле зерна (просо, пшеница, ячмень), которое было поражено грибом вида *F. sporotrichiella* [72].

С 1980 г. в Японии периодически отмечались вспышки заболевания, которое получило название «акабаби-токсико́за», «болезни красной плесени» [80, 81]. Оно протекало по типу пищевой интоксикации и сопровождалось смертностью до 36,8%. Причиной отравления являлось употребление в пищу зерна и зернопродуктов, поражённых грибами *F. nivale* и *F. graminearum*, и контаминированных ТТМТ – ниваленолом, дезоксиниваленолом и их моноацетат- и диацетатпроизводными. Чаще всего вспышки возникали в годы, характеризующиеся продолжительными осадками во время жатвы.

С поражением зерновых культур фузариозами и накоплением в них дезоксиниваленола и зеараленона связаны заболевания, вспыхнувшие в 1990-е годы в США, Китае, Японии и Австралии [45]. В 1994 г. в Индии (штат Кашмир) была описана эпидемия алиментарного микотоксикоза. Симптомы включали в себя боли в желудке, понос, рвоту, кровь в стуле пациента, раздражение в горле, аллергические реакции на коже. Заболевание возникло от использования в пищу пшеницы и риса, содержащих высокие дозы фузариотоксинов [45].

В эти же годы на Балканах развилась эпидемия заболевания, основным симптомом которого было поражение почек, проявляющееся уменьшением их размеров и развитием внутритканевого фиброза [45]. Болезнь получила название «эндемическая балканская нефропатия» и была вызвана потреблением пищи, содержащей МТ.

С хронической интоксикацией МТ связывают многочисленные случаи рождения на Алтае детей с «желтухой неясного генеза», сопровождающейся поражением нервной системы, почек и других жизненно важных органов [82]. В некоторых районах Алтайского края каждый третий новорождённый страдает подобной патологией. Проведённые в лаборатории микологии и фитопатологии ВИЗР анализы образцов алтайского зерна показали, что более 40% из них заражено грибами видов *F. poae* и *F. sporotrichioides* — продуцентами Т-2 токсина. Алтайский край, где существует высокая скрытая заражённость растений такими высокотоксигенными микромицетами, как *F. sporotrichioides*, *F. avenaceum*, *F. poae*, *F. equiseti*, *F. moniliforme*, может быть отнесён в группу фузариоопасных микотоксикологических регионов России.

ТТМТ обладают выраженным тератогенным и канцерогенным действием. Длительное воздействие на организм людей приводит к возрастанию перинатальной смертности эмбрионов, появлению врождённых уродств. В настоящее время показано, что среди населения регионов с высоким уровнем загрязнения зерновых культур МТ (Южная Африка, прикаспийская зона Ирана, север Китая) гораздо выше уровень отдельных разновидностей доброкачественных и злокачественных новообразований [83 – 85].

Первоначально считалось, что фузарии являются только факультативными паразитами растений. Однако обнаружены некоторые виды, которые при попадании в ослабленный организм человека могут вызвать

определённые патологические изменения, следовательно, они относятся к условно-патогенным грибам [86]. Необходимо также учитывать широкие адаптационные возможности микромицетов-патогенов, позволяющие приспосабливаться к новым условиям существования в инфицированном макроорганизме, а также широкий диапазон естественной и индуцированной мутационной изменчивости. При этом особое значение приобретают *ts*-мутации, при которых гриб, ранее относившийся к сапротрофам, неспособным выживать при температуре выше 30–34 °С, становится мутантом, развивающимся *in vivo* при температуре 37 °С и даже выше [87].

Многими экспериментальными работами доказана способность даже клинических изолятов фузариев продуцировать МТ [цит. по: 45]. Так, показано, что изолированные от пациентов с грибным кератитом или различными формами рака штаммы *F. moniliforme* продуцировали фумонизин В1; выделенные из соскоба роговицы пациента с кератитом штаммы *F. oxysporum* и *F. solani* продуцировали ниваленол, дезоксиниваленол, Т-2 токсин; гемокультуры штаммов *F. moniliforme* и *F. proliferatum* продуцировали фумонизины В1, В2, В3.

