

Раздел 10

ГРИБНЫЕ ТОКСИНЫ, МИКОТОКСИКОЗЫ И ОТРАВЛЕНИЯ ГРИБАМИ

АБСОЛЮТНЫЕ СТРУКТУРЫ РУГУЛУЗУВИНА А И РУГУЛУЗУВИНА Б, ДИКЕТОПИПЕРАЗИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ *PENICILLIUM RUGULOSUM* И *PENICILLIUM PISCARIUM*

Адагин В. М.*, Козловский А. Г.*, Дазе Х. М.**, Грефе У.**

*Институт биохимии и физиологии микроорганизмов имени Г. К. Скрябина РАН
142290, Пущино

**Институт по изучению природных продуктов имени Х. Кнолля
Германия, Йена, Д-07745, Бойтенбергштрассе, д. 11

В ходе работы по поиску новых продуцентов биологически активных соединений из щелочных хлороформных экстрактов культуральных жидкостей *Penicillium rugulosum* и *P. piscarium* были выделены два низкомолекулярных азотсодержащих метаболита сходной природы.

Цель данной работы – установление их строения и, в конечном счете, абсолютной структуры. В работе были использованы масс-спектрометрия высокого разрешения, УФ-спектрофотометрия, поляриметрия, а также одно- и двумерная ¹H- и ¹³C-спектроскопия ЯМР, включая специальные эксперименты COSY, NOESY, DEPT, HSQC и HMBC.

Молекулярные массы метаболитов и элементные формулы соединений были определены с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения. С помощью этого же метода и УФ-спектрофотометрии было уста-

новлено наличие в их структурах дикетопиперазиновых и индольных фрагментов. Наиболее полная информация о строении метаболитов и о их стереохимии была получена с помощью одно- и двумерной ЯМР-спектроскопии. Было установлено, что оба метаболита являются дикетопиперазинами триптофана и фенилаланина, содержащими в положении 10b аксиальную изопентенильную группу. Ругулозувин В отличается от ругулузувина А наличием в положении 6 (азот индола) ацетильной группы. Оба соединения имеют отрицательные углы оптического вращения и отрицательные эффекты Коттона при 259 нм и 220 нм, соответственно. На основании этих данных может быть сделан вывод о том, что абсолютная стереохимия при С-11 и С-3 положениях такая же, как и у аминокислот предшественников – L-триптофана и L-фенилаланина.

ЭНТОМОЦИДНЫЕ ТОКСИНЫ МУСКАРДИНОВЫХ ГРИБОВ

Андронов Г. К., Антипов Л. И., Сычева И. В.

Брянская государственная сельскохозяйственная академия
243365, Брянская обл., Выгоничский р-н, с. Кокино, БГСХА

Большинство микроорганизмов, в том числе и энтомопатогенные, являются продуцентами ряда биологически активных веществ (ферментов, токсинов, антибиотиков), которые могут использоваться для подавления вредной деятельности паразитических членистоногих. Особый интерес представляют токсины энтомопатогенных грибов, так как изучение природы токсинов открывает возможность их использования как биологических инсектицидов специфического действия. Следует также отметить, что токсины энтомопатогенных грибов вообще мало изучены. Так из 700 видов грибов, патогенных для членистоногих, выделено лишь 9 видов.

В наших исследованиях проведен скрининг токси-

ческих метаболитов мускардиновых грибов, разработан метод выделения экзотоксинов. Метод включает: наработку культуральной жидкости, концентрирование, разделение, очистку, идентификацию и биотестирование.

Выделены и разделены на фракции токсические метаболиты олигопептидной природы гриба *Beaveria bassiana* (Vaes) Vuill. – пять фракций с подвижностью в области Rf 0,01-0,63. На основании проведенной биоавтографии установлено, что метаболиты фракций в области Rf 0,29-0,31 обладают антагонистическим действием, сопоставимым с активностью стрептомицина для штаммов бактерий рода *Bacillus*. Энтомоцидным действием обладают метаболиты *B. bassiana* с под-

вижностью Rf 0,29-0,31 и 0,61-0,63, что проявляется в гибели лабораторной популяции *Drosophila melanogaster*.

Проведено испытание токсического действия метаболитов на модельную экосистему, состоящую из подобранных специальным образом автотрофа (*Chlorella*

219) и гетеротрофов бактерий (*Mycobacterium rubrum*, *Pseudomonas sp.*, микромицета *Myrothecium roridum*). Показано, что энтомоцидные токсины *B. bassiana* не приводят к элиминации автотрофного компонента микроэкосистемы, но угнетают гетеротрофный компонент.

СКРИНИНГ ГРИБОВ-ПРОДУЦЕНТОВ ЭРГОАЛКАЛОИДОВ В ЗЕРНЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЦР

Бойченко Л. В., Аринбасаров М. У., Решетилова Т. А.

Институт биохимии и физиологии микроорганизмов имени Г. К. Скрябина, РАН

142290 Московская область, Пушкино, Проспект Науки, 5

Большое число микроскопических грибов синтезируют токсичные соединения (микотоксины). Практическую значимость представляет возможность их накопления в продуктах сельскохозяйственного производства. Одной из благоприятных сред для развития токсигенных грибов является зерно. Типичные представители микрофлоры зерна эпифитные грибы родов *Aspergillus* и *Penicillium* способны образовывать ряд микотоксинов, наиболее опасными из которых являются афлатоксины, охратоксины, патулин и цитринин. Однако существуют и другие токсичные метаболиты этих грибов. Так периодически в зерне обнаруживаются эргоалкалоиды — индольные соединения, обладающие широким спектром биологической активности. Благодаря способности взаимодействовать с рецепторами нейромедиаторов адреналина, серотонина и дофамина эти соединения вызывают нарушения течения беременности, галлюцинации, нарушение кровообращения и др. Таким образом, существует необходимость разработки метода контроля грибов, образующих эргоалкалоиды в сельскохозяйственных продуктах.

Объектом исследования служило стерильное зерно, инокулированное различными видами грибов рода *Penicillium*, продуцирующими эргоалкалоиды — *P. fellutanum*, *P. roquefortii*, *P. commune*, *P. palitans*. Кроме того, использовали виды, не образующие эти метаболиты — *P. chrysogenum*, *P. canescens*.

Нами была показана возможность скрининга продуцентов эргоалкалоидов в зерне с использованием

ПЦР. Предложенный метод основан на выявлении гена ключевого фермента биосинтеза эргоалкалоидов диметилаллилтриптофансинтетазы (ДМАТС). Для амплификации фрагмента этого гена в качестве праймеров были использованы вырожденные олигонуклеотиды, подобранные на основании анализа известных генов ДМАТС грибов рода *Claviceps*. Для использования ПЦР при анализе зерна необходимо было решить проблему низкой концентрации биомассы грибов в субстрате. Для этого микрофлора культивировалась на жидкой питательной среде без выделения ее с поверхности зерна. Была показана прямая зависимость времени культивирования микроорганизмов, находящихся на поверхности зерна, от начальной концентрации спор. Обнаружено, что для выделения достаточного количества ДНК при зараженности 10^2 спор/г зерна требовалась инкубация в течение 20–24 ч. Образовавшийся мицелий использовался для выделения ДНК для ПЦР.

При проведении ПЦР с ДНК штаммов, синтезирующих эргоалкалоиды, были обнаружены ПЦР-продукты ожидаемого размера. Напротив, при исследовании штаммов, для которых не показано образование эргоалкалоидов, специфичные продукты ПЦР отсутствовали.

Подход, использованный в данной работе, применим для обнаружения продуцентов эргоалкалоидов в зерне. Предложенная процедура позволяет обнаружить 10^2 спор продуцента эргоалкалоидов в 1 г зерна в течение 25–30 ч.

ИЗУЧЕНИЕ КОНТАМИНАЦИИ КУКУРУЗНОГО ЗЕРНА МИКОТОКСИНАМИ

Буркин А. А., Соболева Н. А., Конопенко Г. П.

ВНИИВСГЭ

Москва

В период с 1997 по 2001 гг. в лаборатории микотоксикологии ВНИИВСГЭ проведено исследование 124 средних образцов от партий кукурузного зерна фуражного назначения на содержание фузариотоксинов (дезоксиниваленон, Т-2 токсин, зеараленон, фумонизин В1) и токсинов «плесеней хранения» (охратоксин А, афлатоксин В1 и стеригматоцистин) методом ИФА.

Присутствие фузариотоксинов преобладали фумонизин В1 (65%), Т-2 токсин (37%), дезоксиниваленон (35%) и зеараленон (18%). Число случаев превышения предельно-допустимых содержаний составило по этим микотоксинам от 5,6 до 8,8%. Наиболее характерными для кукурузного зерна являются три типа октаминации — фумонизин В1, его сочетанием с Т-2

токсином и комбинирование этих токсинов с зеараленоном.

Токсины «плесеней хранения» были выявлены

только в 8% образцов, при этом охратоксин А найден в 7 образцах, афлатоксин В1 – 2, стеригматоцистин – в 1.

