



# ХАРЧОВІ ОТРУЄННЯ ФІКОТОКСИНАМИ: ЕТІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ПРОФІЛАКТИКА (Огляд літератури)

**В.І. Слободкін, кандидат мед. наук, доцент**

Київський медичний університет Української асоціації народної медицини

**В.М. Левицька, кандидат біол. наук,**

Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, м. Київ

**Резюме.** В огляді обговорюються причини глобального поширення водоростей, здатних виробляти фікотоксини. Стисло описані етіологія, патогенез і клініка отруєння тварин і людей фікотоксинами. Позначені харчові ланцюжки і основні напрямки профілактики отруєнь фікотоксинами.

**Ключові слова:** екологія, водорості, молюски, фікотоксини, харчові отруєння, профілактика.

**Резюме.** В обзоре обсуждаются причины глобального распространения водорослей, способных вырабатывать фикотоксини. Сжато описаны этиология, патогенез и клиника отравления животных и людей фикотоксинами. Обозначены пищевые цепочки и основные направления профилактики отравлений фикотоксинами.

**Ключевые слова:** экология, водоросли, моллюски, фикотоксини, пищевые отравления, профилактика.

**Summary.** Reasons of global distribution of water-plants, able to produce phycotoxins come into question in a review. Etiology, pathogeny and clinic of poisoning of zoons and people of phycotoxins, is briefly described. Food chainlets and basic directions of prophylaxis of poisonings of phycotoxins are marked.

**Key words:** ecology, water-plants, shellfishes, phycotoxins, food poisonings, prophylaxis.

Невпинне зростання кількості населення Землі потребує максимального використання морепродуктів у якості джерел харчування. Одночасно з розширенням асортименту біологічних ресурсів водного середовища формується проблема профілактики отруєнь фікотоксинами (альготоксинами) – продуцентами деяких видів водоростей (algae). Поміж них особливе значення у виникненні харчових отруєнь фікотоксинами (фікотоксикозів) надається мікрowodоростям і ціанобактеріям. Нині розрізняють близько 300 видів морських мікрowodоростей, з яких понад 40 здатні продукувати фікотоксини. Зміна клімату та інші природні та техногенні чинники призвели до глобального поширення мікроскопічних водоростей у небачених раніше масштабах. Щороку в світі реєструються десятки тисяч випадків отруєння внаслідок споживання риби, молюсків та інших морепродуктів, що містять фікотоксини, а також смертельних випадків, пов'язаних з їх споживанням. При цьому найбільшу небезпеку становлять мідії, гребінці, устриці та інші двостулкові молюски, які належать до потужних природних біофільтрів. Вони часом виконують функцію сміттєзбиральників: за добу вони пропускають через себе десятки тонн морської води, фільтруючи і поглинаючи фітопланктон разом з абсорбованими або розчиненими у воді токсинами [1, 2].

У країнах з розвинутою марикультурою ця проблема вже добре вивчена: відомі водорості, здатні продукувати фікотоксини, впроваджені лабораторні методи їх дослідження, розроблено правову базу та нормативні документи, розвинуто систему моніторингу токсичних водоростей. Із поширенням споживання імпортової морепродукції та розвитком власної марикультури мідій та устриць у Чорному і Азовському морях дана проблема стає актуальною і в Україні.

## Токсиколого-гігієнічна характеристика водоростей

Водорості — нижчі водні рослини, розміром від доль мікрона (коколітофорида, діатомеї) до 7–60 метрів (ламінарія, макроцистіс), що мають велике значення як джерело їжі майже для усіх водних організмів, включаючи рибу і молюсків. Вони є початковою ланкою в трофічному ланцюзі екосистеми водоймища. Деякі з них їстівні для людини (наприклад, ламінарія, порфіру), інші — сировина для здобуття кормової маси, агару, карагену тощо. Їстівні водорості багаті на мінеральні речовини, особливо йод, а також містять вітаміни, ензими і незамінні амінокислоти. В центрі уваги сьогодні знаходяться їстівні водорості спіруліна (*Spirulina Platensis*), хлорела (*Chlorella Vulgaris*), літотамніум

(*Lithothamnium Calcareum*) і хематококус (*Haematococcus Pluvialis*). Поміж них спіруліна — це, дійсно, дуже якісна їжа. Водорості і страви з них у наш час стали невід'ємною складовою меню багатьох жителів планети. Найбільш широко їх використовують у східно-азіатських кухнях. Наприклад, одне з найпопулярніших блюд з водоростями — суші.

Серед водоростей розрізняють сині, зелені, синьо-зелені, бурі, червоні, діатомові, динофітові та інші різновиди. Їхній колір залежить від інтенсивності сонячного світла, яке проникає на глибину, де вони зростають. Ті, що ростуть на невеликій глибині, мають синій і зелений колір, бурі водорості — на середніх глибинах, а червоні — у найглибших шарах води.

**Сині** водорості включають групу мікроскопічних водоростей, типовим представником якої є спіруліна. До **зелених** відносять близько 5700 видів одноклітинних і багатоклітинних водоростей. Одноклітинні зелені водорості входять до складу планктону і, розвиваючись у великій кількості, викликають цвітіння води.

**Синьо-зелені** водорості (*Cyanophyta*) є найбільш древнім примітивним видом нижчих організмів. Вони класифікуються як ціанобактерії і представлені одно- та багатоклітинними й колоніальними без'ядерними формами, що входять до складу планктонів та бентосу. Ціанобактерії характеризуються здатністю до фотосинтезу кисню і поглинання атмосферного азоту, необхідного для біосинтезу білків та нуклеїнових кислот. Внутрішні водойми нашої країни бувають заселені синьо-зеленими водоростями, які частіше живуть у прісних водах, але можуть існувати в морях, океанах, ґрунті, гарячих джерелах. У Чорному морі ціанобактерії зустрічаються, переважно, в прибережних водах, особливо в опріснених районах поряд з гирлами річок. Багато їх і в опрісненому Азовському морі. За сприятливих умов у воді активно розвиваються такі синьо-зелені водорості, як мікроцистис, афанізоменон і анабена. Прижиттєві й посмертні виділення ціанобактерій продукують фікотоксини, які у наукових виданнях об'єднуються під загальною назвою — ціанотоксини: мікроцистисини ( $LD_{50} = 50$  мкг/кг), мікроцистистоксин ( $LD_{50} = 400$  мкг/кг), нодулярини ( $LD_{50} = 50$  мкг/кг), анатоксин-а, анатоксин-а(s), гомотоксин-а, циліндроспермопсини, лінгбіатоксин-а, аплісіатоксини.

**Ціанотоксини** загалом добре розчинні у воді, безбарвні, не мають запаху, досить стійкі (не руйнуються кип'ятінням), що сприяє їхньому накопиченню у харчовому ланцюгу й потраплянню до організму тварин і людини. У більшості синьо-зелених водоростей найактивніше утворення токсинів відбувається за температури води 25–28 °C і рН середовища 8,5–10,0. Токсини водоростей

зберігають свою початкову активність у водному середовищі протягом 20-ти днів.

**Мікроцистис сірurato-зелений** (*Microcystis aeruginosa*) продукує поліпептидні токсини, зокрема гепатотоксичні фікотоксини мікроцистин і LR-гексапептид, які спричиняють тромбоцитопенію, тромбоз легень, збільшення печінки. Їхня  $LD_{50}$  становить 0,1 мкг/кг маси тіла мишей при внутрішньочеревному введенні.

**Афанізоменон (*Aphanisomenon flos-aquae*)** – продуцент термостабільних у кислому середовищі афантотоксинів, які містять неосакситоксин (90 %) і сакситоксин (10 %). Істотні зміни в токсичності водоростей пов'язані з різними стадіями їхнього росту. Токсичність збільшується зі збільшенням віку і щільності культури. Утворення токсину також залежить від температури і освітленості. Що стосується освітленості, то чим вона вища, тим більше утворюється токсину. Токсичною субстанцією *Aphanisomenon flos-aquae* є ендотоксин, який зберігається всередині здорових клітин і вивільняється тільки після їх лізису. За хімічною природою він є похідним гуанідину, слабкою основою. Токсин характеризується як активний блокуючий агент для нервової та м'язової тканин. Такі ж токсини були виділені у морських піридиній *Gonyaulax* та *Q. amarensis*. Механізм дії пояснюється тим, що гуанідинова група молекули вказаних токсинів застрягає в іонотранспортній ділянці  $Na^+$ -каналу і блокує його.

**Анабенатоксин** викликає тривалу постсинаптичну поляризацію синаптичних мембран і нейром'язову блокаду; смерть настає від зупинки дихання.  $LD_{50}$  для мишей у разі внутрішньочеревинного введення становить 100 мкг/кг, прихований період — близько 15 хв.

Анатоксин-а, виділений з прісноводної синьо-зеленої водорості *Anabaena flos-aquae*, став причиною загибелі скота в Канаді в 1961р. Він є потужним стереоспецифічним антагоністом Н-холінорецепторів і пригнічує фермент холінестеразу. Ознаками отруєння у тварин є "розгойдування", утруднення дихання, м'язові спазми, конвульсії. Анатоксин-а блокує нервово-м'язову передачу, що проявляється сильною початковою контрактурою з подальшим повним паралічем скелетної та дихальної мускулатури. Отже, анатоксин-а є сильним нейротоксином, що викликає в летальних дозах смерть лабораторних тварин протягом 2–7 хв.  $LD_{50}$  анатоксину-а для мишей становить 200 мкг/кг у разі внутрішньочеревинного введення.

