

<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2023.24.5.703-719>

УДК 632.4.01/.08

**Микотоксины фитопатогенных грибов и микотоксикозы: исторический очерк (обзор)**

© 2023. И. В. Артамонов✉

ФГБУН «Вологодский научный центр Российской академии наук», г. Вологда, Российская Федерация

Плесневые грибы и продуцируемые ими микотоксины неизменно сопровождали человека, начиная с тех пор, как основой его существования стало сельское хозяйство, позволяющее получать больше продукции, чем было необходимо для потребления, а также требовавшее хранения урожая между сезонами. Это обеспечило благоприятную экологическую нишу для плесневых грибов, а хранящаяся продукция сельского хозяйства стала основным источником микотоксинов в рационах человека и сельскохозяйственных животных. С этого момента микотоксины были причиной множества масштабных отравлений и наносили значительный ущерб сельскому хозяйству. В статье приводится краткий исторический очерк и наиболее значимые этапы исследования микотоксинов, являющихся источником частых и масштабных поражений, раскрываются специфические обстоятельства, ставшие причиной пристального интереса исследователей к этой группе веществ. Длительное время непосредственная причина отравлений, вызываемых микотоксинами, оставалась неизвестной из-за слабой технической вооруженности исследователей и выделение действующих веществ оказывалось невозможным, что, однако, не было препятствием для разработки способов борьбы с заражением плесневыми грибами и отравлениями, вызываемыми микотоксинами. Совершенствование технической базы исследований в середине 20 века стало причиной роста числа открытых микотоксинов и обнаружения новых токсических эффектов уже известных соединений. Микотоксины остаются одними из наиболее опасных контаминантов и кормов сельскохозяйственных животных, и продуктов питания, несмотря на то что во многих странах они являются предметом строгого регулирования и контроля. В условиях нарастающей интенсификации сельского хозяйства, снижения видового разнообразия сельскохозяйственных культур вопрос о распространении плесневых грибов и, как следствие, о степени пораженности продукции сельского хозяйства микотоксинами не теряет своей важности, а изучение истории исследования микотоксинов и их продуцентов может предоставить важную информацию о распространении плесневых грибов в новых условиях хозяйствования.

Ключевые слова: токсины плесневых грибов, вторичные метаболиты, плесневые грибы, сельское хозяйство, токсины, токсикозы, история изучения

Благодарности: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-26-00163 (<https://rscf.ru/project/23-26-00163/>).

Автор благодарит рецензентов за их вклад в экспертную оценку данной работы.

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Артамонов И. В. Микотоксины фитопатогенных грибов и микотоксикозы: исторический очерк (обзор). *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. 2023;24(5):703-719. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2023.24.5.703-719>

Поступила: 20.06.2023

Принята к публикации: 19.09.2023

Опубликована онлайн: 30.10.2023

Mycotoxins of phytopathogenic fungi and mycotoxicosis: a historical essay (review)

© 2023. Ivan V. Artamonov✉

Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences, Vologda, Russian Federation

Mold fungi and the mycotoxins they produce have invariably accompanied humans, since the basis of its existence was agriculture, which allows to get more products than was necessary for consumption, as well as requiring the storage of crops between seasons. This provided a favorable ecological niche for molds, and stored agricultural products became the main source of mycotoxins in the diets of humans and farm animals. Since then, mycotoxins have been the cause of many large-scale poisonings and have caused significant damage to agriculture. The article provides a brief historical sketch and the most significant stages of the study of mycotoxins, which are the cause of frequent and large-scale lesions, reveals the specific circumstances that caused the researchers' keen interest in this group of substances. For a long time, the immediate cause of poisoning caused by mycotoxins remained unknown due to the weak technical equipment of researchers and the isolation of active substances was impossible, which, however, was not an obstacle to the development of methods to combat infection with mold fungi and poisoning caused by mycotoxins. The improvement of the technical base of research in the middle of the 20th century led to an increase in the number of discovered mycotoxins and the discovery of new toxic effects of

already known compounds. Mycotoxins remain one of the most dangerous contaminants in both farm animal feed and food, despite the fact that in many countries they are subject to strict regulation and control. In the context of the increasing intensification of agriculture, a decrease in the species diversity of agricultural crops, the problem of the spread of mold fungi and, as a result, the degree of mycotoxin damage to agricultural products does not lose its importance, and the study of the history of the study of mycotoxins and their producers can provide important information on the spread of mold fungi in new economic conditions.