МИКОТОКСИНЫ В КОРМОВОМ СЫРЬЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Буркин А. А., Конопенко Г. П.
ВНИИВСГЭ
Москва

Изучена распространенность микотоксинов (Т-2 токсин, зеараленон, охратоксин А, афлатоксин В1, стеригматоцистин) в продуктах переработки масличных культур (соя, подсолнечник), предназначенных на кормовые цели.

Степень контаминации, установленная по результатам анализа 102 проб, в том числе 60 проб соевого шрота и 42 проб подсолнечникового жмыха и шрота, составила 37,3%.

Продукты переработки сои и подсолнечника существенно различались по характеру загрязнения микотоксинами. В соевом шроте преобладали фузарио-

токсины – Т-2 токсин и зеараленон (25% положительных проб) с уровнями содержания 19,3 и 170,0 мкг/кг. Присутствие охратоксина А в количестве 10,0 мкг/кг выявлено лишь в 1 пробе.

Для жмыхов и шротов из подсолнечника общий процент контаминации микотоксинами оказался гораздо выше – 54% и был обеспечен главным образом охратоксином А (50%). Присутствие Т-2 токсина установлено лишь в 16% проб в количествах 7,5–39,5 мкг/кг, зеаралеона (77,5 мкг/кг) – в 1 пробе.

Афлатоксин В1 и стеригматоцистин в продуктах переработки сои и подсолнечника обнаружены не были.

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ГРИБОВ

Дудник Ю. В.
ГУ НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе РАМН
119992, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11

Вторичные метаболиты – продукты с низкой молекулярной массой (не свыше нескольких тысяч дальтон), синтезируемые только некоторыми штаммами микроорганизмов, и не оказывающие заметного влияния на первичный метаболизм. Термин вторичные метаболиты эквивалентен термину антибиотики, используемому в широком смысле слова. Способность образовывать антибиотики широко распространена в природе, однако она неравномерно распределена между различными таксономическими группами микроорганизмов. Наибольшее количество антибиотиков получено из актиномицетов (по разным оценкам от 6000 до 10000). Из несовершенных грибов выделено около 1500 антибиотиков, причем около трети образуются представителями родов *Penicillium* и *Aspergillus*, однако многие из них имеют практическое значение. Пенициллины образуются штаммами *Aspergillus terreus*, *Penicillium chrysogenum*, *P. notatum*, *P. crustosum*, *P. nalgiovense*. В промышленном производстве пенициллина используются полученные в результате долголетней селекции потомки штамма *P. chrysogenum*, выделенного в США с заплесневевшей дыни канталупа. Аспергиллы образуют ряд интересных вторичных метаболитов, таких как цитохалазины, мевинолин (ловастатин), асперлицины (антагонисты холецистогенина), аспергилло-марамины (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). Большой интерес представляют эхинокандины, выделенные из *A. nidulans* и *A. rugulosus*. Природные эхинокандины

являются исходным продуктом для очень перспективных противогрибковых антибиотиков. Так из пенициллов *P. janczewskii*, *P. griseofulvum* получен гризофульвин, который можно применять системно. Важнейшим продуктом, послужившим основой для создания многих современных полусинтетических антибиотиков, явился цефалоспорин, выделенный из *Cephalosporium acremonium*. Из *C. caerulens* получен церуленин – специфический ингибитор биосинтеза жирных кислот. В медицинской практике применяется антибактериальный антибиотик фузидовая кислота из *Acremonium fusidioides* (ранее *Fusidium coccineum*), образуемая также некоторыми видами *Cephalosporium*. *Trichoderma polysporum* (*Tolyposcladium inflatum*) является продуцентом циклоспорина – антибиотика с противогрибковым действием, получившего широкое применение при пересадках органов и тканей в качестве иммуносупрессора. *Monascus ruber* – еще один продуцент ловастатина (монаколина К). Различные дрожжи, включая *Candida*, *Torula*, *Torulopsis*, *Rhodotorula* и др. образуют метаболиты с антибактериальным, противогрибковым, цитотоксическим действием. Большое внимание привлекает ауребазидин А из *Aureobasidium pullulans*, обладающий хорошей противогрибковой активностью и ингибирующей активный выбор химиотерапевтических препаратов из клеток опухолей и патогенных грибов с множественной лекарственной устойчивостью. В последние годы возрос интерес к базидиомицетам

и аскомицетам в качестве продуцентов вторичных метаболитов. Выделено и охарактеризовано значительное количество антибиотиков с противоопухолевым, антигрибным и с антибактериальным действием (в том числе активных в отношении метициллинрезистентных стафилококков). В качестве примера можно

назвать иллюдины, образуемые базидиомицетами из родов *Omphalotus* и *Lampteromyces*. Иллюдин S послужил основой для получения перспективного полусинтетического противоракового препарата ирофульвена, который в настоящее время проходит клинические испытания.

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ГРИБОВ РОДА *ASPERGILLUS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПОЧВ РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ РОССИИ

Хмельницкая И. И., Винокурова Н. Г., Баскунов Б. П., Аринбасаров М. У.
Институт биохимии и физиологии микроорганизмов имени Г. К. Скрыбина
142290, Московская область, г. Пушкино, пр. Науки, д. 5

Изучались изоляты несовершенного гриба *Aspergillus fumigatus*, выделенные из почвенных образцов из различных регионов России. *A. fumigatus* — факультативный паразит человека и животных и активный загрязнитель пищевых продуктов и кормов. Многие вторичные метаболиты этого деутеромицета являются токсичными для человека и животных. *A. fumigatus* — космополит, но основным его местообитанием является почва.

Нами было выделено 15 штаммов этого вида из почвенных образцов, собранных летом 2000–2001 г. близ следующих населённых пунктов: Алупка (4 изолята), Тверь (2 изолята), Форос (3 изолята), Симеиз (2 изолята), Пушкино (4 изолята). Грибы культивировали глубинным способом на синтетической среде. Вторичные метаболиты выделяли из культуральной жидкости эк-

стракцией хлороформом. Анализ алкалоидов проводили методом ТСХ. Показано наличие как общих, так и специфических для отдельных изолятов метаболитов. С помощью УФ-спектроскопии и масс-спектрометрии идентифицированы веррукулоген и фумитреморгин С. У ряда штаммов предполагается наличие метаболита группы триптоквивалинов. Алкалоид клавиновой группы (фумигакалавин В) обнаружен у штаммов, выделенных из почвенных образцов, собранных в Симеизе, Форосе, Алупке и у одного штамма из Твери. Показано, что изученные изоляты продуцируют преимущественно либо триптоквивалин, либо веррукулоген.

Все штаммы продуцировали те или иные биологически активные соединения, относящиеся к треморгеновой группе.

ЭКОЛОГО-ТРОФИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА СООБЩЕСТВ ТОКСИГЕННЫХ ГРИБОВ – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МИКОТОКСИКОЗОВ НА КОРМАХ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВЯЗИ

Харченко С. Н.
Национальный аграрный университет Украины
Факультет ветеринарной медицины, кафедра микробиологии,
биотехнологии и вирусологии
Украина, 03041, Киев-41, ул. полковника Потехина, д. 16

Структурные и функциональные особенности микоценозов на кормах определяются селективным действием растений в период вегетации и после сбора урожая, а также химическими, физическими, биотическими условиями, трофическими связями гифомицетов и дрожжей в авто- и гетеротрофном блоке экосистемы. Паразиты, сапротрофы, симбионты, антагонисты образуют принципиально различные по количественному и качественному составу сообщества микобиоты с разными функциональными особенностями. Установлена «барьерная функция» у эпифитов по отношению к сапрофитным токсинобразующим грибам. Показано, что «эпифитный биотоп» имеет двойственное экологическое значение: это — регулятор, определяющий степень заселения кормовых субстратов сапрофитами, и фактор, способствующий формированию более агрессивных форм сапрофитных видов микробиоты, преодолевающих «эпифитный

барьер» и трансформирующихся в активных продуцентов микотоксинов, характеризующихся разным физиологическим действием на микро- и макроорганизмы. Токсические метаболиты грибов, накапливаясь в кормовых субстратах, вызывают алиментарные микотоксикозы сельскохозяйственных животных и птицы.

В кормах грибы, как и во всех наземных экосистемах, занимают в основном положение редуцентов — деструкторов органических веществ.

Разнообразие видового и количественного состава микробиоты в отдельной экологической нише определяется различиями в скоростях роста, развития и освоения среды обитания, активностью гидролитических целлюлозоразрушающих ферментов, а также уровнем биосинтетической деятельности, обеспечивающим выживание в микобиоценозах в первую очередь токсигенных плесневых грибов-антагонистов,

продуцирующих биологически активные вещества – микотоксины, антибиотики.

В философии мицелиальные грибы и дрожжи выступают как биотрофы или консументы и консорты.

На последних стадиях сукцессии – при низком содержании органического вещества в среде в результате минерализации – грибы представлены сообществами, имеющими максимальную скорость роста, часто не доступную определенному виду в отдельности. В основе такого синтрофного взаимодействия между компонентами в микобиоценозах может лежать обмен энергетическим субстратом,

обмен факторами роста, удаление тормозящего метаболическую реакцию продукта обмена. Явление синтрофии имеет принципиальное значение для понимания взаимоотношений между микроорганизмами в природных сообществах, в том числе на кормах.