Анатоксин-а(s) виділений з тих же водоростей, що і анатоксин-а, але на відміну від нього викликає у мишей в'язку слинотечу (*salivation*) – звідси індекс (s). Викликає у щурів хромадакріорею (криваві сльози) і в усіх тварин нетримання сечі, м'язову слабкість, конвульсії та дефекацію. Стабільний в

кислих розчинах, нестабільний в лужних. LD<sub>50</sub> (миші, внутрішньочеревинно) дорівнює 20–50 мкг/кг. Після введення мишам LD<sub>50</sub> час їх життя триває 10–30 хв. Механізм дії — антихолінергічний.

Ціанобактерії є також продуцентами цитотоксичних фікотоксинів — циліндросперморсинів і дерматоксичних — лінгбіатоксину-а і аплісіатоксинів.

У випадках зараження синьо-зеленими водоростями води водогінної мережі спостерігалися масові отруєння людей з клінічними проявами токсичного гастроентериту, подібного до дизентерійного чи холерного. Захворювання людей після вживання зараженої синьо-зеленими водоростями риби (щука, судак, минь, окунь) починається раптово болем у м'язах верхніх та нижніх кінцівок, попереку, грудної клітки, ціанозом, сухістю у роті, блювотою, появою сечі темного кольору (міоглобін). Одночасно розвивалася асфіксія через параліч дихальної мускулатури. Хвороба з таким синдромом одержала назву «юковсько-сартландської».

Варто зазначити, що одним з показників забруднення води синьо-зеленими водоростями є її сильний рибний запах. Анабаена дає запах цвілі або трави. Із подальшим збільшенням чисельності водоростей з'являється запах красолі (настурції), а з початком розкладання водоростей — запах свинячого хліва. За наявності початкових етапів розкладання органічної речовини водоростей токсичність їх по відношенню до теплокровних організмів зазвичай посилюється. Втім наявні фактичні матеріали свідчать, що не всі види синьо-зелених водоростей токсичні. Частіше всього токсичність властива представникам роду *Anabaena* і *Microcystis* [3].

**Бурі (бентосні) водорості** характеризуються гігантськими розмірами, різноманітністю форм і складністю будови. Більшість з них живуть на морському узбережжі, прикріплюючись до каменів, скель або інших водоростей. Входять до складу бентосу (сукупності організмів, що мешкають на дні водоймищ).

**Червоні водорості** найчастіше зустрічаються в морських водоймищах. Прісноводних представників відомо небагато. Звичайно це досить крупні рослини, але зустрічаються і мікроскопічні.

**Діатомові водорості** (діатомеї, крем'янисті водорості) добре розмножуються в стоячій теплій воді і сприяють погіршенню якості води. Їх відомо понад 12 тисяч видів. Інколи утворюють потужні відкладення (діатоміти, діатомовий мул) на дні водоймища. Але течії та хвилі нерідко виносять їх в товщу води — у планктонне співтовариство. Ці водорості поглинають шкідливі речовини, що потрапляють у воду (цинк, свинець тощо) і самі продукують альготоксини.

**Дінофітові водорості** — дінофлагеляти (лат. *Dinophyta* або *Dinoflagellata*; синонім *Peridinea*),

поряд з діатомовими, посідають домінуюче положення, як їжа для різних найпростіших, коловерток, риб. Дінофлагеляти — група морського фітопланктону, поширеного в різноманітних водних екосистемах. Це переважно одноклітинні організми, що налічують близько 2500 видів, вкрай різноманітних за морфологією і типом живлення. Великого значення вони набули у зв'язку з проблемою «червоних припливів», оскільки найбільша кількість останніх викликана масовим розвитком саме цих організмів. Деякі з них (наприклад, ночесвітки) здатні до люмінесценції.

Сукупність рослинних і тваринних організмів, які вільно мешкають у товщі води і переносяться течією, отримала назву «планктон» (грец. — блукаючий). Планктон складають багаточисельні бактерії, діатомові, дінофітові та інші водорості (фітопланктон), а також найпростіші, кишковопорожнинні, молюски, ракоподібні, яйця і личинки риб та різних безхребетних тварин (зоопланктон). Дінофіти — важлива група фітопланктону в морських і прісних водах. Морський фітопланктон складається в основному з діатомових водоростей, дінофлагелатів і коколітофорид, а прісноводний — з діатомових, синьо-зелених і деяких груп зелених водоростей. Розміри окремих організмів планктону коливаються від декількох мікрон до кількох метрів. Рослинні фотосинтезуючі планктонні організми потребують сонячного світла і населяють поверхневі води, глибиною до 50–100 м. На відміну від них, бактерії та зоопланктон населяють всю товщу вод до максимальних глибин. Головним "споживачем" фітопланктону є зоопланктон, у тому числі кріль. Безпосередньо або через проміжні ланки харчового ланцюга планктон стає їжею для більшості інших водних тварин [4, 5].

Для нормального розвитку кожному виду водоростей необхідне природне поєднання освітленості, вологості та температури, наявність необхідних газів і мінеральних солей. За певних екологічних умов (недостатньої освітленості, пониження температури, зміни солоності води, забруднення органічними сполуками і доступності поживних речовин тощо) кількість мікроводоростей у воді може різко збільшитися. Адгезія клітин мікроводоростей призводить до утворення, так званих, флокулятивів або "морського снігу", які осідаючи на морське дно, стають додатковим джерелом їжі для придонних тварин. Бурхливе розмноження фітопланктону викликає шкідливе для довкілля цвітіння морської води. В період свого швидкого росту (цвітіння) в 1 мл води накопичуються близько 1 млн. мікроводоростей, які забарвлюють воду в різні відтінки червоного кольору, утворюючи в теплу пору року явище, що іменується «червоним припливом». Явище «червоного припливу» виникає в тих випадках, коли на мілководних частинах моря або поблизу узбережжя зовнішні чинники

стають найбільш сприятливими для розмноження мікроводоростей і в той же час кількість хижаків стає менше звичайного. При цьому найбільш масово розмножуються мікроводорості дінофлагелят, головним чином родів *Gonyaulax*, *Glenodinium*, *Peridinium*, *Gyrodinium*, *Noctiluca* і *Gymnodinium*. Дінофлагеляти у Чорному морі з'являються навесні. Понад усе дінофлагелят накопичується під час серпнево-вересневого піку фітопланктонного життя, а наприкінці осені він майже зникає. Найсильніше свічення моря (морська біолюмінесценція) спостерігається у теплій воді кінця літа, коли чисельність дінофлагелят досягає свого піку.

«Червоні припливи», як показники сильного «цвітіння» води, нині серйозна проблема для економіки, охорони здоров'я та екології багатьох країн світу, в тому числі й України. Дана обставина пов'язана з тим, що значна кількість видів планктонних водоростей найрізноманітніших системних груп здатні продукувати фікотоксини, які з різних причин можуть виділятися у воду, накопичуватися там, акумулюватися або трансформуватися в ще більш токсичні форми в організмах гідробіонтів і подальших споживачів їхньої продукції. Тварини, харчування яких здійснюється шляхом фільтрації, і тварини, що харчуються придонними відкладеннями, накопичуючи токсини, стають передаточною ланкою переходу цих контамінантів до плотоядних організмів.

Внаслідок масового розмноження токсичних мікроводоростей вода також виявляється зараженою їх токсинами. Мешканці прибережних районів добре знають, що в період припливу червоної води морепродукти можуть бути надзвичайно отруйними [6]. Нині відомо близько 300 видів мікроводоростей, що викликають цвітіння води, з яких понад 40 видів здатні продукувати фікотоксини.

Вода може набувати незвичайного кольору, не обов'язково червоного. Спостерігали жовтий та інші кольори, що супроводжували ефект цвітіння. Фарбувати прісні води в червоний колір можуть й зелені водорості, які нагромаджують велику кількість каротиноїдів. Однак, не завжди вода червоного кольору означає, що в ній присутні токсини. Їх утворення пов'язане з умовами розвитку, штамом водоростей та солоності води. Дінофітові водорості не спричиняють «червоних припливів» у прісних водоймищах. У прісній воді основними збудниками захворювань є ціанобактерії.

З початку 80-х років як у лиманах, так і в прибережних водах та на відкритих акваторіях Чорного і Азовського морів цвітіння води у вигляді «червоних припливів» на сьогодні стали постійним явищем. При цьому у прибережних водах Чорного моря виявляють безліч видів токсичних водоростей, які представляють загрозу здоров'ю населення і

морській фауні. Встановлено, що виникнення і частота «червоних припливів» прямо пов'язана із зростаючим антропогенним забрудненням прибережних вод.