В 70–80-е годы XX века ТТМТ приобрели «дурную» славу как потенциальный компонент биологического оружия, применявшийся в Юго-Восточной Азии, Афганистане и известный как «жёлтые дожди», что стало темой ряда публикаций и объектом различного рода расследований [88, 89]. В настоящее время определённые виды ТТМТ биологического происхождения относят к оружию массового поражения [90]. Так, например, Т-2 токсин более чем в 400 раз превышает по токсичности иприт [91].

Таким образом, последние десятилетия были отмечены общим ухудшением микотоксикологической ситуации в мире. Грибные заболевания зерновых культур стали всё чаще приобретать характер обширных и затяжных эпифитотий. Неоднократно отмечались массовые отравления людей фузариозным зерном. В странах Африки и Юго-Восточной Азии были выявлены новые очаги онкологических заболеваний микогенной этиологии. Кроме того, прогнозы распространения микогенных заболеваний усугубляются возрастающим уровнем антропогенных воздействий на состояние биосферозов и смещением экологического равновесия.

Вышеизложенное позволяет заключить, что исследования по изучению биологии, экологии, физиологии, биохимических и биосинте-

тических свойств токсигенных грибов, химической природы образуемых метаболитов, механизмов патологического действия токсинов на организм человека и животных имеют огромное значение для разработки и эффективного проведения мероприятий по предупреждению, диагностике и терапии микотоксикозов.

## Литература

1. Evaluation of certain mycotoxins in food // Fifty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO, Technical Report, Series 906. World Health Organisation, Geneva, 2002. 74 p.
2. Монастырский О.А. Состояние и проблемы исследования опасных для теплокровных токсинов // Защита растений. 1993. № 3. С. 26–29.
3. Монастырский О.А. Скрытая токсичность – причина хронических токсикозов растений и животных // Вестник РАСХН. 1995. № 6. С. 26–29.
4. Монастырский О.А. Мониторинг токсинообразующих грибов зерновых злаков // Агрохимия. 2001. № 8. С. 79–87.
5. Монастырский О.А. Токсинообразующие грибы, паразитирующие на зерне // Агро XXI. 2001. № 11. С. 6–7.
6. Билай В.И., Пидопличко Н.М. Токсинообразующие микроскопические грибы и вызываемые ими заболевания человека и животных. Киев: Наукова думка, 1970. 289 с.
7. Joffe A.Z. *Fusarium species*. Their biology and toxicology. N.-York. 1984. 587 p.
8. Монастырский О.А. Токсины фитопатогенных грибов // Защита растений. 1996. № 6. С. 12–14.
9. Платонова Ю.В., Сурин Н.А. География грибов рода *Fusarium* (литературный обзор) // Фундаментальные исследования. 2004. № 4 С. 95–97.
10. Левитин М.М., Иващенко В.Г., Шипилова Н.П., Гагкаева Т.Ю. О видовом и внутривидовом разнообразии грибов рода *Fusarium* на зерновых культурах // Современные проблемы микологии, альгологии и фитопатологии. М.: Издательство МГУ, 1998. С. 64–66.
11. Левитин М.М. Фузариоз колоса зерновых культур // Защита и карантин растений. 2002. № 1. С. 16–17.
12. Монастырский О.А. Биотерроризм должен быть остановлен // Защита и карантин растений. 2005. № 8. С. 12–15.
13. Папазян Т. Микотоксины: экономический риск и контроль. Часть 1. // Животноводство России. 2002. № 7. С. 16–18.
14. Папазян Т. Микотоксины: экономический риск и контроль. Часть 2. // Животноводство России. 2002. № 8. С. 20–23.
15. Монастырский О.А. Сельскохозяйственные аспекты исследования фитопатогенных токсинообразующих грибов // Агро XXI. 1998. № 10. С. 18–19.