Полученные данные дают сведения о закономерностях циркуляции отдельных видов микромицетов в системе: почва > растения > корма и будут служить научным материалом для разработки основ прогнозирования формирования микобиоты кормов различных агробиоценозов.

АНТИБИОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ МИКОТОКСИНОВ

Кобзистая О. П., Зайченко А. М.

*Институт микробиологии и вирусологии имени
Д. К. Заболотного НАН Украины
03143, Киев-143, ул. акад. Д. К. Заболотного, д. 154*

В настоящее время известно более 400 микотоксинов (МТ), существенно различающихся как по химической структуре, так и по характеру биологического действия.

Однако, лишь некоторые из МТ законодательно регламентированы в продуктах питания, продовольственном сырье, кормах для животных. В тоже время известно, что регламентированные уровни таких МТ как афлатоксины (ПДК – 0,005мг/кг), Т-2 токсин (0,1мг/кг), дезоксиниваленол (0,5мг/кг), патулин (0,05мг/кг) и зеараленон (1мг/кг) иногда существенно превышают концентрации, проявляющие антибиотическую, иммуно-депрессивную и фитотоксическую активность. В связи с этим, возникает вопрос относительно возможного влияния этих МТ на резидентную микрофлору человека, следствием которого могут быть дисбактериозы. С другой стороны, колонизация сельс-

скохозяйственных растений токсинообразующими микромицетами может вносить коррективы в характер взаимоотношений «растение-хозяин – патоген».

С учетом изложенного, изучали антибиотические свойства регламентированных МТ в отношении микроорганизмов различных таксономических групп (дрожжи, молочнокислые бактерии, спорообразующие грамположительные кокки, фитопатогенные бактерии).

В результате проведенной работы отобраны чувствительные и устойчивые к МТ штаммы микроорганизмов.

Обсуждается возможная роль исследуемых МТ в развитии дисбактериозов у человека и животных, а также перспектива практического использования отобранных штаммов для индикации и инактивации МТ в различных субстратах.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ГРИБОВ РОДА *PENICILLIUM*

Козловский А. Г.

*Институт биохимии и физиологии микроорганизмов имени Г. К. Скрябина РАН
142290, Пушкино, Московская область, проспект Науки, д. 5*

Микроскопические грибы рода *Penicillium* широко распространены в природе и занимают самые разнообразные экологические ниши. Из общей численности грибной микрофлоры 40% штаммов представляют этот род. Многие штаммы этого рода известны как продуценты антибиотиков, микотоксинов, ферментов и других физиологически активных веществ.

Исследования пенициллов, как источника низкомолекулярных азотсодержащих метаболитов, в первую очередь, алкалоидов были начаты нами в начале семидесятых годов. Была разработана схема скрининга активных продуцентов, включающая в себя культивирование штаммов на среде, оптимальной для син-

теза низкомолекулярных азотсодержащих вторичных метаболитов, экспресс-анализ метаболитов в культуральной среде и в мицелии с использованием групповых реактивов и различных хроматографических методов, а также установление строения и идентификацию метаболитов на заключительном этапе. На основе разработанного подхода нами был проведен отбор среди сотен штаммов грибов рода *Penicillium* новых продуцентов как уже известных, так и не описанных ранее низкомолекулярных азотсодержащих вторичных метаболитов.

Найденные нами продуценты синтезируют в основном две группы вторичных метаболитов, облада-

ющих важнейшими видами биологической активности, это — эргоалкалоиды и соединения дикетопиперазиновой структуры.

В ряде случаев эти метаболиты, например, такие, как эргоалкалоид эпоксиагроклавин-1, могут служить основой для получения новых биологически активных соединений, для изучения взаимосвязи между структурой и биологической активностью. Для основных, наиболее характерных продуцентов этих групп вторичных метаболитов, изучены пути биосинтеза этих соединений и их физиолого-биохимические особенности. Было показано, что у одних продуцентов синтез вторичных метаболитов идет параллельно росту, у

других культур активная продукция начинается в фазе замедления роста.

Были установлены предшественники алкалоидов, возможные механизмы регуляции их биосинтеза (индукция, репрессия-дерепрессия). Было исследовано влияние различных факторов на продукцию вторичных метаболитов таких, как состав среды, температура, pH, концентрация растворенного кислорода. Установлено, что направление и интенсивность биосинтеза во многом определяются концентрацией фосфата в среде, наличием или отсутствием различных микроэлементов. Зачастую эти условия индивидуальны для каждого конкретного штамма-продуцента.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУМОНИЗИНОВ ПРИ ПОМОЩИ ВЭЖХ

Комаров А. А., Насырова О. А.

ВГНКИ ветпрепаратов

123022, Москва, Звенигородское шоссе, д. 5

Фумонизины — группа микотоксинов, продуцируемых плесневыми грибами *Fusarium moniliform* и *Fusarium proliferatum*, обладающих канцерогенным действием и вызывающих лейкоэнцефаломалицию у лошадей и отек легких у свиней. По химической структуре они представляют собой многоатомные аминопирты, этерифицированные двумя группами трикарбоновых кислот. В настоящее время идентифицировано шесть фумонизинов: ФВ₁, ФВ₂, ФВ₃, ФВ₄, ФА₁ и ФА₂. Из них только первые четыре имеют природное происхождение.

В проведенной нами работе была предпринята попытка количественного определения ФВ₁ и ФВ₂ фумонизинов при помощи метода ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией и последующим флуоресцентным определением в изократическом и градиентном режимах. В качестве дериватизационных агентов были использованы орто-фталальдегид (OPA), нафталин-2,3-дикарбоксальдегид (NDA) и 1-диметиламинонафталин-5-сульфонил хлорид (DNS).

Метод определения при помощи орто-фталальдегида и меркаптоэтанола имеет недостаток из-за короткого времени стабильности флуоресцирующих продуктов реакции. Было показано, что они стабильны в течение 2 мин. после приготовления, затем наблюдалось резкое уменьшение флуоресценции. Нафталин-2,3-дикарбоксальдегид с цианидом калия образует производные, которые стабильны в течение длительного времени с момента приготовления, но при исследовании поведения стандартных образцов микотоксинов оказалось, что выход фумонизинов при экстракции и дальнейшем упаривании изменялся от 10 до 70%. При использовании в качестве дериватизирующего агента DNS возникли те же проблемы, что и в случае NDA производных. При упаривании в токе азота происходило существенное уменьшение концентрации фумонизинов, причем часть из них терялась в процессе очистки на патронах.

В дальнейшем работа будет продолжена с целью подбора условий, обеспечивающих предотвращение гидролиза фумонизинов в процессе анализа.

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА В МИКОТОКСИКОЛОГИИ

Кононенко Г. П., Буркин А. А.

ВНИИВСГЭ

123022, Москва, Звенигородское шоссе, д. 5

Иммуноферментный анализ в сочетании с унифицированным приемом экстракции использован для индикации большой группы микотоксинов (Т-2 токсин, дезоксиниваленон, зеараленон, фумонизин В₁, роридин А, афлатоксин В₁, охратоксин А, стеригматоцистин) в зерне колосовых культур из основных зерносеющих регионов страны и в кормах для продуктивных сельскохозяйственных животных.

Продолжается совершенствование и разработка но-

вых методов иммуноферментного определения микотоксинов, в частности, группового анализа зеараленона и его структурных аналогов, а также поиск путей получения иммунореагентов к другим микотоксинам (циклопиазоновая кислота, PR-токсин и эмодин).

Обсуждается возможность изучения экзоантигенов патогенных и токсигенных видов грибов в связи с созданием методов их иммунохимического детектирования.

РОЛЬ КУЛЬТУРНЫХ РАСТЕНИЙ В ЭВОЛЮЦИИ ТОКСИНООБРАЗУЮЩИХ ГРИБОВ**Монастырский О. А.***Всероссийский научно-исследовательский институт
биологической защиты растений
350039, Краснодар-39, ВНИИБЗР*

В настоящее время известно свыше 350 видов токсигенных грибов, поражающих сельскохозяйственные культуры, и более 300 образуемых ими микотоксинов. Наибольшую опасность представляют токсины видов фузариум, альтернарии, аспергиллов и пенициллов, контаминирующие зерно злаковых культур. Самая высокая концентрация микотоксинов наблюдается в алейроновом слое клеток и зародыше зерна. Проведенные нами исследования показали, что в процессе прорастания зерна содержащиеся в нем микотоксины дезорганизируют физиолого-биохимические процессы в корнях и стебле, повышая их восприимчивость к поражению грибом-продуцентом микотоксинов. Заражение указанными видами грибов тканей колоса изменяет их биохимический обмен в направлении повышения питательной ценности для гриба. Исходно микотоксины грибов, поражающих злаковые культуры, не обладали хозяин-специфичностью. Возделывание на больших площадях высокопродуктивных генетически близких сортов злаковых культур многократно усиливает способность к выживанию и массовому распространению в агроценозах штаммов-суперпродуцентов микотоксинов. Этот процесс сопровождается приобретением микотоксинами свойства хозяин-специфичности, что не наблюдается при колонизации диких злаков или низкопродуктивных сортов. Вероятно, признак образовывать хозяин-специфичные микотоксины возникает у грибов в процессе микроэволюции в условиях, когда хозяин-специфичность микотоксинов является движущим фактором отбора.