Keywords: *toxins of mold fungi, secondary metabolites, molds, agriculture, toxins, toxicosis, history of study*

Acknowledgements: the reported study was funded by the Russian Science Foundation (research project No. 23-26-00163) (<https://rscf.ru/project/23-26-00163/>).

The author thanks the reviewers for their contribution to the peer review of this work.

Conflict of interest: the author declared no conflict of interest.

For citation: Artamonov I. V. Mycotoxins of phytopathogenic fungi and mycotoxicosis: a historical essay (review). *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka* = *Agricultural Science Euro-North-East*. 2023;24(5):703-719. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2023.24.5.703-719>

Received: 20.06.2023

Accepted for publication: 19.09.2023

Published online: 30.10.2023

Токсины плесневых грибов, которые на сегодня представляют собой обширную и разнородную группу химических веществ, где их насчитывается более 400 и постоянно открываются новые, по всей видимости регулярно присутствуют в пище человека и корме домашних животных как минимум на протяжении 10000 лет. Напрямую это связано не с собственно началом возделывания зерновых культур, таких как пшеница, рожь, рис и других, а с межсезонным хранением урожая и употреблением в пищу запасенного зерна, которое стало новым субстратом для роста плесневых грибов и обеспечило им широчайшее распространение и, как следствие, массовое проникновение в пищу и корма.

Следует оговориться, что в широком смысле микотоксинами можно считать все метаболиты плесневых грибов (и некоторых высших, например – агаритин, метаболит агариновых), обладающих токсическим действием на другие организмы, и в этом контексте используемые в медицинской практике антибиотики, продуцируемые плесневыми грибами, также являются микотоксинами. Обе группы обеспечивают их продуценту конкурентные преимущества в естественной среде обитания. Однако, если антибиотики обладают активностью в отношении бактерий (термин употребим исключительно в отношении веществ, вырабатывающихся естественным образом), то микотоксины обладают более широким токсическим действием. Тем не менее, некоторые микотоксины имеют выраженное бактериостатическое действие, благодаря чему в 1940-х годах возросло внимание к микотоксинам, как возможным антибиотикам. В частности, интенсивно исследовались антибактериальные возможности цитринина, показавшего достаточно высокую эффективность против грамположительных

и грамотрицательных бактерий. Однако выявленная сильная нефротоксичность цитринина привела к снижению интереса [1].

Будучи тяжелыми токсикантами, вызывающими самые разнообразные клинические симптомы, микотоксины тем самым в значительной степени маскируют свое воздействие на живые организмы. Многие из них имеют отложенные эффекты, проявляющиеся лишь при длительной экспозиции (хронические микотоксикозы) и/или в виде неспецифических патологий, таких как онкологические заболевания, поражения внутренних органов. Микотоксины также оказывают мутагенное действие и вызывают системные нарушения (например, алиментарный токсический агранулоцитоз).

Поскольку микотоксины являются основными действующими веществами плесневых грибов, история их изучения максимально тесно связана с изучением самих плесневых грибов. Тем более, что выделить сами токсины длительное время не представлялось возможным как по причине их низкой концентрации (только отдельные группы токсинов продуцируются в относительно больших количествах, например, фумонизины, дезоксиниваленон, афлатоксины, охратоксин А), так и широкого их разнообразия, что значительно затрудняет выявление токсичного агента.

Цель обзора – дать краткую информацию по истории изучения микотоксинов в контексте их влияния на сельскохозяйственную продукцию и здоровье человека, показать разнообразие вызываемых ими токсических эффектов. В обзоре представлены основные исторические этапы и перспективы изучения микотоксинов.