16. Львова Л.С., Орлова Н.Ю., Быстрякова З.К. и др. Распространение токсигенных грибов и микотоксинов в зерне разных культур // Прикладная биохимия и микробиология. 1993. Т. 29. Вып. 1. С. 70–79.
17. Грибы начали охоту на людей // Деловая пресса. Новые технологии. № 11 (84) от 21.03.2001.
18. Монастырский О.А. Увеличение биоразнообразия вредных организмов как следствие внедрения сортов интенсивного типа // Сельскохозяйственная биология. 1998. № 3. С. 25–31.
19. Монастырский О.А., Евтушенко Л.А., Кузнецова Е.В. и др. Токсикообразование видов и штаммов фузариий, поражающих колос пшеницы. Сообщение 2. Влияние сорта и уровня токсичности штаммов фузариий на накопление фузариотоксинов в зерне пшеницы и риса // Агрехимия. 1997. № 2. С. 76–80.
20. Монастырский О.А. Факторы эволюции высокотоксигенных грибов рода *Fusarium* в агроценозе // Сельскохозяйственная биология. 1998. № 1. С. 28–34.
21. Монастырский О.А. Развитие и токсигенность плесневых и сопутствующих грибов при совместном поражении зерна злаковых культур // Доклады РАСХН. 2002. № 2. С. 24–26.
22. Домрачева Л.И., Варакина А.И. Изменение структуры альго-микологических комплексов под влиянием свинца // Актуальные проблемы регионального экологического мониторинга: научный и образовательный аспекты: Материалы Всероссийской научной школы. Выпуск 3. Киров. 2005. С. 69–72.
23. Широких А.А., Широких И.Г., Устюжанин И.А., Колупаев А.В. Микроскопические грибы в городских почвах, загрязнённых тяжёлыми металлами // Теоретическая и прикладная экология. 2009. № 4. С. 39–44.
24. Хабибуллина Ф.М., Ибатуллина И.З. Трансформация сообщества микромицетов в торфяно-глеевых почвах Крайнего Севера при нефтяном загрязнении // Теоретическая и прикладная экология. 2011. № 3. С. 76–86.
25. Билай В.И. Фузариоз. Киев: Наукова думка, 1977. 432 с.
26. Тутельян В.А., Кравченко Л.В. Новые данные о метаболизме и механизме действия микотоксинов // Вестн. АМН СССР. 1981. № 1. С. 88.
27. Кононенко Г.П., Соболева Н.А., Леонов А.Н. Бутенолид 5-ацетамидо-2(5н)-фуранон в составе токсинов, образуемых *Fusarium graminearum schw* на зерне // Прикладная биохимия и микробиология. 1994. Т. 30. Вып. 4–5. С. 597–602.
28. Гагкаева Т.Ю., Гаврилова О.П., Левитин М.М., Новожилов К.В. Фузариоз зерновых культур // Защита и карантин растений. Приложение к журналу. 2011. № 5. С. 69.
29. Маббетт Т. Микотоксиновая угроза // Feeding times. 1999. № 4. С. 4–5.
30. Вогралик П. М. Токсинообразующие грибы рода *Fusarium* spp. // Медицина и образование в Сибири: электронный журнал. 2009. № 3. [http://ngmu.ru/cosom/article/text\\_full.php?id=280](http://ngmu.ru/cosom/article/text_full.php?id=280)