Навпаки, кількість токсинів, які були виявлені у воді на плантаціях з вирощування мідій або рапанів, не перевищувала такі дози, які могли б свідчити про можливість зараження моллюсків. Отже, водорості можуть використовуватися як біологічні індикатори екологічного стану водоймища. Зміна клімату і антропогенна дія призвели до того, що шкідливе цвітіння води набуло глобального характеру. В природних умовах найінтенсивніше виділення токсичних агентів клітинами водоростей відбувається при змішенні прісних і солоних вод, тобто в дельтах річок. В цьому випадку токсини інтенсивно утворюються в клітинах водоростей у відповідь на несприятливу дію середовища, як реакція на екстремальну дію. До того ж «червоні припливи» в прибережній зоні можуть бути пов'язані із забрудненнями прісної води в річках стічними водами. Рівень токсичності водоймища значною мірою може визначатися ще й мірою його солоності. Таким чином, ступінь токсичності клітин водоростей може коливатися в значних межах. Поширенню мікроводоростей по всьому світу також сприяє неконтрольоване спороження баластних резервуарів торговельних суден [7, 8, 9].

Баластні води суден є одним з реальних джерел токсичних видів водоростей. При скиданні цих вод у портах у акваторію потрапляють шкідливі організми, здатні не лише прижитися в екосистемі, але й істотно впливати на її біологічну різноманітність і функціонування [10, 11, 12, 13, 14].

Токсини водоростей нелеткі та стійкі до фізико-хімічних чинників середовища. Наприклад, фікотоксин водорості *Microcystis* не втрачає отруйності під час нагрівання в сухому стані до 100° С. Кип'ятіння води з водоростями теж не знижує їх токсичності і не впливає на токсичність водних фільтратів. Отрута водорості *Nostoc* інактивується лише після 20-хвилинного автоклавування. Токсична речовина добре зберігається у сухій рибі. Більш того, під впливом термічних і механічних дій (заморожування з подальшим відтауванням, обробки ультразвуком), що приводять до руйнування значної кількості клітин, токсичність клітинної маси водоростей підвищується. Це вказує на можливість посилення токсичності природних популяцій водоростей під впливом екстремальних чинників, які завжди мають місце в натурних умовах: заморожування, механічні дії під час проходження гідротехнічних споруд, насосів, перекачування тощо. Однак заходи щодо їх детоксикації принципово розроблені та можуть бути технічно здійсненими [15, 16, 17, 18].

### Харчові ланцюги фікотоксинів

Схематично харчовий ланцюг, що призводить до виникнення отруєнь людей токсинами водоростей, складається з таких послідовних ланок:

I ланка →	II ланка →	III ланка →	IV ланка
Продуценти фікотоксинів	Споживачі фітопланктону	Споживачі дрібних водних тварин	Споживачі морепродуктів
Мікрowodорості, водорості, ціанобактерії (фітопланктон)	Зоопланктон, дрібні водні тварини: кріль, молюски, креветки, краби	Крупні риби та інші м'ясоїдні водні тварини	Люди, наземні тварини, птахи

Таким чином, фікотоксини, синтезовані токсичними водоростями планктону, входять до харчового раціону дрібних водних тварин, переважно молюсків (Mollusca від лат. molluskus «м'якенький»). На сьогодні відомо більше 150 тисяч видів молюсків. Молюски освоїли практично всі середовища існування: морські та прісноводні водоймища, сушу. Серед молюсків мідії (*Mytilus*) – морські двостулкові молюски, устриці (*Ostreidae*), кальмари і каракатиці (головноногі молюски), равлики (червононогі молюски), восьминоги і багато інших. Найбільші представники молюсків — гігантський і колосальний кальмари, розміри котрих можуть досягати 17–20 метрів. За типом живлення молюсків поділяють на фільтратори, рослиноїдні і хижаки. Серед них молюски-фільтратори служать основною проміжною ланкою переходу фікотоксинів від продуцентів до організмів крупних риб та інших м'ясоїдних завдяки здатності до накопичення токсинів. Морські безхребетні, в основному молюски-фільтратори (мідії, устриці, гребінці), а також краби, креветки та інші організми, поглинаючи планктон, відфільтровують та акумулюють фікотоксини до рівня патогенної дози для тварин і людини. Першими зазвичай починають поглинати токсичний планктон мідії — сигнальні організми для моніторингу.

Слід відзначити, що тривалість очищення контамінованих організмів від накопичених фікотоксинів залежить від виду токсинів і тварин. Так, очищення від сакситоксину для мідій триває від кількох тижнів до одного року, а для морського півника найдовше. Характерно, що самі молюски і ракоподібні при цьому не гинуть, але спричиняють масову загибель риб та викликають важкі отруєння тварин і людей.

Провідна роль у передачі фікотоксинів людині надається двостулковим молюскам, характерною особливістю будови яких є наявність черепашки з двох стулків, розташованих обабіч тіла. Двостулкові — виключно водна група, що живуть як у солоних, так і в прісних водоймах і зустрічаються переважно на глибині до 100 метрів. Двостулкові молюски — природні біофільтратори води. До класу двостулкових належить до 10 тисяч

сучасних видів. Характерні представники даного класу: беззубка (*Anodonta*), перлівниця (*Unio*), морський гребінець (*Pecten*), устриці, мідія (*Mytilus*), річкова скойка тощо. Молюсків деяких видів (мідії, устриці, кальмари) людина споживає в їжу. Окрім двостулкових молюсків, людина споживає в їжу й деякі види червононогих молюсків, наприклад рапана, трубача, які можуть накопичувати фікотоксини.

Відомі також випадки отруєння домашньої скотини під час водопою внаслідок потрапляння у травний тракт як фітопланктону, так і самої води. Отруєння може статися й під час купання в період цвітіння води. Певну небезпеку несе забруднення альготоксинами водозаборів та водогінної системи [19].

Таким чином, масове розмноження токсигенних мікрowodоростей в морських і опріснених водах представляє небезпеку для здоров'я людей. За даними наукових спостережень, небезпека для людини може виникнути у таких випадках:

- у разі вживання в їжу молюсків, які відфільтрували токсини мікрowodоростей;
- у разі споживання тропічних риб, які акумулювали токсини мікрowodоростей;
- під час вдихання морських аерозолів, які містять токсини мікрowodоростей;
- унаслідок потрапляння отруйних мікрowodоростей на шкіру людини, що спричиняє її ураження та алергічні реакції [20].

#### Токсиколого-гігієнічна характеристика фікотоксинів

У сучасних наукових виданнях фікотоксини групують залежно від провідного токсичного ефекту, який вони викликають: амнезичний, паралітичний, діарейний, нейротоксичний тощо (табл. 1).

#### Походження, механізм токсичної дії фікотоксинів та клінічні прояви фікотоксикозів

Фікотоксикози — аліментарні захворювання, обумовлені споживанням продуктів, що містять фікотоксини морських водоростей і бактерій. Потрапляючи в організм людини, фікотоксини викликають отруєння різного ступеня тяжкості.

Токсичні ефекти фікотоксинів, їхні продуценти і джерела

Група, токсичні ефекти	Фікотоксини	Основні продуценти	Джерела фікотоксинів
<b>Паралітичні – PSP-токсини</b> (paralytic shellfish poisoning)	Сакситоксин (більше 30 аналогів сакситоксину)	Морські мікроводорості (дінофлагеляти): <i>Alexandrium spp</i> , <i>Gymnodinium</i> , <i>Gonyaulax</i> , <i>Pyrodinium</i> ; <i>Peridinium</i> ; ціанобактерії: <i>Anabaena</i> , <i>Aphanizomenon flos-aquae</i> , еубактерії тощо	Морські молюски (мідії, устриці, гребінці, їстівні черепашки); краби; атлантичний оселедець; прісноводі молюски
<b>Амнезичні – ASP-токсини</b> (amnesic shellfish poisoning)	Домоева кислота (ДК)	Діатомові водорості сім. <i>Nitzschia pungens</i>	Мідії
<b>Діаретичні –DSP-токсини</b> (diarrhetic shellfish poisoning)	Окадаїкова кислота (ОК), дінофізистоксини,  Пектенотоксини  єсотоксини	Морські мікроводорості (дінофлагеляти): <i>Dinophysis</i> , <i>Prorocentrum</i>	Молюски (мідії, устриці, гребінці); краби; деякі види риб м'ясоїдні червоногі молюски; ракоподібні, голкошкірі
<b>Нейротоксичні - NSP-токсини</b> (neurotoxic shellfish poisoning)	Бреветоксини	Океанські мікроводорості дінофлагеляти, що мешкають у водах Мексиканської затоки ( <i>Ptychodiscus brevis</i> )	їстівні молюски, краби
<b>Нейротоксичні –AZP-токсини</b> (azaspiracid poisoning)	Азаспірациди	Дінофлагеляти роду <i>Azadinium spinosum</i>	Морські молюски
<b>Нейротоксичні –група циклічних амінів</b>	Спіроліди, гімнотоксини, пророцентроліди, піна-токсини, птеріатоксини	Бентосні дінофлагеляти роду <i>Gambierdiseus</i> , <i>Alexandrium stenosfeldi</i> , <i>Gymnodinium</i>	Молюски
<b>Нейротоксичні речовини</b>	Анатоксин-а, гомотоксин-а, анатоксин-а(S)	Ціанобактерії <i>Anabaena flos-aquae</i>	Синьо-зелені водорості
<b>Гепатоциклічні аміни</b>	Мікроцистини, нодулярини	Ціанобактерії <i>Microcystis aeruginosa</i>	Синьо-зелені водорості
<b>Цитотоксичні речовини</b>	Циліндропермопсини	Ціанобактерії <i>Anabaena i Microcystis</i>	Синьо-зелені водорості
<b>Дермотоксичні речовини</b>	Лінгбіатоксин-а, аплісіатоксини	Ціанобактерії <i>Anabaena i Microcystis</i>	Синьо-зелені водорості
<b>Сігуатера: нейротоксична – CFP-токсин</b> ( <i>ciguatera fish poisoning</i> )	Сігуатоксини: карибський 1,2; тихоокеанський 1,2,3, 4А, 4В; майтотоксини 1,2, 3	Дінофлагеляти роду <i>Gambierdiseus i Ptychodiscus brevis</i>	Хижі риби, молюски, трав'ядні тварини
<b>Нейропаралітична (курареподібна) дія</b>	Тетродотоксин	Морські зірки, черепашники, бактерії	Риба Фугу

Реальна небезпека фікотоксинів для здоров'я людини обумовлена їхньою високою токсичністю і широким поширенням у природі продуцентів токсинів. Ефекти, пов'язані з хронічним впливом фікотоксинів на людину, вивчені недостатньо. Найбільшу загрозу для здоров'я людини представляють токсини груп PsP, AsP і DsP.