Материал и методы. Основными источниками литературы служили международные базы данных Web of Science, Science Direct, PubMed, часть размещена в базах Google

Scholar, E-library, Cyberleninka, CabDirect. Поиск осуществляли по ключевым словам: Mycotoxins, Mold toxins, Mold, Mycotoxicosis, History of mycotoxins, Mycotoxins impact. При поиске русскоязычных источников использовали ключевые слова: микотоксины, история изучения микотоксинов, токсины плесневых грибов, микотоксикозы. Подбор литературы осуществляли по непосредственным литературным спискам, приведенным в проанализированных источниках, с целью их более тщательного изучения. Первичный анализ проводили по соответствию аннотаций, а при отсутствии таковых – полному анализу текста, поскольку в течение 20 века существенно изменялись применяемая в исследуемом направлении терминология и взгляды на причину токсикозов. Суммарно в ходе работы над обзором было обработано не менее 200 источников, из которых в список литературы вошли 89 публикаций. Большинство источников было отброшено по причине отсутствия полного текста публикации (в основном это касается исторических публикаций). Ограничений по временному периоду поиска не вводилось, поскольку обзор является историческим, отражающим многовековой опыт взаимодействия человека и плесневых грибов как источников микотоксинов.

Основная часть. Об опасности контактов с плесневыми грибами было известно задолго до объяснения их токсического действия. Так, уже в Древнем Риме при хранении зерна уделялось особое внимание соблюдению правил снижения риска поражения его плесенью, для чего предписывалось обустройство зернохранилищ с постоянной циркуляцией воздуха для сушки и охлаждения зерна [2].

Токсины спорыньи. Явным свидетельством пристального внимания к негативной роли плесневых грибов вообще можно считать изложенный в Библии порядок действий при обнаружении плесени внутри жилого помещения, который предписывал контролировать распространение плесени, удалять части конструкции дома, пораженные плесенью («язвой»), вплоть до полного уничтожения жилища¹. Однако, за исключением явных связей между появлением плесени и здоровьем, длительное время определить роль плесневых грибов в возникновении патологических состояний,

вызванных продуцируемыми ими токсинами, не удавалось. Например, лишь в 1630 году была надежно установлена связь между заражением ржи и пшеницы спорыньей и случаями эрготизма («Антониевого огня») среди употреблявших зараженное зерно [3].

Первое в западноевропейской средневековой историографии упоминание эпидемии отравления токсинами спорыньи, по всей видимости, содержится в Ксантенских анналах («Annales Xantenses») и датируется 857 годом, что в настоящее время трактуется как свидетельство низкой агрономической культуры в Европе того времени.

Следующая исторически достоверно задокументированная эпидемия отравления спорыньей датируется 945 годом в Париже. За нею последовала эпидемия 994 года в Аквитании, жертвами которой стали более 40 тысяч человек. В обоих случаях было установлено, что питавшиеся зерном из монастырских запасов не подверглись поражению [4].

Более ранние свидетельства отравлений спорыньей в Европе отсутствуют. С определенной степенью уверенности можно говорить о том, что первое упоминание о спорынье, связанное с вызываемыми ею отравлениями, содержится на глиняных табличках из Ассирии, где упоминаются «ядовитые пустулы в колосьях», в работах римского историка Лукреция, который описывает болезнь с названием «*ignis sacer*» («Святой огонь»), которым в европейское средневековье был назван эрготизм в гангренозной форме. Еще одно описание болезни, симптоматически схожей с эрготизмом (отравленные травы, вызывающие выкидыши и смерть при родах), дано в священных книгах парсов².

По мере широкого распространения ржи в Европе отравления токсинами спорыньи становились более частыми и массовыми, принимая характер эпидемий. Лишь в конце 17 века доктором Тюлье были получены доказательства того, что поедание зараженной спорыньей ржи вызывает эрготизм. Тюлье установил, что выраженность симптомов эрготизма напрямую зависит от количества употребленной зараженной ржи. Другим фактом, установленным Тюлье, была зависимость частоты заболевания от разнообразия диеты – чем разнообразнее она была, тем реже данная группа людей страдала эрготизмом.