31. Монастырский О.А., Евтушенко Л.А., Кузнецова Е.В. и др. Сообщение 1. Токсигенность видов и штаммов фузариий, выделенных из колосьев и зерна фузариозной пшеницы // Агрехимия. 1997. № 1. С. 73–75.
32. Губин И.Е. Биологические особенности гриба *Fusarium sporotrichiella* var. *sporotrichioides* и их значение в профилактике фузариотоксикоза: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. Рязань. 1970. 24 с.
33. Квашнина Е.С. Токсико-биологические свойства грибов рода *Fusarium* и вызываемые ими микотоксикозы животных и человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М. 1972. 26 с.
34. Jennings P., Coates M.E., Walsh K. et al. Determination of deoxynivalenol- and nivalenol-producing chemotypes of *Fusarium graminearum* isolates from wheat crops in England and Wales // Plant Pathol. 2004. V. 53. № 5. P. 643–652.
35. Монастырский О.А., Рубан Д.Н., Гакарская О.Н. Геномная дактилоскопия штаммов грибов рода фузариум, различающихся по токсигенности // Генетика. 1990. Т. 26. № 2. С. 374–377.
36. Yli-Mattila T., Gagkaeva T. Molecular chemotyping of *Fusarium graminearum*, *F. culmorum*, and *F. cerealis* isolates from Finland and Russia // Molecular identification of fungi. Springer Berlin Heidelberg. 2010. P. 159–177.
37. Леонов А.Н., Кононенко Г.П., Соболева Н.А. и др. Изучение токсигенеза *Fusarium graminearum schw* при пониженной температуре культивирования // Микология и фитопатология. 1994. Т. 28. Вып. 1. С. 60–63.
38. Болтянская Э.В., Кроякова Е.А. Влияние температуры на накопление культурой *Fusarium sporotrichiella* токсина Т-2 в пшенице // Микология и фитопатология. 1998. Т. 22. № 2. С. 123–128.
39. Рухляда В.В. Влияние факторов внешней среды на биосинтез Т-2 токсина грибом *Fusarium sporotrichiella* Bilai // Микология и фитопатология. 1989. Т. 23. № 2. С. 151–156.
40. Чкаников Д.И., Соколова Г.Д., Девяткина Г.А. и др. Влияние некоторых фунгицидов на токсикообразование в культуре *Fusarium graminearum schw* при глубинном культивировании // Агрехимия. 1996. № 12. С. 68–73.
41. Монастырский О.А. Влияние фунгицидов на образование токсинов штаммами видов *Fusarium* при заражении зерна пшеницы // Доклады Россельхозакадемии. 1995. № 2. С. 21.
42. Монастырский О.А., Свирелис Л.В. Циркадные ритмы токсикообразования грибов рода фузариум // Агрехимия. 2004. № 8. С. 18–23.
43. Дудченко Л.Г. Биохимические проявления биоритмов // Украинский ботанический журнал. 1978. Т. 35. № 6. С. 585–591.
44. Дьяков Ю.Т. Жизненные стратегии фитопатогенных грибов и их эволюция // Микология и фитопатология. 1992. Т. 26. № 4. С. 309–319.
45. Левитин М.М. Микотоксины фитопатогенных грибов и микотоксикозы человека // Успехи медицин-