Залежно від типу фікотоксину, що продукується мікрободоростями, розрізняють такі види отруєнь:

- PSP (paralytic shellfish poisoning) – паралітичне отруєння молюсками;
- ASP (amnesic shellfish poisoning) – амнезичне отруєння молюсками;
- DSP (diarrhetic shellfish poisoning) – діаретичне отруєння молюсками;
- NSP (neurotoxic shellfish poisoning) – нейротоксичне отруєння молюсками;
- AZP (azaspiracid poisoning) – азаспірокіслотне отруєння;
- CFP (ciguatera fish poisoning) – сівуатера захворювання.

**PSP** — паралітичне отруєння молюсками. Сакситоксини, що входять до групи PSP, є одними з найсильніших паралітичних отрут, відомих людству. Свою назву сакситоксин (синонім: афантоксин) отримав від молюска *Saxidomus giganteus*, з якого був вперше виділений Е.Шанцем у 1957р. [21]. Пізніше сакситоксин виявили також у прісноводних синьо-зелених водоростях *Aphanizomenon flos-aquae*, які головним чином зустрічаються у Північній Атлантиці, північній частині Тихого океану і вздовж берегів Японії. Токсини групи PSP синтезуються деякими морськими мікрободоростями (дінофлагелятами) родів *Alexandrium*, *Gymnodinium*, *Purodinium*, червоними морськими водоростями родофіта, деякими видами ціанобактерій та еубактерій. Високий вміст сакситоксину зареєстровано у всіх штаммах виду *Alexandrium tamarense*. Паралітичні токсини молюсків, подібно тетродотоксину, мають також бактеріальне походження. Наприклад, сакситоксин був знайдений в культурі бактерії *Moraxella* sp., виділеної з *Alexandrium tamarense* [22].

Фікотоксини, що входять до групи PSP, є одними з найбільш поширених паралітичних отруєнь молюсками. У СРСР на початку 1980-х рр. декілька смертельних отруєнь такого типу було зафіксовано в Камчатській області після споживання зібраних біля берегів Авачинської бухти мідій [23].

PSP-токсини потрапляють і акумулюються в організмі молюсків під час масового розвитку мікрободоростей дінофлагелят ("червоний приплив"). Очищення організму молюска від токсину триває протягом року і більше. Токсичними стають також деякі види крабів, що харчуються дінофлагелятами. Сакситоксини виявили також у ряді риб, особливо в пугерових. Для визначення скупчень

даних організмів можна використовувати їх нічну люмінесценцію. У багатьох країнах проводиться моніторинг розвитку потенційно токсичних мікрободоростей, які можуть мати PSP-токсичні штами.

Хімічна будова сакситоксину представляє собою дигуанідинове похідне з жорстким трициклічним скелетом, уретановою функцією і гідратованою 12-карбонільною групою в піролідиновому кільці, що нагадує тетродотоксин. Сакситоксин гігроскопічний, стійкий у кислих розчинах, розкладається лугами. Звичайні режими теплової обробки не забезпечують повної деконтамінації продукту. Період очищення організму молюсків від сакситоксину може тривати понад 12 місяців. Було виявлено більше 30 різних аналогів сакситоксину, серед найбільш токсичних такі: neosaxitoxin (NEOSTX) gonyatoxin 1 (Gtx1) і DC-сакситоксин (DC-STX).

Найвірогідніше, що механізм дії сакситоксину і його похідних полягає в блокуванні токсином току іонів натрію через потенціалзалежні натрієві канали в мембранах нервових і м'язових клітин, що веде до порушення клітинної деполяризації та інгібування натрієвої провідності мембран нервових клітин. Але інші дослідники стверджують, що саксин частково блокує  $Ca^{2+}$ -канали L-типу, що дає додаткові докази тому, що дія сакситоксину на  $Na^{2+}$ -канали не є специфічною [24]. Токсин також впливає на калієві канали, порушуючи процес реполяризації клітин.

За різними даними PSP-токсини в кількості 180 мкг здатні викликати отруєння середньої тяжкості, а дозою від 300 до 3000 мкг — призвести до летального кінця.  $LD_{100}$  для людини становить 4,0 мкг/кг маси тіла [25]. Однак у дозах 2 мкг/кг він знайшов застосування в медицині як гіпотензивний засіб при особливих випадках гіпертонії.

Щорік у світі відбувається близько 2000 випадків отруєння людей PSP, причому близько 15% всіх зареєстрованих випадків закінчуються летальним результатом. Симптоми отруєння у людини насамперед включають відчуття дзвону у вухах, оніміння і легке поколювання довкола губ, ясен і язика через 5–30 хв після уживання їжі, що містить PSP. Іноді спостерігають нудоту, блювання і діарею. У випадках отруєння середньої тяжкості до цих відчуттів послідовно приєднується оніміння кінців пальців рук і стоп, яке протягом 4–6 годин поширюється на руки, ноги, шию. Різко утруднюються рухи, порушуються функції черепних нервів (головний біль, запаморочення, нудота). Розвивається атаксія і ригідність кінцівок, загальна слабкість, відчуття паріння в повітрі, утруднення дихання, тахікардія. Прогресивно розвивається серцево-судинна патологія. При важкому отруєнні настає параліч м'язів тіла, кардіоваскулярний шок, наростаюча дихальна недостатність. Летальний кінець обумовлений розвитком дихальної недостатності і може настати протягом 3–12 годин з моменту отруєння.

Невідкладна допомога зводиться до очищення шлунка та застосування штучного дихання за допомогою апарату ШВЛ [26, 27].

Лікування симптоматичне, рекомендується гідрокарбонат натрію, оскільки токсин інактивується у лужному середовищі. Антidotу для токсинів PSP в даний час не існує.

Постановою Європейського Парламенту і Ради № 853/2004 вміст PSP-токсину в цілому тілі або у будь-якій частині живих двостулкових молюсків не має перевищувати 800 мг / кг.

**ASP** — амнезичне отруєння молюсками — спричиняють домоєва кислота (ДК) та її нейротоксичні ізомери. ДК відома також під назвою «кислота зомбі» і як аналог каїнової кислоти та проліну. За своєю структурою вона є гетероциклічною амінокислотою. ДК синтезується в організмі морських діатомових водоростей (*Nitzschia pungens*). У навколишньому середовищі може досягати значних концентрацій під час цвітіння води в морях.

**Домоєва кислота** вперше була виділена з червоної макроводорості *Chondria armata* – «domoi». На півдні Японії «domoi» раніше використовувалась як антигельмінтний засіб. Пізніше було встановлено, що основними продуцентами ДК є мікроводорості роду *Pseudo-nitzschia*. До цього відкриття вважали, що фікотоксини виробляють лише дінофлагеляти, тому діатомові водорості не розглядалися як джерело фікотоксинів. [28].

Було з'ясовано, що у разі вирощування в чистій культурі, ціанобактерія *Pseudo-nitzschia multiseries* практично повністю припиняє синтез домоєвої кислоти, але після потрапляння в культуру інших бактерій синтез ДК у клітинах ціанобактерії поновлюється, що може відігравати захисну роль. Таким чином, забруднена вода є одним із провідних чинників, що ініціює синтез ДК у водоймищі. В природних умовах розширення географії цвітіння води у морях вздовж узбережжя з високою щільністю населення робить отруєння домоєвою кислотою небезпечним чинником екологічного ризику.

Перший випадок отруєння домоєвою кислотою, пов'язаний з вживанням мідії *Mytilus edulis*, був описаний в 1987 [29, 30]. ДК викликає майже безперервну стимуляцію нейронів гіпоталамуса і зрештою призводить до їх руйнування. Встановлено, що ДК в субтоксичних дозах і солі аспарагінової і глютамінової кислот, які зазвичай присутні в тканинах мідій, підсилюють взаємну дію, приводячи до зростання токсичності.

ДК, що належить до групи амінокислот, проникає в мозок і бере участь в його реакціях (передачі нервового імпульсу). Впливаючи на постсинаптичні глютамагові рецептори, вона сприяє відкриттю кальцієвих каналів мембрани клітин, унаслідок чого збільшується струм кальцію всередину клітин і одночасно прискорюється його вивільнення з ендоплазматичного ретикулу. Порушення гоме-

остазу внутрішньоклітинного кальцію в нейронах призводить до порушення їхніх функцій та руйнування.