¹Библия. Книга Левит. М.: Российское библейское общество, 2014. 1377 с.

²Этническая и конфессиональная группа обитателей Южной Азии (Индии, Пакистана), имеющая иранское происхождение.

Столетие спустя, в 1778 году, Анри-Алессандр Тессье рекомендовал ввести в агрономическую практику улучшение дренирования почв и принудительную очистку зерна от склероциев спорыньи. По его предложению в культуре широко распространился картофель, снизивший тем самым потребление ржи и, как следствие, частоту отравлений.

Тем не менее, эпидемии эрготизма имели место вплоть до середины 20 века, в 1951 году в Пон-Сент-Эспри (Франция) был зафиксирован последний случай массового отравления спорыньей³. Однако в последние десятилетия заражения посевов спорыньей стали распространяться в Европе шире, нежели это было в предыдущие годы. Множественные случаи выявления высоких концентраций алкалоидов спорыньи фиксированы, например, с 1985 по 2006 год в таких странах с развитым сельским хозяйством, как Швейцария, Дания, Германия и других [5]. Аналогичные случаи выявлены в канадских провинциях. В 2008 году 12-15 % всех образцов канадской красной яровой пшеницы были поражены алкалоидами спорыньи, в 2011 году доля таких образцов достигала уже 29 %. Подобная ситуация имела место с образцами канадской янтарной твердой пшеницы, доля зараженных образцов которой в 2008 г. составляла 15 %, в 2011 г. – 14 % [6].

Длительное время спорынья рассматривалась исключительно в качестве вредителя злаков. Однако в период европейского Возрождения появляется и научный интерес к этому грибу и, как следствие, попытки его использования в практических целях. В 1555 году выходит труд немецкого врача и ботаника Адама Лоницера «Травяная книга» («*Kreuterbuch*»), в котором дается первое точное описание спорыньи как отдельного вида.

Позже, в 1582 году, Лоницер в качестве стимулирующего средства для сокращения матки при родах приводит именно спорынью и дает точную методику ее применения. Действие спорыньи в виде склероциев оказалось более эффективным, чем у всех имевшихся на то время средств, несмотря на побочные эффекты [7].

Первая научная публикация, описывающая использование спорыньи в качестве медицинского препарата, была опубликована в 1787 году доктором Генрихом Феликсом Паулицки (Heinrich Felix Paulitzky) в виде

заметки о применении в качестве средства усиления сокращений матки, полученного из склероциев порошка (*pulvis ad partum*, буквально – родильный порошок), который к тому времени более 20 лет использовался повсеместно [8].

В 1820 году спорынья была включена в фармакопею США, после чего примеру последовали Англия, Греция, Италия, Франция. Также в США в целях более обоснованного применения спорыньи провели работу по исследованию содержания в ней алкалоидов, в результате чего были выработаны строгие рекомендации, которые позволили относительно безопасно использовать препараты спорыньи в медицинской практике по всему миру [9].

Цитреовиридин. В отличие от эрготизма, обладающего множественными яркими симптомами, часто складывающимися в очень характерную картину двух типов отравления – гангренозную и конвульсивную, отравления другими типами микотоксинов практически невозможно было дифференцировать от прочих заболеваний со сходными симптомами. Вычленение случаев отравления микотоксинами в исторических документах осложняется также тем, что до недавнего времени не существовало единой схемы оформления медицинской документации и единой терминологии.

Особенно это касается азиатской медицинской традиции, которая до 20 века, а местами и гораздо дольше, радикально отличалась от европейской, пришедшей к более-менее единому плану описания заболевания уже к середине 19 века. В относительно открытом европейскому влиянию Китае это произошло несколько раньше, чем в более закрытой Японии. Тем не менее, из записей японских врачей можно узнать, что уже с середины 17 века в Японии весьма распространенным было заболевание, симптоматически очень схожее с сердечным авитаминозом⁴. В 1881 году доктор Дзюндзиро Сакаки, используя этанольные экстракты риса, пораженного плесенью, доказал, что причиной данного заболевания является токсин, продуцируемый грибами рода *Penicillium*. На основе этих данных в 1910 году на государственном уровне были приняты нормативные акты, запрещающие продажу риса, пораженного плесенью, вследствие чего частота заболеваний сердечным авитаминозом резко снизилась [10].