- ской микологии. Национальная академия микологии. М. 2003. Т. 1. С. 148–150.
46. Rasooly L., Pestka J.J. Food Chemical Toxicologies. 1994. V. 32. P. 329–336.
47. Perlini A. *Fusarium* in nemico che nasce in campo // Informatore zootecnico. 1982. V. 29. № 3. P. 39–43.
48. Lacey J. Trichothecenes and Other Mycotoxins. J. Willey & Sons, Chichester-New York, 1985. 307 p.
49. Артюх В.П., Гойстер О.С., Хмельницкий Г.О., Стародуб М.Ф. Трихотеценовые микотоксины: природа, биотрансформация, биологические эффекты // Современные проблемы токсикологии. 2002. № 4. С. 19–26.
50. Смирнов В.В., Зайченко А.М., Рубежнюк И.Г. Микотоксины: фундаментальные и прикладные аспекты // Современные проблемы токсикологии. 2000. № 1. С. 47–68.
51. Тутельян В.А., Кравченко Л.В. Микотоксины (медицинские и биологические аспекты). М.: Медицина, 1985. 320 с.
52. Монастырский О.А. Современные проблемы биологической полноценности и безопасности товарного зерна в России // Продовольственный рынок России. М. 2000. С. 281–283
53. Корочкин О.Л., Монастырский О.А. Фитосанитарное состояние фуражного зерна и зерновых кормов // Агро XXI. 2001. № 5. С. 14–15.
54. Mirocha C.J., Pathre S.V., Robison T.S. Comparative metsm of zearalenone and aboli transmission into bovine milk // Food Cosmet. Toxicol. 1981. V.19. P. 25–30.
55. Маргынова Е.А., Иванченко О.Б. Биологические эффекты фумонизинов и контаминация ими зернопродуктов. Казань. 2004. 116 с.
56. Рубинштейн Ю.И. Микотоксикозы человека и сельскохозяйственных животных. Киев: Издательство АН УССР, 1960. 180 с.
57. Елинов Н.П. Токсигенные грибы в патологии человека // Проблемы медицинской микологии. 2002. Т. 4. № 4. С. 3–7.
58. Trichothecenes: chemical, biological and toxicological aspects / Ed. by Y. Ueno. Amsterdam: Elsevier, 1983. 288 p.
59. Mycotoxins: Risks in Plant, Animal, and Human Systems // Task Force Report. Council for Agricultural Science and Technology Ames, Iowa, USA. 2003. № 139. 217 p.
60. Busby W.F. Jr., Wogan G.N. Trichothecenes. In: Shank R.C., ed. Mycotoxins and N-Nitroso Compounds: Environmental Risks. Boca Raton, Fla: CRC Press, 1981. V. 2. P. 29–41.
61. McLaughlin C.S., Vaughan M.H., Campbell I.M. et al. Inhibition of protein synthesis by trichothecenes // Rodericks J.V., Hesseltine C.W., Mehlman M.A., eds. Mycotoxins in human and animal health. Park Forest South, Ill: Pathotox Publishers, 1977. P. 263–275.
62. Cundliffe E., Cannon M., Davies J. Mechanism of inhibition of eukaryotic protein synthesis by trichothecene fungal toxins // Proc. natl. acad. sei USA. 1974. V. 11. P. 30–34.
63. Umeda M., Tsutsui T., Saito M. Mutagenicity and inducibility of DNA single-strand breaks and chromosome aberrations by various mycotoxins // Gann. 1977. V. 68. P. 619–625.
64. Auffray Y., Boutibonnes P. Evaluation of the genotoxic activity of some mycotoxins using *Escherichia coli* in the SOS spot test // Mutat. Res. 1986. V. 171. P. 79–82.
65. Obara T, Masuda E., Takemoto T., Tatsuno T. Immunosuppressive effect of a trichothecene mycotoxin, fusarenon-X, FSN. // Kurata H., Ueno Y., eds. Toxigenic Fungi. Their Toxins and Health Hazard (Developments in Food Science 7). Amsterdam: Elsevier, 1984. P. 301–311.
66. Mekhancha-Dahel C., Lafarge-Frayssinet C., Frayssinet C. Immunosuppressive effects of four trichothecene mycotoxins // Food Addit. Contam. 1990. V. 7. P. 394–396.
67. Левицкая А.Б. Токсикологическая характеристика острого и подострого Т-2 микотоксикозов у мышей // Вопросы питания. 1985. № 3. С. 59–62.
68. Левицкая А.Б. Биохимические, гематологические и иммунологические критерии оценки хронического Т-2 микотоксикоза у мышей // Вопросы питания. 1985. № 4. С. 60–64.
69. Wannemacher R.W. Jr., Bunner D.L., Neufeld H.A. Toxicity of trichothecenes and other related mycotoxins in laboratory animals. In: Smith J.E., Henderson R.S., eds. Mycotoxins and Aimal Foods. Boca Raton, Fla: CRC Press, 1991. P. 499-552.
70. Воронин М.С. О пьяном хлебе в Южно-Уссурийском крае // Труды 8-го съезда русских естествоиспытателей и врачей. Спб. 1892. С. 13–21.
71. Пальчевский Н.А. Болезни культурных злаков Южно-Уссурийского края. С.Пб. 1891. 43 с.
72. Саркисов А.Х. Микотоксикозы. М.: Изд-во ГИСХЛ, 1954. 216 с.
73. Тихонов В.А. Болезнь Кашина - Бека (Уровская болезнь). Иркутск, 1976. 286 с.
74. Сергиевский Ф. П. Уровская Кашина – Бека болезнь. Чита. 1948. 167 с.
75. Рубинштейн Ю.И., Лясс С.А. Об этиологии алиментарно-токсической алейкии // Гигиена и санитария. 1948. Т. 7. Вып. 33. С. 17–28.
76. Саркисов А.Х. К вопросу об этиологии так называемой «септической ангины» // Тез. докл. на респ. Совещ. по алиментарно-токсической алейкии. М. 1945. С. 167.
77. Саркисов А.Х., Квашнина Е.С. Новые токсико-биологические свойства *Fusarium sporotrichioides* // Докл. АН СССР. 1948. XIII. № 1. С. 77–79.
78. Билай В.И. Виды *Fusarium* на зернах хлебных злаков и их токсикологические свойства // Микробиология. 1947. Т. 16. Вып. 1. С. 11–17.
79. Ueno Y. Toxicological features of T-2 toxins and related trichothecenes fungam // Fundam. Appl. Toxicol. 1984. № 4. P. 124–132.