Латентний період після вживання токсичних молюсків може тривати від 12 хв. до 38 год. Захворювання розвивається в два етапи: протягом першої доби з'являються симптоми гострого гастроентериту (блювота, діарея, абдомінальні болі), які у ряді випадків супроводжуються сплутаною свідомістю, втратою пам'яті, орієнтації і розвитком коми. Отруєння у багатьох потерпілих призводить до зниження або повної втрати здатності пригадати або набувати нової інформації. Наприкінці другої доби формується стійка неврологічна симптоматика: просторова дезорієнтація, амнезія, судоми, сильний головний біль, запаморочення, зорові порушення, дезорієнтація в часі та просторі, агресивність. Далі розвиваються напади і коматозний стан, що може спричинити смерть. Тривалість гострих клінічних проявів — декілька днів.

Під час спалаху подібних інтоксикацій у Канаді в 1987 році у потерпілих всі симптоми розвивалися протягом 1–4 годин. Отримані дози становили 200–300 міліграм ДК. Зазвичай спостерігалася сплутана свідомість, рідше фокальні судоми, хоча загальна картина інтоксикації узгоджувалася з наявністю пролонгованої гіперактивності лімбічної системи. Інколи спостерігалася антеградна амнезія.

Клінічний перебіг отруєння літніх пацієнтів доповнюється серцево-судинною патологією та симптомами клінічного перебігу, характерних для пацієнтів з хворобою Альцгеймера і загалом найважчим перебігом отруєння.

Звільнення контамінованих морських організмів (особливо морського гребінця, червоної мідії тощо) від домоєвої кислоти здійснюється досить повільно — протягом декількох місяців [31].

**DSP** — діаретичні отруєння молюсками — спричиняють окадаїкова кислота (ОК) та її похідні. Фікотоксини, що входять до групи DSP, отримали свою назву від синдрому отруєння, який вони спричиняють. Діаретичні отруєння молюсками спричиняють декілька мікроводоростевих токсинів, серед яких нині відомі окадаїкова кислота [32], дінофізистоксини [33], пектенотоксини [34] і есо-токсин [12].

**ОК** вперше була виділена з губок *Halichondria okadaei* і *H. Melanodoca*. Пізніше було встановлено, що до організму губки DSP-токсини надходять з мікроводоростями-дінофлагелятами родів *Prorocentrum* і *Dinophysis*, які є їхніми основними продуцентами. Мікроводорості *Prorocentrum* spp. нерідко вступають у симбіотичні відношення з цілою низкою донних організмів, включаючи водорості-макрофіти. За харчовими ланцюгами ОК потрапляє не тільки у молюски-планктонофаги, але



й в інші морські організми аж до риб. Багато промислових двостулкових молюсків здатні накопичувати токсини (мідії, гребінці, устриці). М'ясоїдні морські тварини такі, як краби, деякі види риб, харчуючись контамінованими молюсками, також здатні нагромаджувати токсини. Показано, що у процесі теплової кулінарної обробки мідій парою, фікотоксини переходять із внутрішніх органів в оточуючі тканини [35]. Передбачають можливим накопичення DSP в організмі м'ясоїдних червононогих молюсків і ракоподібних.

В основі діаретичних отруєнь ОК лежить її здатність інгібувати протеїнфосфатази 1A та 2A за рахунок взаємодії з PP1- і PP2A-каталітичними доменами. Цей токсин однаково успішно інгібує ферменти людини і тварини. У дослідженнях встановлено, що за високої концентрації окадаїкова кислота стає потужним стимулятором розвитку пухлинних процесів і апоптозу клітин [36, 37]. У випадках дії на клітини високої концентрації ОК запускаються процеси, що ведуть до апоптозу.

Провідними симптомами отруєння ОК є діарея, нудота, блювота, болі в животі, які розвиваються через 30 хв або протягом декількох годин після споживання контамінованих молюсків. Одуження зазвичай настає через 3 дні незалежно від медичного втручання. Великі дози токсину можуть привести до утворення пухлини в травному тракті.

**Дінофізистоксини** за своєю будовою і властивостями близькі до ОК [38]. Спостерігається слабка інгібуюча дія на протеїнфосфатазу PP2A.

**Пектенотоксини** (Ptx — pectenotoxins) синтезують дінофлагеляти *Prorocentrum*. До теперішнього часу відомо близько 15 з'єднань, які є макроциклічними лактонами (макролідами). Ptx були виділені з мікроводорості *D. acuminata* і виявлені в організмах двостулкових молюсків, устриць, морських гребінців в Австралії, Японії та Новій Зеландії та ряді європейських країн. Ptx-група токсинів продукується виключно видами *Dinophysis*. Їх знаходять в організмах двостулкових молюсків, устриць і мідій. Ptx-група токсинів теплостабільні.

Токсикологічна база даних для ptx-групи токсинів обмежена результатами дослідження гострої токсичності на мишах. Ці сполуки високотоксичні для печінки. На клітинному рівні вони ініціюють руйнування актинових філаментів клітинного мікроскелета. Жодних повідомлень про несприятливі наслідки для людей, пов'язаних з ptx-групою токсинів, на сьогодні немає. Немає також даних про хронічну дію ptx-групи на тваринах.

Не вдалося знайти жодної інформації про наслідки обробки їжі, що містить пектенотоксини, парою, автоклавуванням тощо.

**Єсотоксини** (YTXs — yessotoxins) синтезують дінофлагеляти *Protoceratium*, *Lingulodinium polyedrum* та *Gonyaulax spinifera*. Токсикологічна база даних для YTXs- групи токсинів обмежена

головним чином проведеними дослідженнями з гострої токсичності на мишах. У дослідженнях на комах та на клітинах ссавців спостерігали ранні мезосомальні порушення і наступні руйнування цитоскелета [39]. Єсотоксини не викликають діареї і не є інгібіторами протеїнфосфатаз. Повідомлень про несприятливі наслідки для людей, пов'язаних з YTXs, немає. Немає даних про хронічні ефекти у тварин YTXs. LD<sub>50</sub> для цих речовин знаходиться в межах від 20 до 500 мкг/кг для мишей при внутрішньочеревному введенні. Отримані попередні відомості про те, що до механізму дії YTXs залучені модуляція руху кальцію серед різних клітинних відсіків, модуляція (цАМФ) і апоптоз. Механізм їх фізіологічної дії залишається не цілком ясним. YTXs стійкі до дії температур, які використовують для приготування їжі. Безпечний рівень токсинів DSP встановлений на рівні не більше 160 мкг/кг.

**Бреветоксини** (Btx), спричиняючи нейротоксичне отруєння молюсками (NSP), відносяться до сімейства ліпофільних полієфірних сполук небілкової природи, які мають 10 – 11 насичених оксигеновмісних циклів різної величини. З них найбільш активним є бреветоксин А. Нейротоксичне отруєння молюсками також обумовлене накопиченням в них токсинів мікроводоростей [40]. Btx-група токсинів насамперед виробляється дінофлагелятами *Karenia Brevis* і *Ptychodiscus brevis*. Масову загибель риби та інтоксикацію людей на берегах Флориди і в Мексиканській затоці викликає саме бреветоксин *Ptychodiscus*(*Gymnodinium*) *brevis*. На сьогоднішній день btx-групу не було зареєстровано у рибі або молюсках у морях Європи.

Існує декілька різновидів бреветоксинів. Токсикологічна база даних для btx-групи токсинів обмежена дослідженням лише гострої токсичності. Бреветоксини активують натрієві канали і спричиняють деполяризацію нейронів і м'язових клітинних мембран. Дія бреветоксинів обумовлена блокадою нервово-м'язової передачі.

Отруєння бреветоксинами характеризуються блискавичною клінічною картиною, що може почати розвиватися вже під час споживання їжі або від 30 хвилин до 3 годин після вжитку забруднених молюсків. У разі отруєння бреветоксинами люди, як правило, не гинуть, але у них спостерігається ціла серія шлунково-кишкових розладів (слинотеча, нудота, блювота, діарея) та неврологічної симптоматики (парестезії в ділянці губ, язика, глотки, зміна теплової і холодової чутливості, сильний нежить, бронхоспазм, м'язові болі та судоми, параліч м'язів і кома). Клінічна картина спостерігається протягом декількох годин (до 1–3 діб). Смерть настає внаслідок зупинки дихання. Дані про хронічну токсичність на сьогодні відсутні.

**Азаспірациди (AZP-токсини)** спричиняють

азаспіроокислотне отруєння. Вперше Azaspiracid (AZA) був визначений в Нідерландах у 1995 році в процесі розслідування спалаху отруєння людей, які вживали мідії, імпортовані з Ірландії [41]. Спочатку токсини цієї групи (спіроліди) були знайдені в мідіях *M. edulis*, які культивують в Ірландії, а потім в моллюсках з Марокко і низки країн Західної і Північної Європи (Франції, Великобританії, Норвегії тощо). Як первинний продуцент азаспірацидів були ідентифіковані мікроводорості *Azadinium spinosus* gen. et sp. nov. [42].