Формирующимися в процессе эволюции в агроценозах высокопродуктивных сортов новыми признаками у разных видов токсигенных грибов также явля-

ются их способность образовывать на вегетирующих растениях и зерне коадаптивные патокомплексы, где происходит взаимная индукция токсинообразования. При этом индуцируется образование тех микотоксинов, которые повышают возможность более успешной колонизации колоса каждым членом патокомплекса. Так, совместное поражение колоса пшеницы, или початка кукурузы, токсигенными штаммами фузариев, аспергиллов и пенициллов регулирует выработку дезоксиниваленола, афлатоксина В₁ и охратоксина А в пределах, не допускающих резкого угнетения развития растения и каждого члена патокомплекса. Изменения условий (температура и влажность воздуха) определяют уровень и специфику токсинообразования токсигенных грибов, не нарушая коадаптационных связей.

Ведущую роль в прогрессивной эволюции признака токсинообразования у фитопатогенных токсинообразующих грибов играют технологии возделывания полевых культур, подработки и хранения продуктов урожая. Удобрения увеличивают время вегетации культур и нарастание их биомассы, что удлиняет сроки колонизации и отбора штаммов с повышенной выработкой токсинов. Средства защиты способствуют появлению резистентных форм с многократно усиленной токсигенностью. Низкотехнологичные процессы подработки и хранения зерна делают процесс эволюции признака токсигенности непрерывным.

Таким образом, процессы токсинообразования модифицируются условиями обитания на культурных растениях токсигенных грибов и исследование закономерностей, определяющих характер этих модификаций, позволит управлять их полевыми популяциями.

ОТРАВЛЕНИЯ ГРИБАМИ ВИДА СВИНУШКА ТОНКАЯ И ТОЛСТАЯ**Мусселиус С. Г., Рык А. А.***Научно-исследовательский институт скорой помощи
имени Н. В. Склифосовского
Москва*

Распространено мнение, что грибы свинушка тонкая (*Paxillus involutus*) и свинушка толстая (*Paxillus atrotomentosus*) съедобны или условно съедобны. У многих любителей грибов употребление свинушек после их отваривания не вызывает каких-либо симптомов отравления. Однако известны случаи тяжелых отравлений, иногда заканчивающихся гибелью пострадавшего. Согласно данным литературы, развитие клиники отравления свинушкой тонкой обусловлено двумя причинами: дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и особенностями иммунной системы.

В наших наблюдениях у 38 больных через 1–3 часа

после употребления в пищу грибов вида свинушка, в редких случаях через 5–6 часов, возникали распространенные спастические боли по всему животу, развились тошнота, рвота, частый жидкий стул. На фоне обезвоживания наблюдалась общая слабость, отмечались похолодание конечностей, боли в пояснице. В течение последующих 2–6 дней состояние либо постепенно улучшалось, и больной выздоравливал, либо симптомы прогрессировали. У наблюдаемых нами 17 из 38 больных, отмечалось отравление легкой степени. Ведущим в клинике был синдром острого гастроэнтерита. У 19 больных развилась гепато-нефропатия II–III степени. При осмотре определялись увеличен-

ная печень, гипербилирубинемия (общий билирубин $62,5 \pm 14,6$ мкмоль/л) за счет свободной фракции, умеренная ферментемия (АСТ $2,5 \pm 0,2$ мкмоль/ч · мл, АЛТ $4,9 \pm 0,7$ мкмоль/ч · мл, ЛДГ $36,7 \pm 4,1$ мкмоль/с · л⁻¹). ПТИ был в пределах 72–95%. Уровень МСМ составлял $0,960 \pm 0,070$ у. е. Нефропатия II–III степени проявлялась олигурией или олигоанурией (суточное количество мочи 300–900 мл), азотемией (мочевина $23,5 \pm 0,53$ ммоль/л, креатинин $286,2 \pm 0,6$ мкмоль/л). В системе ПОЛ-АОС выявляется умеренное увеличение коэффициента дисбаланса $K - 2,39 \pm 0,46$ усл. ед. У 2-х больных крайне тяжелое отравление развилось после употребления обжаренных на костре или плохо проваренных грибов. На фоне тяжелого эксикоза и острой печеночно-почечной недостаточности отмечалась энцефалопатия. Умер один больной при нарастающих явлениях острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Положительный результат лечения больных с тяжелым отравлением свинушками был получен при

использовании комплекса детоксикационного и корригирующего гомеостаз лечения, при проведении десенсибилизирующей и гепатотропной терапии. В тяжелых случаях, протекающих с явлениями острой печеночно-почечной недостаточности, лечебный эффект достигался применением внутривенного введения лекарственных препаратов и проведением активных методов детоксикации: гемодиализа, гемодиализа и плазмафереза.

На основании проведенных исследований можно заключить, что грибы вида свинушка, особенно тонкая, обладают токсическими свойствами. Инкубационный период составляет 1–9 часов. Заболевание начинается с боли в животе, тошноты. В последующем присоединяются явления острого гастроэнтерита. Наиболее тяжелые проявления отравления с развитием полиорганной недостаточности отмечаются при употреблении жареных (неотваренных) грибов и повторном их употреблении.

ОТРАВЛЕНИЕ БЛЕДНОЙ ПОГАНКОЙ

Мусселиус С. Г., Рык А. А., Александрова И. В., Васина Н. В., Лебедева Ю. Н., Донова Л. В., Зимица Л. Н.

*Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского
Москва*

Токсическое действие аманитотоксинов происходит за счет ингибирования РНК-полимеразы типа II, фермента, участвующего в синтезе внутриклеточного белка. В наибольшей степени это проявляется в гепатоцитах и энтероцитах, что и лежит в основе всех клинических проявлений интоксикации.

По данным анализа 394 историй болезни больных с отравлением бледной поганкой развитие эндотоксикоза определяли острый гастроэнтерит и печеночно-почечная недостаточность. Нарушение гомеостаза, активизация процессов перекисного окисления липидов и ДВС-синдром обуславливали полиорганную недостаточность.

На аутопсии у умерших от отравления бледной поганкой отмечались желтушность кожных покровов и слизистых, множественные мелкоточечные и очаговые кровоизлияния. В печени изменения соответствовали острой желтой атрофии. При гистологическом исследовании обнаруживали массивные центростремительные некрозы. В почках ткань была набухшая, на разрезе кора расширена. Паренхима имела диффузное желтушное прокрашивание. В кишечнике обнаруживали язвенно-некротическим процесс, в редких случаях отмечалось распространение воспалительного процесса на мышечный слой.

При обследовании больных с тяжелой степенью отравления отмечалась дисэлектролитемия, гипербилирубинемия, гиперферментемия, гипопропротеинемия, гиперазотемия, коагулопатия. При УЗИ и доплерографии печени отмечалось выраженное увеличение краниокаудального размера правой доли до $19,2 \pm 0,5$ см и левой доли до $10,2 \pm 0,3$ см. Эхоструктура была повышенной плотности, рисунок неоднороден, вы-

являлись отдельные участки холестаза. Отмечалось увеличение селезенки до $13,7 \pm 0,4$ см. При доплерографии – выраженные нарушения гемодинамики печени и повышение индекса резистентности до $0,73 \pm 0,02$. Лечение больных включало комплекс мероприятий. В возможно ранние сроки применяли методы, направленные на выведение грибного токсина из кишечника, внутри- и внесосудистого секторов. Это достигалось промыванием желудка и кишечника, гастроинтестинальной сорбцией, форсированием диуреза, применением диализно-фильтрационных, сорбционных и аферетических методов по крови, плазме и лимфе. Обязательным считали пероральное введение антибиотиков кишечной направленности и препаратов восстанавливающих естественную микрофлору кишечника. Защитная печеночная терапия включала ежедневное внутривенное и внутримышечное введение витаминов B_1 , B_6 , B_{12} , эссенциале, гепатосан, гептрал, легалон. С целью восстановления сниженных функций печени проводили клеточный диализ с криоконсервированными и лиофилизированными ксеногенными гепатоцитами. Анализ динамики биохимических показателей в зависимости от степени тяжести отравления выявил следующее: 1) прогнозировать исход отравления чрезвычайно сложно, а в 1-е сутки практически невозможно; 2) начиная со 2-х суток возможна оценка тяжести отравления по биохимическим показателям и, прежде всего, отражающим состояние печени и почек; 3) при оценке степени тяжести отравления необходимо учитывать преморбидное состояние пострадавшего, так как патология носит полиорганный характер. Как показывают исследования, эффективное удаление из организма грибного токсина, кор-

рекция гомеостаза, аминокислотного и агрегационного состава крови являются определяющими факто-

рами в исходе отравления бледной поганкой. Из 394 наблюдаемых нами больных умерло 29 человек (7,3%).

КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ ГРИБОВ

*Пахомова Г. В., Лебедев А. Г., Мусселиус С. Г., Рык А. А.,
Допова Л. В., Платонова Г. А., Селина И. Е., Скворцова А. В.
Научно-исследовательский институт скорой помощи
имени Н. В. Склифосовского
Москва*

У наблюдаемых нами 11 больных, при спаечном процессе в брюшной полости, после употребления грибов в результате сокогонного, раздражающего, а свинушек и токсического эффекта, происходили функционально-эвакуаторными нарушениями в тонкой кишке. В результате застойных явлений нарушалось всасывание кишечного содержимого, происходило перерастяжение кишки выше спайки. В условиях повышенного внутрикишечного давления, нарушенной микроциркуляции кишка утрачивала барьерную функцию. Условно патогенная микрофлора проникала в глубокие слои слизистой кишки. Это приводило к сегментарному энтериту, а в тяжелых случаях — некрозу кишечной стенки. Как показывают наши исследования во всех случаях развития тонкокишечной непроходимости после употребления в пищу грибов, возникали трудности при проведении дифференциальной диагностики между механической тонкокишечной непроходимостью и отравлением условно съедобными грибами вида свинушка. Общими симптомами при этих двух патологиях были спастические боли в животе, тошнота, рвота. Для установления правильного диагноза в первые сутки от начала заболевания мы учитывали наличие или отсутствие симптомов типичных для каждой из двух патологий. 1). При механической тонкокишечной непроходимости спастическая боль возникала без каких-либо предвестников (тошноты, рвоты) и являлась ранним и постоянным симптомом. Боль носила схваткообразный характер, становилась порой нестерпимой. При пальпации живота определялся участок растянутой кишки; при аускультации был слышен шум плеска жидкости, находящейся в перерастянутой тонкой кишке. В крови нарастал лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. По данным рентгенографии в вертикальном положении боль-

ного на обзорных снимках брюшной полости выявлялись тонкокишечные арки с горизонтальными уровнями жидкости и чаши Клойбера, отмечали растяжение складок слизистой оболочки тонкой кишки, отсутствие газа в толстой кишке. При УЗИ отмечали маятникообразное перемещение кишечного содержимого в участке тонкой кишки. 2). При отравлении грибами боли в животе носили умеренный характер и со временем не нарастали, отмечалась продолжительная мучительная рвота и диарея, развивались симптомы острой печеночно-почечной недостаточности (гиперферментемия, гиперазотемия, водно-электролитные нарушения). При дуплексном исследовании печени и почек выявлялось увеличение их размеров, изменение эхогенности, на уровне печеночной и почечных артерий индекс резистентности достигал 0,66–0,77, что свидетельствовало о наличии токсической гепато-нефропатии. Диагноз определял дальнейшую тактику. При тонкокишечной непроходимости выполнялась срочная операция. При отравлении грибами применяли методы, направленные на удаление из организма грибного токсина, осуществляли коррекцию гомеостаза, вводили препараты с целью профилактики и лечения острой печеночно-почечной недостаточности. Таким образом, при постановке диагноза больному с острой патологией в животе после употребления в пищу грибов, необходимо иметь в виду свойственное грибной массе, содержащей хитин, раздражающее действие на слизистую кишечника. Этот эффект особенно выражен на участке кишки в месте нарушенного пассажа химуса. В подобной ситуации у больных со спаечным процессом в брюшной полости может развиваться сегментарный энтерит, с последующим развитием тонкокишечной непроходимости.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГРИБОВ РОДА *FUSARIUM LINK* В ЗЕРНЕ УРАЛЬСКОГО И ЗАПАДНО – СИБИРСКОГО РЕГИОНОВ РФ

*Пирязева Е. А., Малиновская Л. С.
ВНИИВСГЭ*

123022, Москва, Звенигородское шоссе, д. 5

С целью разработки научно обоснованного контроля зерна на содержание фузариотоксинов и профилактики фузариотоксикозов, во ВНИИВСГЭ проводится изучение видового состава и соотношения от-

дельных видов в комплексе основных фузариев — контаминантов зерна в разных регионах РФ, в представленном материале — в Уральском и Западно — Сибирском.

Впервые проведенным мониторинговым исследованием 913 проб зерна из всех регионов Урала и Западной Сибири на пораженность грибами рода *Fusarium* выявлена значительная контаминация зерна этими грибами – 50% проб в Западной Сибири и 35,5% на Урале.

Видовая идентификация 808-ми изолятов, прове-

денная в соответствии с таксономической системой С. Booth, позволила установить 13 видов *Fusarium*, при этом доминирующими были лишь 4: в Уральском регионе – *F. poae* и *F. avenaceum*, в Западно – Сибирском – *F. avenaceum*, *F. poae*, *F. sporotrichioides* и *F. acuminatum*. В ряде проб обнаружено одновременно два и более (до 5-и) видов *Fusarium*.

ТОКСИЧНОСТЬ ИЗОЛЯТОВ *FUSARIUM OXYSPORUM* F. SP. *LYCOPERSICI* (SACC.) SNYDER AND HANSEN – ВОЗБУДИТЕЛЯ ФУЗАРИОЗНОГО УВЯДАНИЯ ТОМАТОВ

Пискун С. Г., Поликсенова В. Д., Анохина В. С.

Белорусский государственный университет, кафедра ботаники
Республика Беларусь, 220050, Минск, пр. Ф. Скорины, д. 4

Успешному возделыванию томата препятствует сильная подверженность его грибным болезням, в частности фузариозам. С 1984 года это заболевание, прежде характерное для южных регионов, впервые зарегистрировано в защищенном грунте Беларуси и до сих пор вызывает массовое поражение растений. Его возбудитель – гриб *F. oxysporum* f. sp. *lycopersici* (Sacc.) Snyder and Hansen развивается в проводящих сосудах ксилемы, вызывая их механическую закупорку. С другой стороны, появление симптомов болезни может обеспечиваться и способностью патогена продуцировать токсичные метаболиты, относящиеся к неспецифическим токсинам. В этой связи нами была проанализирована фитотоксическая активность изолятов *F. oxysporum* f. sp. *lycopersici* по влиянию их метаболитов на различные этапы онтогенеза растений. Оценку действия анализировали на основании реакции контрастных по устойчивости сортов томата: Walter – устойчивый к расе 1 и 2 *F. oxysporum* f. sp. *lycopersici*, Heinz 1370 – резистентный к расе 1, и восприимчивый сорт Перамога 165. В ходе проведенных исследований был выявлен изолят Т6, который обладал наибольшей фитотоксической активностью.

Установлено, что токсичные метаболиты оказывают ингибирующее воздействие на спорофит (семена) изучаемых сортов томата. Причем, реакция восприимчивой формы выражена более отчетливо. Для сорта Перамога 165 статистически достоверное ($P \geq 0,05$) уменьшение числа проросших семян наблюдали при всех изученных концентрациях токсичных метаболитов (0,1; 0,3; 0,5 г/л). Ингибирование прорастания семян колебалась от 14 до 20 %. Длина корешка уменьшалась на 30-50 % по

сравнению с контролем.

Болезнеустойчивые образцы наряду с толерантностью проявили некоторую сортоспецифичность в ответ на действие токсичных метаболитов фузариума. У сорта Walter установлено снижение прорастания семян на 18 % только при концентрации токсичных метаболитов 0,5 г/л, а у сорта Heinz 1370 – уменьшение длины корешка на 57% при соответствующей концентрации.

Фузариевая кислота (химически чистый препарат) обладает более сильным токсическим эффектом. Ее влияние на учитываемые показатели проявилось практически при всех изученных концентрациях (0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 г/л). Причем, сила воздействия на ростовые процессы спорофита у контрастных по устойчивости сортов различалась в меньшей степени.

Наряду с этим, было проведено изучение влияния фузариевой кислоты и токсичных метаболитов фузариума на мужской гаметофит (пыльцу) различающихся по устойчивости стандартных сортов томата. Показано, что содержание фузариевой кислоты в среде для проращивания пыльцы в пределах 0,03-0,30 г/л, а токсичных метаболитов – в концентрации 0,15-0,30 г/л может быть использовано для дифференциации генотипов по уровню фузариозоустойчивости.

Таким образом, в ходе исследований установлено влияние метаболитов возбудителя трахеомикозного увядания на спорофит (семена) и мужской гаметофит (пыльцу) томатов. Проявление сортоспецифичной реакции у контрастных по устойчивости сортов может служить предпосылкой обоснования возможности применения метаболитов в оценке на фузариозоустойчивость.

КОМПОНЕНТЫ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ГЕПАТОТРОПНЫМИ МИКОТОКСИНАМИ

Попов П. А.

Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко
Кафедра анестезиологии и реаниматологии
Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, ВГМА

Патогенетические аспекты острых экзогенных отравлений грибами представлены следующими основ-

ными факторами: общетоксическим и специфическим гепатотропным воздействием экзомикотоксина в ток-

сикогенной и развитием синдрома эндогенной интоксикации в соматогенной фазе отравления. Вследствие высокого аффинитета экзотоксинов высших грибов к гепатоцитам основными видами вторичных метаболитов в плазме крови являются продукты цитолитической агрессии-билирубин (в основном – свободная фракция), целый ряд неспецифических ферментов (в т. ч. аминотрансфераз), среднемолекулярных пептидов (СМП) вследствие развития интенсивных протеолитических процессов. Все эти соединения в данных концентрациях проявляют свойства эндогенных токсических субстанций (ЭТС). Вследствие экзо-, эндотоксических воздействий возникают реологические нарушения, гипопроteinемия и вторичная иммуносупрессия. Таким образом, эндотоксикоз приобретает все более значимую роль в патогенезе, все менее зависящую от инициирующего его экзотоксикоза вследствие воздействия микотоксинов высших грибов. Целью настоящего исследования является изучение зависимости клинических проявлений острых отравлений грибами от уровня ЭТС в плазме крови на фоне элими-

национных эфферентных программ детоксикации (гемосорбции, плазмафереза). Проведен анализ клинико-биохимической динамики и результатов лечения при 200 случаях отравлений данной категории. При тяжести патологического процесса по типу гепатопатии I уровень билирубина составил $17 \pm 2,2$ мкМ/л, АсАТ-201 ± 16 нм/сл, АлАТ-603 ± 11 нм/сл, общего белка-71 ± 2 г/л, при гепатопатии II-20 $\pm 3,1$ мкМ/л, 321 ± 10 нм/сл, 1502 ± 33 нм/сл, 65 $\pm 1,4$ г/л и при гепатопатии III эти показатели составили 23 $\pm 3,5$ мкМ л, 335 ± 19 нм/сл, 2501 ± 31 нм/сл, 63 $\pm 2,1$ г/л соответственно. Отмечена устойчивая корреляция динамики биохимических показателей с тяжестью клинических проявлений. На фоне детоксицирующих мероприятий улучшение общего состояния пациентов сопровождалось нормализацией лабораторных маркеров эндотоксемии (билирубина, аминотрансфераз, СМП, лейкоцитарного индекса интоксикации, гипопроteinемии). Т. о. применение эфферентных программ детоксикации обосновано на всех патогенетических стадиях токсических поражений.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ТОКСИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ МИКРОМИЦЕТОВ *ASPERGILLUS FLAVUS* НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПЕЧЕНИ

Потатуркина-Нестерова Н. И., Тарарак Т. Я.

*Ульяновский государственный университет
432700, Ульяновск, ул. К. Либкнехта, д. 1.*

Проблема контаминации микотоксинами продуктов питания является чрезвычайно актуальной в связи с их широким распространением в окружающей среде. Показана связь первичного рака печени у человека с загрязнением пищи афлатоксином В₁. Однако, влияние микотоксинов на структуру и функциональную активность печени при хроническом поступлении в макроорганизм до сих пор мало изучены.

В связи с этим целью работы явилось изучение воздействия токсинов микромицетов *Aspergillus flavus* на морфофункциональные свойства печени при их длительном поступлении в организм экспериментальных животных.

Для определения функциональной активности печени изучали уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспарагинаминотрансферазы (АсАТ), общего и прямого билирубина, активность щелочной фосфатазы, тимоловой пробы.

Проведенные исследования выявили повышение уровня АлАТ с 5-й недели. Так, на 11 и 14-й неделях он достигал $1,91 \pm 0,71$ ммоль/ч·л и $2,10 \pm 0,09$ ммоль/ч·л соответственно (в контроле $0,35 \pm 0,61$ ммоль/ч·л; $0,37 \pm 0,42$ ммоль/ч·л, $p < 0,01$).

Аналогичная динамика была выявлена при изучении активности АсАТ – незначительное усиление на первых неделях и выраженная гипертрансфераземия к 14-й недели эксперимента по сравнению с контролем ($0,97 \pm 0,24$ ммоль/ч·л и $0,46 \pm 0,21$ ммоль/ч·л соответственно). Определение активности щелочной фосфатазы свидетельствовало о колебаниях уровня

этого фермента в пределах верхней границы нормы на протяжении длительного периода и повышении его лишь с 8-й недели до $7,1 \pm 1,01$ ммоль/ч·л и далее до $8,1 \pm 1,02$ ммоль/ч·л к 14-й недели (в контроле $5,3 \pm 0,79$ ммоль/ч·л; $p < 0,01$).

Уровень билирубина изменялся уже 2-й недели эксперимента до $39,3 \pm 0,36$ мкмоль/л (в контроле $24,2 \pm 1,06$ мкмоль/л). Затем нарушения пигментного обмена еще более усиливалось и достигало наибольших значений к 14-й недели.

Чувствительным индикатором цитолитического процесса является тимоловая проба. Показатели тимоловой пробы статистически достоверно увеличивались лишь с 8-й недели эксперимента до максимума к 14-й недели.

Изучение структуры печени показало наличие к 5-й недели эксперимента умеренно выраженных белковой и жировой дистрофии. ШИК-реакция выявила очаговое уменьшение содержания гликогена в клетках с признаками дистрофии. К 14-й недели вышеописанные явления были более выражены. У всех животных выявлялись полиморфноклеточные инфильтраты в расширенных портальных полях. В некоторых случаях выявлялся фиброз с образованием обширных полей соединительной ткани, представленной утолщенными фрагментированными коллагеновыми волокнами.

Таким образом, хроническое поступление в организм токсических метаболитов микромицетов *Aspergillus flavus* вызывает функциональные нарушения и морфологические изменения печени.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ (ПОЛ) И АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА (АОС) ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ГРИБАМИ

Рык А. А., Давыдов Б. В., Голиков П. П., Мусселиус С. Г.
 Научно-исследовательский институт скорой помощи
 имени Н. В. Склифосовского
 Москва

Установлено, что основным универсальным неспецифическим молекулярным механизмом нарушений структурно-функциональной целостности клеточных мембран является ослабление АОС и усиление процессов ПОЛ. По нашим данным отравления ядовитыми грибами приводят к значительным изменениям в системе ПОЛ и АОС. Учитывая тяжелое клиническое течение отравлений грибами вида свинушка, для определения лечебной тактики возникла необходимость анализа состояния внутренних органов и систем при данной патологии. У наблюдаемых нами 17 из 38 больных с отравлением свинушками легкой степени в системе ПОЛ-АОС статистически значимых изменений относительно нормальных показателей не отмечено. У 19 больных с патологией в печени и почках при исследовании состояния ПОЛ были получены следующие результаты. Концентрация диеновых конъюгатов в 1-е и 3-и сутки после отравления повышалась в 1,4 раза ($p < 0,05$), но уже к 8-м суткам заболевания достоверно не отличалась от нормы. Уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови возрастал на 2-е сутки в 1,5 раза ($p < 0,05$). В последующие сроки наблюдения содержание МДА нормализовалось. Степень окисленности липидов сыворотки крови в 1-е сутки была увеличена в 1,3 раза ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствовали о повышении активации процессов ПОЛ. При изучении содержания компонентов АОС установлено, что концентрация β -токоферола в сыворотке крови больных во все сроки исследования достоверно не отличалась от нормы, однако имелась тенденция к ее увеличению на 8-е сутки от момента

отравления. Уровень церулоплазмينا в 1-е сутки наблюдения снижался в 1,3 раза ($p < 0,05$), в последующем постепенно возрастал и к 8-м суткам после отравления превышал норму в 1,3 раза ($p < 0,05$). В 1-2 сутки после отравления свинушками происходило более, чем двукратное увеличение коэффициента К – интегрального показателя баланса в системе ПОЛ/АОС, что свидетельствовало об усилении процессов ПОЛ. В последующие сроки наблюдения значение коэффициента К не отличалось от нормы. Для оценки степени нарушения в изучаемой системе, нами было проведено сравнение с данными, полученными у больных с отравлением бледной поганкой. При отравлении бледной поганкой значительный дисбаланс в системе ПОЛ/АОС наблюдался на 3 – 8 сутки после отравления. При этом к 3 суткам значение коэффициента К достоверно возрастало в 2,5 раза. Следовательно, при отравлении свинушками дисбаланс в системе ПОЛ/АОС выявлялся в раннем периоде заболевания (1-3 сутки), а при отравлении бледной поганкой значительное нарушение баланса в системе ПОЛ/АОС в сторону усиления процессов ПОЛ проявлялось в более поздние сроки (к 3 суткам) после отравления и сохранялось до 10-ти суток. При гепато-нефропатии II–III степени, особенно на фоне ДВС-синдрома отмечались значительные изменения в системе ПОЛ-АОС. Коэффициент К составлял $6,5 \pm 0,7$ усл. ед. Комплексное лечение включало витаминов *E*, *C*. Положительный результат в коррекции системы ПОЛ/АОС достигался проведением комплексной детоксикации, коррекцией гомеостаза и введением витаминов *E*, *C*.