³Однако некоторые исследователи этой вспышки считают, что причиной отравления были соединения ртути или трихлорид азота.

⁴Сердечная недостаточность, вызванная дефицитом тиамина, известная также как *cardiac beriberi*.

Аналогичные исследования выполнил в 1905 году британский врач Чарльз Хоуз⁵, работавший на острове Борнео в штате Сарауак. Подопытные обезьяны и куры, которым в качестве корма был предложен пораженный плесенью рис, демонстрировали вялость и симптомы паралича. Краткий отчет Хоуза о проведенном эксперименте дан в 73 ежегодном сборнике Британской медицинской ассоциации за 1905 год [11].

Выделенный в японском Институте использования риса (Rice Utilization Institute) в 1947 году токсин был назван «цитреовиридин». В последующие годы он был хорошо изучен, а разработанные меры по предотвращению роста грибка вида *Penicillium citreonigrum* (главного продуцента токсина) позволили практически полностью устранить заражение продуктов этим токсином. Однако даже в 21 веке отмечались поражения цитреовиридином. Последний такой случай имел место в 2006 году на севере Бразилии, где отмечено более 1000 случаев заболевания, симптоматически полностью идентичного сердечному авитаминозу, вызываемому цитреовиридином, и более 40 смертей среди фермеров [12].

Сотрудниками Института использования риса, восстановленного в статусе Бюро по контролю за продуктами питания Японии, были выделены и другие источники токсического поражения в желтом рисе. Например, грибок *Penicillium islandicum*, как продуцент лютеоскирина и циклохлоротина, имеющих гепатотоксическое действие, лютеоскирин, кроме того, является канцерогеном [13].

Исследования грибов рода *Penicillium*, проведенные в США в 1913 году, позволили выделить из зерен кукурузы токсичное вещество, идентифицированное как пенициллиновая кислота, ранее обнаруженное итальянским исследователем Б. Гоziо в 1896 году, чья работа фактически является первым надежным свидетельством об обнаружении продуцирования плесневыми грибами рода *Penicillium* токсичных веществ. И, хотя собственно пенициллиновая кислота была не столь токсична, это в итоге привлекло внимание исследователей США, поскольку кукуруза была одной из главных культур сельского хозяйства Соединенных Штатов [14]. Грибы рода *Penicillium* также являются продуцентами нафтохинонов, ксантомегнина, виомеллеина и цитринина.

Следствием проведения подобных исследований стало изменение способа хранения кукурузного зерна (переход от хранения в початках к хранению отделенного зерна с просушкой), постепенный переход ко всё более современным способам хранения практически полностью решил данную проблему.

С другой стороны, рост доли силосованных кормов в рационах животных вызвал волну тяжелых токсикозов у крупного рогатого скота, выражавшихся в гибели животных, а также в виде абортных явлений. В образцах таких кормов было обнаружено несколько видов плесневых грибов рода *Penicillium*, в частности *P. roqueforti* и *P. paneum*, продуцирующих разнообразные токсичные вещества, включая рокфортин, PR-токсин, пенинтрин А, маркфторины А, В и С, андразины А и В, патулин и микрофеноловую кислоту. Все эти токсины обладают широким спектром действия. Рокфортин и пенинтрин А, маркфторины – нейротоксическим, PR-токсин и патулин – канцерогенным, генотоксическим и т. д.

Несмотря на предпринимаемые меры по снижению заражения, силос в США (и других странах) заражен грибами рода *Penicillium* повсеместно [15]. Интенсивность поражения находится в прямой зависимости от температуры и влажности: наибольшее количество выявленных случаев приходится на более прохладные и влажные территории. В зависимости от состава силоса, к общему заражению может добавляться поражение грибами других родов, включая и те, для которых основным субстратом являются зерновые.