Азаспірациди високотоксичні для людини і тварин. Токсичність азаспірацидів пов'язують із здатністю зв'язувати і блокувати рецептори ацетилхоліну центральної і периферійної нервової системи, у тому числі нервово-м'язових контактів. Отруєння у людей AZA-токсинами супроводжуються блюванням, діареєю та сильними судорогами. В організмі людини AZP-токсини спричиняють серйозні ураження внутрішніх органів (кишечнику, печінки) та лімфоїдної системи [43].

LD<sub>50</sub> внаслідок внутрішньочеревного введення мишам для AZA-1 становить 0,2 мг/кг; для AZA-2 – 0,11 мг/кг; для AZA-3 – 0,14 мг/кг; для AZA-4 – 0,47 мг/кг; і для AZA-5 – 1,0 мг/кг [44].

Відповідно до вимог Європейської Комісії (2002a) максимальні рівні AZP-токсинів у двостулкових моллюсках, голкошкірих, покривниках і морських черевоногих моллюсках (тіло або будь-яку його їстівну частину) мають становити 160 мкг/кг.

**Спіроліди (NSP).** Дану нейротоксичну групу циклічних імінів (spiroalides, gymnodimines, pinnatoxins, pteriatoxins) продукують дінофлагеляти *Alexandrium ostenfeldii*, *Karenia selliformis*. Спіроліди були виявлені у ряді європейських країн, що граничать з Середземним і Північним морями, а також Атлантичним узбережжям.

Токсикологічна база даних на сьогодні обмежена і включає лише дослідження гострої токсичності. У випадку отруєння середньої тяжкості спостерігається пониження температури, головний біль, діарея, слабкість, біль в м'язах і суглобах, нудота, блювота. Про тяжкий перебіг отруєння свідчить зміна сприйняття гарячого і холодного, роздвоєння в очах, утруднення дихання, ковтання, неспокійна плутана мова.

У ході франко-американського проекту за участю вчених Національного центру наукових досліджень (CNRS) Франції і з Каліфорнійського університету в США (University of California) були досліджені два види циклічних імінів: спіролід (spiroalide) і гімнотимін (gymnodimine). За результатами лабораторних досліджень на мишах їх віднесли до швидкодіючих нейротоксинів: смерть настає протягом декількох хвилин після їх введення. На основі наявної інформації було показано, що токсичність спіролідів пов'язана із здатністю зв'язувати і

блокувати рецептори ацетилхоліну центральної і периферійної нервової системи, в тому числі нервово-м'язових зв'язків. При цьому найбільш вразливим виявився нікотинний холінорецептор (nRACH), розташований на мембрані м'язових і нервових клітин. Встановлення механізму зв'язування біотоксинів з рецептором дає вченим можливість розробки нових протиотрут, які діятимуть в рецепторах nRACH, та розробки чутливих тестів на присутність фікотоксинів в морепродуктах.

**Сигуатера (CFP)** – найбільш поширене харчове отруєння в тропічних і субтропічних регіонах, пов'язане з вживанням морепродуктів. Сигуатера відома близько 200 років, але лише в другій половині XX століття вона стала виявлятися в найрізноманітніших кутках світу, що пов'язане з швидким зростанням видобутку риби в тропічних морях. До 10–50 тисяч людей щорік страждають від цих отруєнь, котрі пов'язані, перш за все, з вживанням зараженої риби.

Походження сигуатери пов'язане з бентичними дінофлагелятами, що відносяться до роду *Gambierdiscus*. В особливих умовах ці водорості виробляють гамбіертоксины, які потім накопичуються і трансформуються хижими рибами або травоядними тваринами в сигуатоксин. Можливо, в цьому процесі беруть участь й інші дінофлагеляти, ціанофіти або бактерії.

Сигуатоксин був виділений з токсичного виду риб (з вугра *Gymnothorax javanicus*). Одними з найтоксичніших морських моллюсків є *Gambierdiscus toxicus*. Він продукує одразу два сильних токсини: ліпофільний сигуатоксин, який є причиною багатьох харчових отруєнь у тропічних регіонах з часів епохи Великих географічних відкриттів, і найсильніший із відомих небілкових токсинів-маїтотоксин, будову якого поки що не встановлено.

**Маїтотоксин** — найтоксичніший і найскладніший за хімічною будовою зі всіх відомих небілкових токсинів. Це з'єднання у декілька разів токсичніше палітоксину (LD<sub>50</sub> близько 50 нг/кг у дослідженнях на мишах). Свою назву отримав від слова «маїто», як жителі Таїті називають рибу-хірурга *Stenochaetus striatus*, в тканинах якої він був знайдений. Його продуцентом є дінофлагелята *Gambierdiscus toxicus*, яка епіфітно поселяється на водоростях коралових рифів. Висока токсичність маїтотоксину пояснюється його здатністю збільшувати вхід іонів кальцію і вихід іонів натрію з клітин. Він діє на провідні для кальцію неселективні іонні канали збудливих і незбудливих клітин.

**Палітоксин** був вперше виділений з гавайської зоантарії (шестипроменевої корали) *Palythoa toxica*. Його токсичність майже в 10 тисяч разів перевищує токсичність ціаністого калія, а LD<sub>50</sub> становить близько 0,15 мкг/кг. Він взаємодіє з Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-азою різних клітин, включаючи кардіоцити. Під дією палітоксину найважливіша насосна система

клітин (АТФаза), що підтримує градієнт іонних концентрацій по обидві сторони біологічних мембран, перетворюється на іонний канал, при цьому відбувається збільшення натрієвої провідності, з'являється можливість входу іонів кальцію у клітини.

У природі палітоксин, мабуть, синтезується мікрободоростями-дінофлагелятами роду *Ostreopsis*, які симбіотичні зонтаріям.

Сигуатоксини потрапляють у тканини риб по харчовому ланцюгу: спочатку від токсичних мікрободоростей-дінофлагелят у водорослідні риби, а потім у хижі види риб. Сигуатеротоксичність характерна для ряду промислових риб (баракуд, кам'яного окуня, мурени, макрелі, вугрів тощо).

Сигуатоксин активує електрозалежні натрієві канали, а у великих дозах — блокує роботу калієвих каналів, порушуючи проведення нервового імпульсу [45]. Інші дослідники вбачають, що токсичні ефекти сигуатоксину обумовлені прямим або непрямим впливом на транспорт  $Ca^{2+}$ . При цьому змін токів  $Na^{2+}$  у мембранах під впливом сигуатоксину не виявлено [46].  $LD_{50}$  сигуатоксину для мишей при внутрішньочеревному введенні коливається в інтервалі від 0,25 до 0,45 мг/кг.

Біологічну дію сигуатоксину обумовлює також його антихолінергічна дія. У зв'язку з цим клінічні симптоми інтоксикації включають травні, неврологічні і серцево-судинні розлади, переважання яких залежить від природи токсинів, оскільки їхні структури розрізняються залежно від району походження [47].

На початковому етапі інтоксикація, спричинена сигуатоксином, схожа на харчову токсикоінфекцію, а згодом — на отруєння фосфорорганічними сполуками. Найчастіше спостерігаються нудота, головний біль, запаморочення, оніміння губ, кінцівок, а у важких випадках — параліч дихальної системи і смерть. Об'єктивно спостерігали гіпертермію, артеріальну гіпотензію, брадикардію, гіперрефлексію [48].

Вважають, що виробнича діяльність і глобальне потепління призвели до проліферації токсичних дінофлагелят і зараженню риби сигуатоксинами навіть у тих регіонах планети, де вони раніше не спостерігалися [49].

### Профілактика фікотоксикозів

Отже, токсичні види морських водоростей завдають шкоди здоров'ю людей через отруєння морепродуктами. З метою охорони здоров'я населення і зниження економічних втрат назріла нагальна потреба створення системи обов'язкового державного моніторингу довкілля та морських акваторій, як основи контролю екологічної безпеки використання біологічних ресурсів, а також введення обов'язкового санітарного контролю щодо присутності фікотоксинів у морепродуктах.

Інтенсивні дослідження, проведені головним

чином, у другій половині двадцятого століття й нині, дозволяють розпізнавати хімічний склад і механізми дії багатьох токсинів, що виробляються морськими організмами. Завдяки впровадженню усе більш чутливих аналітичних методів кількість виявлених токсичних сполук неухильно зростає. Отримані знання щодо їх потенційних ризиків свідчать, що найближчим часом ми зустрінемося з багатьма новими вторинними метаболітами, біологічно надзвичайно активними і потенційно небезпечними для людей і тварин.

Профілактика отруєння фікотоксинами, що накопичуються в молюсках та інших нерибних і рибних продуктах океанічного промислу, головним чином, пов'язана з сезонним регулюванням їх вилову і споживанням. Тому в період найбільш інтенсивного зростання і розмноження мікроскопічних водоростей в районах традиційного вилову молюсків їх промисел припиняється. Державні контролюючі органи повинні оголошувати про наявність потенційної небезпеки споживання молюсків і проводити періодичні лабораторні дослідження морепродуктів [50].

Механізм дії фікотоксинів на організм людини детально вивчається вченими. Але вже сьогодні стає зрозумілим, що до вживання морепродуктів потрібно відноситися обережно. Обов'язково потрібно перевіряти їх місце вилову і умови зберігання. Чимале значення має також технологія приготування морепродуктів. Відомо, що за певних температурних режимів значна частина фікотоксинів розпадається на безпечні для організму людини компоненти.