80. Yoshizawa T. Red-mold diseases and natural occurrence in Japan // Ueno Y., ed. *Trichothecenes, Chemical, Biological and Toxicological Aspects*. Tokyo: Kodansha, 1983. P. 195–200.
81. Tanaka T., Hasegawa A., Matsuki Y., Ueno Y. A survey of the occurrence of nivalenol, deoxynivalenol and zearalenone in foodstuffs and health foods in Japan // *Food Addit. Contam.* 1985. V. 2. P. 259–265.
82. Максимова Т. Не храните злаки в «злачных» местах // *Комсомольская правда*. 1995. 22 сентября.
83. Luo Y., Yoshizawa T., Katayama T. Comparative study on the natural occurrence of *Fusarium* mycotoxins (trichothecenes and zearalenone) in corn and wheat from high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China // *Appl. environ. Microbiol.* 1990. V. 56. P. 3723–3726.
84. Marasas w'E.O., Jaskiewicz K., Venter E.S., van Schalkwk D.J. *Fusarium moniliforme* contamination of maize in oesophageal cancer areas in Transkei // *S. Afr med. J.* 1988. V. 74. P. 110–114.
85. Schoental R. Relationships of *Fusarium* toxins to tumours and other disorders in livestock // *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1981. V. 4. № 1. P. 1–6.
86. Саттон Д., Фотергилл М., Ринальди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов. М.: Мир, 2001. 486 с.
87. Pestova L.A., Bogomolova T.S., Klimko N.N. et al. Successful treatment of *Aureobasidium pullulans fungemia* in a child with neuroblastoma // *Trends in Invasive Fungal Infections. Abstr. of Conference. Czech Republic*. 2001. P. 35.
88. Rosen R.T., Rosen J.D. Presence of four *Fusarium* mycotoxins and synthetic material in «yellow rain»: Evidence for the use of chemical weapons in Laos // *Biomed Mass. Spectrom.* 1982. V. 9. № 10. P. 443–450.
89. Mirocha C.J., Pawlosky R.A., Chatterjee K. et al. Analysis for *Fusarium* toxins in various samples implicated in biological warfare in Southeast Asia // *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 1983. V. 66. № 6. P. 1485–1499.
90. Madsen J.M. Toxins as weapons of mass destruction. A comparison and contrast with biological-warfare and chemical-warfare agents // *Clin. Lab. Med.* 2001. V. 21. № 3. P. 593–605.
91. Bhatti A.R. Toxicology data on T-2 toxin // Report of focus officers meeting on mycotoxin toxicity. Suffield, Alta, Canada: Defense Research Establishment at Suffield, 1985.