Охратоксин-А. В 1965 году в журнале Nature выходит краткая заметка о лабораторном исследовании нескольких штаммов гриба *Aspergillus ochraceus*, который часто встречался в образцах пшеницы с влажностью более 16 %, а также был упомянут в патенте, выданном Ведомством по патентам и товарным знакам США изобретателю Флойду Робинсу в 1939 году, который предлагал использовать посев *A. ochraceus* на семена кофе для придания им желаемых качеств⁶. При употреблении зараженного материала в пищу и использовании его в качестве кормов были отмечены случаи острой нефропатии у людей и гибели животных.

⁵Чарльз Хоуз известен также своим Отчетом о млекопитающих Борнео.

⁶United states patent office. Process of treating coffee. Floyd W. Robison, Detroit, Mich. Application May 1. 1939;271:133.

Из пяти исследованных штаммов *A. ochraceus* три оказались продуцентами нового токсина, получившего название «охратоксин А» (ОТА), вызывавшего острую жировую инфильтрацию паренхиматозных клеток печени подопытных животных (утят, крыс, белых мышей) [16].

В 1969 году ОТА впервые выделили из реального урожая зерновых [17]. В этом же году в качестве продуцента ОТА определили и грибы рода *Penicillium* (в частности *P. viridicatum*) [18]. Этот гриб был причиной широко распространенной после окончания Второй мировой войны в Скандинавских странах нефропатии свиней, вызванной использованием некачественного фуражного зерна. Родственный гриб *P. verrucosum*, также продуцент ОТА, стал причиной сходных поражений свиней в Дании, а источником – зерно ячменя. В 1985 году было впервые обнаружено наличие в сыворотке крови человека аддукта ОТА [19].

Хроническим действием относительно малых доз охратоксина А объясняется описанная впервые в 1942 году, а признанная самостоятельной нозологией в 1964 году, балканская эндемическая нефропатия (БЭН, югославский нефрит)⁷. В 1956 году сходные симптомы выявлены у жителей болгарских и румынских сел. Клиническая картина БЭН похожа с таковой при поражении охратоксином А, повышенная концентрация которого обнаружена в крови жителей эндемичных районов Балкан [20].

Охратоксин остается одним из наиболее часто встречающихся в продуктах питания микотоксинов, практически не делая исключений и поражая широкий спектр продуктов от специй (поражает до 60 % образцов) до детского питания, в основе которых продукция переработки зерновых, где до 32 % проб могут содержать повышенные концентрации охратоксина А, а в значительном числе случаев (до 4 %) концентрации превышают предельно допустимую – на уровне 0,5 мкг/кг [21, 22].

Дезоксиниваленол. В середине 1950-х годов в Японии было исследовано токсическое действие зерна, зараженного грибами рода *Fusarium* на фоне многочисленных случаев отравления людей с симптоматикой, не соответ-

ствовавшей действию уже известных токсинов. Признаки отравления – тошнота, переходящая в рвоту, диарея, боли в животе, лихорадка, раздражение горла. Подобные случаи были отмечены в Китае и Корее, а непосредственно в Японии известны с 90-х годов 19 века. Исследования действия загрязненного зерна на мышей показали сходную картину и были ассоциированы с новым микотоксином – дезоксиниваленолом (DON), известным также как vomitoxin.

Подобные случаи отмечались по всему миру в разное время. В 1928 году поражение зерна грибами *Fusarium* и симптомы отравления были отмечены в штате Индиана, США [23].

Исследования фузариоза в России и СССР. Значительный и мало исследованный пласт представляют собой публикации, изданные в России в различные годы до официального открытия DON, случаи отравления которым отмечались с 1882 года⁸ и во многом были приурочены к регионам Дальнего Востока. В 1916 году выходит обширная работа русского (позже советского) миколога Н. А. Наумова в сборнике Труды Бюро по микологии и фитопатологии Ученого Комитета, № 12 «Пьяный хлеб» [24]. Автор указывает на ежегодное поражение урожаев ржи, пшеницы и других злаковых фузариозами с последующими многочисленными отравлениями жителей Дальнего Востока России и упоминает работы других авторов, посвященные данной теме⁹.