Якщо вода заражена, потрібно уникати будь-якого контакту з нею, не споживати винесених на берег молюсків і рибу, а також прагнути не вдихати глибоко повітря в безпосередній близькості до води. Для профілактики отруєнь альготоксинами рекомендується ретельна фільтрація, тривале кип'ятіння води, а на водопровідних станціях — озонування та мікробіологічний контроль якості води.

Визнаючи особливу актуальність проблеми шкідливого цвітіння води (ШЦВ), Міжурядова океанографічна комісія ЮНЕСКО організувала спеціальний комітет з цієї проблеми (International Panel of Harmful Algal Bloom — IPHAB). Надзвичайна важливість цієї проблеми підтверджується проведенням щорічних засідань комісії міжнародних організацій IOC, WESTPAC і PICES, що працюють під егідою ЮНЕСКО. Отримані дані про склад, розподіл і динаміку розвитку токсичних водоростей дозволяють оцінити рівень ризику отруєння фікотоксинами в період цвітіння води. Ці відомості мають бути використані для створення державної регіональної служби моніторингу ШЦВ у всіх районах, де ведеться видобуток морських біоресурсів. Відомо, що загроза отруєння біотоксинами водоростей посилюється в літньо-осінній період. У цей час концентрація ток-

сичних водоростей досягає рівня, при якому вводяться обмеження аж до заборони на видобуток морепродуктів в країнах АТР і Євросоюзу. З метою своєчасного попередження про небезпеку отруєння фікотоксинами нині використовують методи виявлення токсичних планктонів і фікотоксинів у воді з допомогою генетичного методу ПЛР, методів біотестування на мишах тощо [51].

За повідомленням *New Scientist*, в журналі «*Applied Acoustics*» з'явилася робота учених, які стверджують, що «червоні припливи» можна перемогти за допомогою ультразвуку. В рамках дослідження їм удалося встановити, що хвилі частотою 1 мегагерц призводять до загибелі мікроскопічних водоростей *Anabaena sphaerica*. Дослідники відзначають, що новий метод є найбільш безпечним з тих, що існують. За їх словами, ультразвук впливає лише на певний тип водоростей, не зачіпаючи інші частини екосистеми. Слабкою стороною нової технології є те, що ефективний радіус знищення від джерела, яке використовували учені, становить 20 метрів. Таким чином, дана технологія підходить для застосування в озерах, проте малоприматна для очищення великих скупчень водоростей в океанах.

Аналіз існуючої ситуації з проблеми токсичних водоростей і шкідливих цвітінь нетоксичних видів у морях свідчить про необхідність створення системи обов'язкового державного моніторингу на експлуатованих морських акваторіях, як основи контролю екологічної безпеки використання біологічних ресурсів. Так, наприклад, державною програмою моніторингу морських токсинів охоплено 580 км узбережжя в Іспанії, включаючи місця відпочинку і розведення молюсків [52]. У прибережних водах Чорного моря присутня безліч видів токсичних водоростей, що є загрозою здоров'ю населення і морській фауні. Нагальною потребою є створення правової бази, яка б регулювала контроль морепродуктів, у тому числі тих, що імпортуються, на присутність фікотоксинів [10].

У зв'язку з вищевикладеним, підприємства, що виробляють страви національної японської, китайської, корейської, тайської та іншої кухні, повинні значно частіше, ніж підприємства, що не виробляють даної продукції, проводити виробничий лабораторний контроль як сировини, так і готової продукції. В домашніх умовах не рекомендується вживати морепродукти, небезпечні в певній місцевості.

Таким чином, проблема захисту населення від отруєння фікотоксинами має міжнародне значення, тому заходи профілактики повинні координуватися відповідними інстанціями ВООЗ. Усі країни світу мають бути інформованими щодо можливих ризиків. Особлива роль у профілактиці отруєнь промисловою іхтіофауною відводиться розробленню методів визначення токсичних сполук у продуктах харчування та організації лабораторних досліджень морепродуктів. Актуальним залиша-

ється вивчення безпечності низки нових промислових видів гідробіонтів та вишукування шляхів детоксикації об'єктів з високим ступенем токсичності. Контролювати появу і розвиток шкідливих водоростей необхідно на всіх етапах вирощування і видобутку молюсків.

Неабияке значення має уніфікація регламентів вмісту токсинів у воді, рибиної сировині та продуктах харчування з неї та методів біологічного і хімічного тестування їх. Сучасна практика видобутку, вирощування і постачання на ринок продуктів морського походження без токсикологічного контролю може мати серйозні наслідки для безпеки населення. Летальність при отруєнні фікотоксинами внаслідок вживання молюсків і риби становить близько 15%. Медики, як правило, мало обізнані щодо синдрому отруєння фікотоксинами, а медична статистика по них неповна, що ставить під загрозу безпеку населення. Тому в даний час, наприклад, японські імпортери не мають права постачати для продажу на своєму ринку морепродуктів, не сертифікованих за вмістом водоростевих токсинів, а також якщо в районі культивування морепродукту не проводиться моніторинг токсичного фітопланктону. Аналогічна ситуація і в країнах ЄС, яка повністю запобігає постачанню шкідливих продуктів марікультури на європейський ринок. Постановою Європейського Парламенту і Ради № 853/2004 встановлені санітарні норми для живих двостулкових молюсків, відповідно до яких вміст морських біотоксинів у цілому тілі або у будь-якій його частині не має перевищувати наступних меж:

- для PSP (паралітичного токсину молюсків — сакситоксину) 800 мкг/кг;
- для ASP (амнезичного токсину молюсків — домоєвої кислоти) 20 мг/кг;
- для DSP (діаретичного токсину молюсків — оокадаїкової кислоти, *dinophysistoxins* і *pectenotoxins* разом) 160 мкг/кг еквівалент до оокадаїкової кислоти;
- для есотоксинів — 1 мг/кг еквівалент до есотоксину;
- для азаспірацидів — 160 мкг/кг еквівалент до азаспірациду.