ОСОБЕННОСТИ БОРЬБЫ С ТОКСИНОГЕННЫМИ ГРИБАМИ РОДА *FUSARIUM*

Соколова Г. Д., Девяткина Г. А.
 Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии
 Московская обл., Одинцовский район, п/о Большие Вяземы

Грибы рода *Fusarium* являются наиболее частой этиологической причиной загрязнения зерна, уже к моменту уборки урожая, микотоксинами, опасными для здоровья человека и домашних животных. В большинстве зерносеющих регионов мира среди фузариотоксинов лидирует 4-дезоксиниваленол (ДОН), который принадлежит к ряду трихотеценовых производных и продуцируется доминирующими возбудителями фузариоза колоса зерновых культур – *F. graminearum* и *F. culmorum*. В последнее десятилетие в ряде стран отмечалась тенденция к увеличению контаминации зерна микотоксинами.

Нами показано, что использование сублетальных концентраций фунгицидов сопровождается изменением удельной токсиногенности *F. graminearum*. При 30-

50 %-ном уровне подавления роста гриба триадимефон, триадименол и бромуконазол уменьшали образование дезоксиниваленола и его ацетильного производного в условиях глубинного культивирования, а тебуконазол, пропиконазол, эпоксиконазол, прохлораз, тиабендазол в разной степени увеличивали его продуцирование.

В условиях *in vitro* обнаружен синергизм в эффекте воздействия на токсиногенез тебуконазола и гибберелловой кислоты – одного из фитогормонов растений. Вещества, используемые как регуляторы роста и корректоры иммунного статуса растений могут вносить свой вклад в коррекцию токсиногенеза фитопатогена, при этом не только величина, но и знак эффекта зависели от концентраций. Например, арахидо-

новая кислота при низких концентрациях (10^{-7} - 10^{-8} М) индуцировала, а при более высоких (10^{-6} – 10^{-4} М) ингибировала токсиногенез. Для ацибензолар-S-метила, амбиола и холинхлорида дозовая зависимость в интервале концентраций 10^{-4} - 10^{-8} М носила немонотонный характер.

Биотические факторы, такие как биохимические особенности сорта растения-хозяина или метаболическая активность сопутствующих микроорганизмов, также способны оказывать влияние на токсиногенез, что необходимо оценивать и учитывать при отборе толерантных сортов и биологических средств защиты растений. При этом следует иметь в виду, что некоторые микроорганизмы способны к биохимической модификации трихотеценовой структуры, включающей, обычно, процессы дезацилирования и ацилирования, а иногда гидроксильирования, что может привести к изменению спектра ожидаемых микотоксинов и их специфич-

ческой токсичности.

Таким образом, ДОН, как экзометаболит с цитотоксическим эффектом, играет, вероятно, немаловажную роль в экологии гриба, выступая в качестве одного из факторов агрессивности в конкурентных взаимоотношениях в биоценозах и как возможный показатель других адаптивных взаимодействий с окружающей средой. Токсиногенез тонко регулируется факторами внешней среды: температурой, влажностью, составом субстрата и pH среды, биотическими компонентами, а также ксенобиотиками, к которым можно отнести и используемые в сельском хозяйстве агрохимикаты. При разработке средств борьбы с токсиногенными грибами следует оценивать не только их фунгицидный эффект, но и влияние на токсиногенез. Во избежание повышенного образования токсинов или селектирования высокотоксигенных форм следует исключать использование средств, стимулирующих токсиногенность.

ТОКСИЧНОСТЬ МИКРОМИЦЕТОВ, ВЫДЕЛЯЕМЫХ С ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Стакене Ю.

Институт ботаники

Литва, ЛТ-2021, Вильнюс, ул. Жалюю эжяру, д. 49

Почти все известные виды грибов, выделяемые с пищевых продуктов при их культивировании в чистой культуре на стандартных питательных средах, являются потенциальными продуцентами микотоксинов. Сведения о специфичности микофлоры пищевых продуктов, микотоксинах, образующихся в конкретной продукции при определённых условиях хранения, позволяют прогнозировать степень токсичности продуктов, заражённых грибами. Цель исследования – определить наиболее часто встречаемые на пищевых продуктах виды токсинообразующих микромицетов и оценить степень их токсичности.

Проведён микологический анализ образцов овощей, фруктов и других продуктов растительного происхождения в 7 местах их хранения и торговли в разное время года. С продуктов 94 наименований (179 образцов), выращенных или произведённых в Литве, а также импортированных, выделено и идентифицировано 288 видов микромицетов, относящихся к 93 родам. При культивировании выделённых штаммов на селективных средах (CYA и YES), используя метод цветных реакций, установлено, что из 393 изученных штаммов грибов 124 штамма способны к активному образованию вторичных метаболитов. Остротоксичность свойств метаболитов 57 штаммов была проверена в условиях *in vitro* на лабораторных разнополых мышах BALB/c. Инфекционный материал был приготовлен в виде взвеси спор гриба в физиологическом растворе (80-

100 · 10⁶ спор/мл) и введен мышам перорально в желудок либо внутрибрюшинно. Действие токсинов определяли по изменению общего веса животного, весу селезёнки, а также оценивали морфологические изменения внутренних органов (сразу в случае гибели или же через 2 недели). Полученные результаты обработаны при помощи программы ANOVA. При введении инфекционного материала перорально сильно выраженного действия грибной инфекции на животных не наблюдалось. В случае внутрибрюшинного введения инфекционной взвеси у 14 штаммов выявлены остротоксические свойства – все мыши из изучаемых групп погибли в течение 2 недель ($p < 0,01$ по сравнению с контролем), при этом отмечены явные морфологические изменения внутренних органов. Острую токсичность проявили метаболиты следующих видов: *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Penicillium variable*, *P. expansum*, *P. viridicatum*, *P. biforme*, *P. commune*, *P. steckii*, *P. stoloniferum*, *Mucor hiemalis*, *Phoma exigua*, *Fusarium equiseti*, *F. sporotrichioides*. На основании статистической обработки результатов, токсигенность грибов более всего присущна грибам из родов *Aspergillus*, *Penicillium* и *Fusarium* а также *Alternaria* и *Mucor*.

На основании полученных результатов можно утверждать, что грибы, распространённые на пищевых продуктах растительного происхождения, могут представлять реальную опасность, поскольку вызывают микотоксикозы у лабораторных животных.

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ГЕПАТОТОКСИЧНЫМИ ГРИБАМИ

Струков М. А., Мордасова В. И., Леженина Н. Ф., Свиридова Т. Н., Попов П. А.

*Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко
Кафедра анестезиологии и реаниматологии, кафедра госпитальной терапии
Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, ВГМА*

*Воронежская областная клиническая больница
Отделение гастроэнтерологии
Воронеж, ул. Московский проспект, д. 151*

Острые экзогенные отравления микоэзотоксином грибов рода *Amonita* остаются основной причиной высокого уровня летальности в летне-осенний период на территории средней полосы России. Основным патогенетическим фактором воздействия данных видов ядовитых грибов является выраженная гепатотоксичность. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и степени нуждаемости применения в комплексном лечении острых отравлений гепатотоксичными грибами методов экстракорпоральной детоксикации. Клинико-биохимическими критериями гепатопатии являются гиперферментемия в отношении неспецифических аминотрансфераз, гипербилирубинемия, гепатомегалия, явления гастроэнтерита и печеночной энцефалопатии. Проведено комплексное клинико-лабораторное исследование 207 пациентов ВОКБ с токсической гепатопатией I – III степени (гепатопатией I степени – 50, гепатопатией II степени – 142, гепатопатией III степени – 15 человек). Назначение методов эфферентной детоксикации,

а также режим и объем экстракорпоральных вмешательств определялись индивидуально в зависимости от исходного клинического состояния пациентов. Применялись гемосорбция (50 человек) – в ранней токсикогенной фазе, плазмаферез (119 человек), при присоединении нефропатии – гемодиализация (20 человек). Получены следующие результаты: у больных, в комплексном лечении которых применялись методы экстракорпоральной детоксикации, быстрее купировались явления гастроэнтерита и гепатопатии, значительно сократилась длительность пребывания в стационаре, снизилась летальность. Степень нуждаемости в применении экстракорпоральных методов детоксикации при гепатопатии I, II, III степени составила 28%, 78% и 100% соответственно. Таким образом, адекватное применение консервативной терапии и методов экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении острых отравлений гепатотоксичными грибами позволяет существенно улучшить эффективность лечения данного вида патологии.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ГРИБАМИ

Струков М. А., Леженина Н. Ф., Сертаков А. В., Андреев А. А., Полякова Ж. А., Воробьев И. И.

*Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко
Кафедра анестезиологии и реаниматологии
Кафедра госпитальной хирургии с курсом урологии
394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, ВГМА*

Воронежская областная клиническая больница, 394066, Воронеж, ул. Московский проспект, 151, отделение токсикологии

Целью нашего исследования явилось разработка программы комплексного дифференцированного лечения больных с острыми отравлениями грибами (ООГ) с учетом прогностического значения клинико-лабораторных показателей.

Проведен анализ 150 историй болезни больных с острыми отравлениями грибами (ООГ). 19% пациентов имели I степень, 68,6% – II степень, 12,4% – III степень гепатопатии. Комплексное лечение больных включало методы экстракорпоральной детоксикации, такие как обменный плазмаферез, гемосорбция, гемодиализация. Летальность у больных с ООГ составила 11,1%.