Допустимі рівні концентрацій фікотоксинів встановлені в Росії при експорті молюсків. Затверджені СанПіН 2.3.2.2401-08 регламентують наступний граничний рівень фікотоксинів: вміст паралітичної отрути молюсків (сакситоксину) — 0,8 мг/кг в молюсках; вміст амнезичної отрути молюсків (домоевої кислоти) — 20 мг/кг в молюсках і — 30 мг/кг у внутрішніх органах крабів; вміст діарейної отрути молюсків (оокадаїкової кислоти) — 0,16 мг/кг в молюсках. При цьому у напівфабрикатах з риби і нерибних продуктів промислу сакситоксин, домоєва і оокадаїкова кислоти не допускаються, а безпека кулінарних виробів з риби і нерибних продуктів промислу повинна забезпечуватися контролем сировини.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Коханова Ю.А. Биобезопасность. Фикотоксины / Ю.А. Коханова, С.А. Хотимченко // Вопросы питания. –2006. –№2. –С. 3–8.
2. Орлова Т.Ю. Красные приливы и токсические микроводоросли в Дальневосточных морях России / Т. Ю. Орлова // Вестник ДВО, 2005 N 1, с. 27–31.
3. Кирпенко Ю.А. Токсины зеленых водорослей и организм животного / Ю.А. Кирпенко, Л.А. Сиренко, В. М. Орловский, Л.Ф. Лукина // К., «Наук. думка». –1977. –252 с.
4. Вассер С. П. Водоросли. / С. П. Вассер, Н.В Кондратьева., Н. П. Масюк [и др.] // Справочник. –Киев: Наук. думка. –1989. –608 с.
5. Константинов А.С. // Общая гидробиология. 4-е изд. перераб. и доп. / А.С. Константинов М.: Высшая школа, 1989. –472 с.
6. Potera C. Red tide chokehold / С. Potera // Environ. Health Perspect. –2007. –V. 115. –P. A188.
7. Теренько Л.М., Многолетняя динамика «цветения» микроводорослей в прибрежной зоне Одесского залива (Черное море) / Л.М.Теренько, Г.В. Теренько // Морський екологічний журнал, № 2, Т. VII. 2008. –С. 76–85.
8. Усачев П.И. О фитопланктоне северо-западной части Чёрного моря / П.И. Усачев // Дневник Всес. съезда ботаников. –Л., 1928. –С. 163–164.
9. Нестерова Д.А. «Цветение» воды в северо-западной части Чёрного моря (обзор) / Д.А. Нестерова // Альгология. –2001. –11, № 4. –С. 502–513.
10. Потенциально токсичные водоросли в составе прибрежного фитопланктона северо-восточной части Черного моря в 2001 –2002 гг. / А.О. Вершинин, А.А., Моручков, Т. Лифилд [и др.] // Океанология. 2005. Т. 45. № 2. С. 267–275.
11. Стельмах Л.В. Эколого-физиологические основы «цветения» воды, вызываемого *Emiliania huxleyi* в севастопольской бухте / Л.В.Стельмах, М.И. Сеничева, И.И. Бабич. // Экология моря. 2009. Вып. 77. –С. 28–31.
12. Вершинин А.О. Потенциально-токсичные водоросли в прибрежном фитопланктоне северо-восточной части Черного моря / А.О. Вершинин, А.А. Моручков // Экология моря. 2003. Вып. 64. С. 45–50.
13. Мальцев В.Н. О массовой гибели рыбы у крымского побережья Азовского моря / В.Н. Мальцев // Ветеринарна Медицина. 2004. Т. 84. С. 457–462.
14. Теренько Л. М. Фитопланктон прибрежной зоны / Л.М. Теренько, Г.В. Теренько // Северо-западная часть Черного моря: биология и экология. Киев: Наукова думка, 2006. С. 184–191.
15. Кирпенко Ю.А. Токсины зеленых водорослей и организм животного / Ю.А. Кирпенко., Л.А. Сиренко, В. М. Орловский, Л.Ф. Лукина // К., «Наук. думка», 1977. –252 с.
16. Теренько Л.М. Дінофлагеляти північно-західного Причорномор'я: видове різноманіття та екологія / Л.М. Теренько: дис. канд. біол. наук: 03.00.17 / НАН України; Інститут біології південних морів ім. О.О.Ковалевського. –Севастополь. –2005.
17. Кирпенко Ю.А. Токсины зеленых водорослей и организм животного. / Ю.А. Кирпенко, Л.А. Сиренко, В.М. Орловский, Л.Ф. Лукина К., «Наук. думка», 1977. –252 с.
18. Теренько Л.М. Фитопланктон прибрежной зоны / Л.М.Теренько, Г.В.Теренько // Северо-западная часть Черного моря: биология и экология. Киев: Наукова думка, 2006. С. 184–191.
19. Орлова Т.Ю. Красные приливы и токсические микроводоросли в Дальневосточных морях России / Т.Ю. Орлова // Вестник ДВО. –2005. –№ 1. –С. 27–31.
20. Руднева И.И. Экотоксикологические аспекты оценки качества морских биоресурсов: роль фитопланктона / И.И. Руднева // Рыбное хозяйство, 2008. –№ 5. –С. 41–43.
21. Shimizu Y. Microaglal Metabolites: A New Perspective. / Y. Shimizu // Ann. Rev. Microbiol. –1996. –50: 431–465.
22. Production of paralytic shellfish toxins by bacteria isolated / M.Kodama, T.Ogata, S.Sakamoto, S.Sato [et al.] // Toxicon. –1990. –№ 28. –P. 707–714.
23. Стоник В.А. Морские токсины: химические и биологические аспекты изучения / В.А. Стоник, И.В. Стоник // Успехи химии. –2010. –Т. 79. –№ 5. –С. 442–465.
24. Saxitoxin blocks L-type / Zhi Su, M. Sheets, H. Ishida, [et al.] // J. Pharmacol. End Exp. Ther. –2004. –308. –P. 324–329.
25. Ажгихин И.С. Морская фармация / И.С.Ажгихин, Ю.Н. Шпаков, Р.Е. Кипиани, В.Г. Гандель // Кишенев. –1982. –С. 206–219.
26. Detection of paralytic and diarrhetic shelfish toxins in Moroccan cockles / F. Tagmouti-Talna, A. Moutaonakkil, N. Taib, A. Mikou [et al.] // Bull. Environ. Contam. And Toxicol. –2000. –65. –6№. –P. 707–716.
27. Коханова Ю.А. Биобезопасность: фикотоксины (сообщение 2) / Ю.А. Коханова, С.А. Хотимченко // Вопросы питания. –2006. –№3. –С. 3–8.
28. Brian S. Meldrum. Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology S. Meldrum Brian // Journal of Nutrition. –2000. –130. –P. 1007–1015.
29. Todd E.C.D. Amnesic shellfish poisoning: a review. / E.C.D Todd. // J. Food Protection. –1993. –56. P. 69–83.

30. Pulido O.M. Domoic Acid toxicologic pathologic: a review /O.M. Pulido // *Mar. Drugs*. –2008. –6. –P 180–219.
31. Elizabeth A. Smith / A. Smith Elizabeth, Grant Faye, M. J. Carolyn Ferguson and Susan Gallacher. // *Appl. Environ. Microbiol.* –2001. –Vol. –67. –N5. –P. 2345–2353.
32. Wu M. Structure, Synthesis, and Biological Properties of Kalkitoxin, a Novel Neurotoxin from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya majuscula* / M. Wu, T. Okino, L.M. Nogle, B.L. [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. –122. –P. 1204–12042.
33. Коханова Ю.А. Биобезопасность: фикотоксины (сообщение 3) / Ю.А. Коханова, С.А. Хотмченко // *Вопросы питания*. –2006. –№ 4. –С. 16–19.
34. Pectenotoxins / M. Kodama, T. Ogata, S. Sakamoto [et al.] // *Toxicon*. –1990. –28. –707.
- 35 Effects of concentration and tissue distribution of okadaic acid and dinophysistoxin-2 in mussels / P. Mc Carron, P. Hess // *Toxicon*. –2008. –51. –№6. –P. 1081–1089.
36. Hirota Fujiki. Mechanisms of action of okadaic acid class tumor promoters on mouse skin / Hirota Fujiki; M. Suganuma, S. Yoshizawa [et al.] // *Environmental health perspectives*. –1991. –93. –P 211–214.
37. Hirota Fujiki. Is the inhibition of protein phosphatase 1 and 2A activities a general mechanism of tumor promotion in human cancer development? / Hirota Fujiki // *Molecular carcinogenesis*. –1992. –5(2). –P. 91–94.
38. Levin, R.E. Development of a tropical fish assay for saxitoxin. *J. Food Safety* 1992, 13: 1-5.(saxitoxin (STX); Y. Shimizu, Microaglal Metabolites: A New Perspective / R.E. Levin // *Ann. Rev. Microbiol.* –1996. –50. –P. 431–465.
39. Malagoli D. Lysosomes as the target of yessotoxin in invertebrate and vertebrate cell lines. / D. Malagoli, E. Marchesini, E. Ottaviani // *Toxicol. Lett.* –2006. –167. –№1. –P. 75–83.
40. Da-Zhi Wang. Neurotoxins from Marine Dinoflagellates: A Brief Review // *Marine Drugs*. –2008 –6(2) –P. 349–371.
41. Biatczyk J. Toxins synthesized by sea algae. / J. Biatczyk, Z. Lechowski, B. Bober // *Wiadomo ci Botaniczne*. –2009. –Vol. –53. –№ 3/4. –P. 31–51.
42. Cembella. *Azadinium spinosum* gen. et sp nov (Dinophyceae) identified as a primary producer of azaspiracid toxins. / U. Tillmann, M. Elbrachter, B. Krock [at al.] // *Eur. J. Phycol.* 2009. –44. – P. 63–79.
43. Twiner M.J. Azaspiracid Shellfish Poisoning: A Review on the Chemistry, Ecology, and Toxicology with an Emphasis on Human Health Impacts / M.J. Twiner, N. Rehmann, P. Hess, G.J. Doucette. // *Mar. Drugs* 2008. –V.6. –39–72.
44. Chronic effects in mice caused by oral administration of sublethal doses of azaspiracid, a new marine toxin isolated from mussels / E. Ito, M. Satake, K. Ofuji, M. Higashi [et al.] // *TOXICON*. –2002. –V. 40(2). –P. 193–203.
45. Nicholson G.M. Ciguatoxins: cyclic polyether modulators of voltage-gated ion channel function? / R.J. Lewis. // *Mar. Drugs*. –4. –82. –2006.
46. Hidalgo J. Ciguatoxin (CTX-1b) modifies intracellular  $Ca^{2+}$  end inositol 1,4,5-trisphosphate mass levels in rat myotubes without an apparent effect on  $Na^{2+}$  currents / J. Hidalgo, J. L. Liberona, J. Molgo, A.M. Legrand // *J. Physiol. Proc.* –2000. –№ 523. –P. 31.
47. La ciguatera: De l'etiologie du phenomene au traitement de ses symptomes / Boydron-Le Garrec Rafaele, Benoit Evelyne, Sauviat Martin-Pierre [et al.] // *J. Soc. biol.* –2005. –199. –№2. –P. 127–139.
48. An outbreak of ciguatoxin poisoning following barracuda fish ingestion in southern Taiwan / Y. M. Hung, H. M. Chung, P. T. Lee [et al.] // *J. Clin. Toxicol.* –2002. –40. –№5. –P. 610.
49. Bentur Y., Spanier E. Evaluation of ciguatoxin on the eastern Mediterranean coast / Y. Bentur, E. Spanier // *J. Clin. Toxicol.* –2004. –42. –№5. –P. 754.
50. Вершинин А.О. Токсичные и вредные водоросли в прибрежных водах России. А. О. Вершинин, Т. Ю. Орлова // *Океанология*, 2008. –Том 48. –№ 4. –Июль-Август. С. 568–582.
51. The prewarning value of *Alexandrium tamarense* PSP in an area with frequent outburst of red tide / Ji W., Zhou Q., Huo W., Chen W. [et al.] // *Acta oceanol. Sin.* –2007. –26. –№1. –P. –84–92.
52. Furones D. The monitoring programme for marine toxins and harmful phytoplankton in the Catalan coast-line, north western Mediterranean, Spain / D. Furones, M. Vila, E. Garces, N. Sampedro // *РЖ Биология*: 08.05-04Т4. 319.

Надійшла до редакції 6 листопада 2012 р.