При проведении исследований анализировалось состояние больных в зависимости от возраста, сроков

поступления в клинику после употребления в пищу грибов, вида и места сбора грибов, способов их кулинарной обработки, уровня сознания пациентов, выраженности явлений гастроэнтерита, тяжести эндогенной интоксикации оцененной, в том числе и по системе АРАСНЕ-III, характера проводимого лечения, тяжести сопутствующей патологии, динамики изучаемых показателей.

Полученные данные позволили:

- выявить контингент больных, у которых традиционно применяемая терапия оказалась неэффективной, что выявило необходимость применения новых методов лечения,
- оценить прогноз заболевания в отношении жизни больного в различные сроки от момента отравления на основании анализируемых показателей, что позволит начинать и проводить коррекцию интенсивной терапии в более ранние сроки.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ Т-2 ТОКСИНА ПОЧВЕННЫМИ МИКРОМИЦЕТАМИ**Труфанов О. В.**Харьковский Национальный Университет имени В. М. Каразина
Украина, Харьков, пл. Свободы, д. 4

Т-2 токсин является одним из наиболее токсичных трихотеченовых микотоксинов. Трихотечены – это эпоксиды сесквитерпенов, продуцируемые определенными видами почвенных микромицетов родов *Fusarium*, *Myrothecium*, *Stachybotrys*, *Trichoderma*, *Trichothecium* и, по крайней мере, двумя видами растений рода *Baccharis*. Трихотечены ингибируют синтез белков в эукариотической клетке и, таким образом, оказывают негативное воздействие на организм животных и человека, которое проявляется как анемия и иммуносупрессия, кровотечение, рвота, некрозы слизистых оболочек и дерматиты, отказ от корма у животных. Трихотеченовые микотоксины широко распространены на территории России и в странах Европы; регистрируются случаи микотоксикозов сельскохозяйственных животных. В скандинавских странах среднее ежедневное общее потребление Т-2 и НТ-2 токсинов из зерновых продуктов составляет 0,13 мкг/кг (Eriksen G., Alexander J., 1998), в Европе – 0,017 мкг/кг (JECFA, 2001).

В животном организме Т-2 токсин подвергается детоксикации в несколько стадий путем гидролиза неспецифическими карбоксилэстеразами микросомальной фракции печени. При этом образуются менее токсичные метаболиты (НТ-2 токсин, Т-2 тетраол, 3-гидрокси-НТ-2 токсин и др.), которые впоследствии выводятся с желчью в кишечник. Сообщалось, что кишечная микрофлора способна к деэпоксидации продуктов гидролиза Т-2 токсина с образованием нетоксичных метаболитов – 3-гидроксидеэпокси-НТ-2 токсина, 3-гидроксидеэпокси-Т-2 триола и деэпокси-Т-2 тетраола. Утрата эпоксидного кольца является наиболее существенным этапом биодетоксикации трихотеченов. Изучая действие кишечной микрофлоры на фузариотоксины, удалось выделить бактерии родов

Bacillus, *Curtobacterium* и *Staphylococcus*, которые трансформировали Т-2 токсин до деэпоксипроизводных. Исследования грунтовых и пресноводных сообществ сапротрофных бактерий показали, что эти организмы могут утилизировать Т-2 токсин как источник углерода, используя главный путь деградации – через НТ-2 токсин и Т-2 триол, а также второстепенный – через неосоляниол и 4-деацетил неосоляниол. Конечным продуктам обоих путей является Т-2 тетраол. О способности почвенных микромицетов к биотрансформации трихотеченов до настоящего времени было только известно, что трихотечен-продуцирующие виды рода *Fusarium* способны к модификации дезоксинаваленола путем ацетилирования и деацетилирования.

Целью данной работы было определение Т-2 разрушающих свойств плесневых грибов, растущих на злаковых культурах в полевых условиях и при хранении зерна. Виды *Aspergillus flavus*, *A. nidulans*, *A. ochraceus*, *A. terreus*, *Trichothecium roseum*, *Dendrodochium toxicum*, *Stachybotrys alternans*, а также *Fusarium* sp. и *Myrothecium* sp. в процессе роста в течение 10 суток на различных средах (Чапек, Эндо и пивном сусле) трансформировали Т-2 токсин до НТ-2 токсина. Фильтраты культур этих грибов, выращиваемых с добавлением Т-2 токсина в концентрации 50 мкг/мл и без него, в равной степени обладали способностью к биотрансформации Т-2 токсина при 32°C в течение 6 часов в НТ-2 токсин. Продукты дальнейшего превращения НТ-2 токсина – Т-2 триол и Т-2 тетраол – обнаружены не были. Это дает основания полагать, что исследованные микромицеты в процессе роста вырабатывают во внешнюю среду фермент с карбоксилэстеразной активностью, способствующий снижению концентрации Т-2 токсина и накоплению НТ-2 токсина.

ИЗБРАННЫЕ ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ПАТОГЕННЫХ И УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРОМИЦЕТОВ. ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОДУЦЕНТОВ И МАКРООРГАНИЗМОВ – РЕЦИПИЕНТОВ**Елинов Н. П.**НИИ медицинской микологии имени П. Н. Кашкина, СПб МАПО
194291, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д. 1/28

Вторичные метаболиты образуются микромицетами (равно как и другими организмами) под каталитическим действием первичных метаболитов. Их спектр разнообразен как у грибов – сапротрофов, или сапробов, так и у патогенных или потенциально патогенных грибов. Однако вторичные метаболиты численно преобладают у сапротрофных видов, обитающих во внешней среде.

С учётом структурно-функциональной организации клеток медицински значимых грибов важнейшими из вторичных метаболитов представляются экзогликаны, экзо- и эндоферменты, экзо- и эндотоксины. Отдельные из них могут быть факторами агрессии и/или пато-

генности, другие – факторами защиты либо для микроорганизма (например, экзогликан *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*), либо (в индивидуальном виде) для макроорганизма (например, экзогликан *Rhodotorula mucilaginosa*); третьи – показателем наличия или затухания (иногда – затухшего) патологического процесса, индуцированного микромицетом.

Важнейшую группу вторичных метаболитов грибов составляют ферменты, патогенетическое значение которых во многом определяется наличием *in vivo* (иногда – *ex vivo*) специфических субстратов. В свою очередь, отдельные субстраты у грибов – продуцентов ферментов могут быть мишенями для химиотера-

певтических средств, используемых при лечении системных микозов.

Заслуживают пристального внимания такие вторичные метаболиты грибов, как токсины и антибиотики, из которых первые выступают причиной микотоксикозов, а вторые «вносят свой вклад» в ассоциативные взаимоотношения микроорганизмов *in vitro* и *in vivo*, например, при mixed-инфекциях.

Очевидно, что вторичные метаболиты могут быть

включены в число компонентов, составляющих движущие причины самосохранения и успешных размножения, роста и развития микромицетов и макроорганизмов, взаимодействующих между собой. В таких ситуациях макроорганизм становится «средой обитания» для гриба – патогена или условного (оппортунистического) патогена, когда защитные механизмы не справляются или плохо справляются с микробом – агрессором.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА *DENDRODOCHIUM TOXICUM* 100115

Зайченко А. М., Рубежняя И. Г.

Институт микробиологии и вирусологии имени Д. К. Заболотного
НАН Украины

03143, Киев – 143, ул. акад. Д. К. Заболотного, д. 154

Согласно классической теории вторичного метаболизма отрицается какая-либо роль вторичных метаболитов в процессах, обеспечивающих жизнедеятельность продуцента.

Нами на примере гриба *Dendrodochium toxicum* Pidopl. et Bilai 100115 – высокоактивного продуцента рорицина Н и ряда других макроциклических трихотетенов (МЦТЦ) получены данные, которые не согласуются с общепринятыми постулатами этой теории:

- из конидий *D. toxicum* 100115 впервые выделен веррукарин А. Предполагается его возможная роль в процессах прорастания;

- на ранних стадиях культивирования гриба отмечается высокая продуктивность процесса токсинообразования;

- определенный уровень содержания МЦТЦ в культуральной среде индуцирует процессы их трансформации, приводящие к снижению общей токсичности, а следовательно и к повышению резистентно-

сти гриба к собственным токсическим метаболитам;

- установлена определенная фазность в проявлении ростовых и биосинтетических процессов, сопровождаемая изменением общей токсичности;

- такая же фазность характерна и для проявления максимумов активности ключевых ферментов углеводного обмена, для синтеза липидов, стероидов, АТФ, однако, она не характерна для штамма 14155, не обладающего способностью к токсинообразованию.

В этой связи становится очевидной роль МЦТЦ в процессах жизнедеятельности продуцента, хотя конкретные механизмы их регуляторной роли, как и компоненты комплекса МЦТЦ, осуществляющие регуляторную функцию, требуют дальнейших исследований. В тоже время ставится под сомнение постановка вопроса о правомочности употребления понятия «вторичные метаболиты» к МЦТЦ, образуемым *D. toxicum* 100115, либо необходимости уточнения критериев отнесения их к этой категории.