Н. А. Пальчевский в работе «Болезни культурных злаков Южно-Уссурийского края» (1891 год) выдвигает предположение, что источником опасности является розовая плесень *Fusarium roseum*. Окончательное подтверждение этому принадлежит О. Е. Габрилович, которое изложено в диссертации на соискание степени магистра фармации «Причины ядовитости «пьяного хлеба», защищенной 21 декабря 1906 года.

Обширная эпидемия фузариоза в СССР была зафиксирована в 1932–1933 годах на территории Северного Кавказа, нанеся серьезный урон сельскому хозяйству района. Действующий токсин выделен не был, однако данная эпифитотия привлекла пристальное внимание и была подробно исследована [25].

⁷Однако в последнее время показано, что во многих случаях зависимость между выраженностью симптомов БЭН и концентрацией (наличием) в крови охратоксина А отсутствует, что ставит под сомнение гипотезу о данной причине БЭН.

⁸Пальчевский Н. А. Болезни культурных злаков Южно-Уссурийского Края. СПб, 1891. 43 с.

⁹Приводятся такие авторы как М. С. Воронин, Н. В. Сорокин, А. И. Розов, Н. К. Эпов, С. Г. Навашин, А. А. Ячевский, О. Е. Габрилович, В. Н. Углов.

Впоследствии заражению зерновых культур грибами *Fusarium* в СССР уделялось большое внимание. Данная тема в России и СССР была изучена лучше, чем во многих других странах. В частности, уже в конце 1930-х годов И. Н. Абрамов разработал основные меры предотвращения заражения зерна фузариозом [26]. В США лишь в 1963 году была выпущена публикация на аналогичную тематику, описывающая комплексный подход к решению проблемы [27].

В настоящее время в России продолжают интенсивные исследования по распространению заражений фуражного и пищевого зерна грибами рода *Fusarium* и другими фитопатогенными грибами (например, родов *Colletotrichum*, *Gloeosporium*, *Puccinia* и пр., которые не являются основными продуцентами микотоксинов, но приводят к потере урожая), что вызвано постоянным ростом интенсивности сельского хозяйства, увеличением урожайности и возвращением в оборот ранее заброшенных земель [28].

Грибы рода *Fusarium* в структуре заражений остаются хотя и не доминирующими, но одними из основных как в мире, так и в России, что отражается на качестве фуражного и пищевого зерна [29].

Несмотря на распространенность грибов рода *Fusarium* и многочисленные случаи отравления зараженным им зерном (включая и масовые), длительное время выделить действующее вещество не удавалось. Лишь в 1970 году во время очередной эпидемии отравлений зараженным ячменем из изолята штамма *F. roseum* было выделено действующее вещество – токсин трихотеценовой группы, структурно близкий известным ниваленолу и 4-ацетилниваленолу – 4-дезоксиниваленол (DON) [30].

Зеараленон. Кукурузное зерно, пораженное грибами рода *Fusarium*, вызывало совсем иные симптомы у животных, которым его скармливали. Оно вызывало преждевременное половое созревание у самок свиней. Такие случаи особо широко были распространены в 1920-х годах. Заметка в Австралийском ветеринарном журнале указывает, что в 1927 году в штате Айова (США) поражение такого рода привело к массовым потерям в свином стаде, однако опре-

делить действующее вещество не удалось, но поражение было воспроизведено скармливанием зараженной грибом кукурузы [31]. Частично структуру неизвестного токсина, выделенного из культуры *F. graminearum*, удалось определить в 1962 году, а полностью она была установлена в 1966 [32, 33]. Метаболит с эстрогенными свойствами, причастный, в частности, к нескольким случаям воздействия на детей и их ускоренным половым созреванием, продуцируемый грибами рода *Gibberella*¹⁰, был назван «зеараленон», поскольку основными поражаемыми культурами были зерновые [34].

T-2 токсин и алиментарно-токсическая алейкия. В 1933 году советскими учеными была описана вспышка неизвестной болезни, имевшая место в ряде районов СССР. Комплекс симптомов был схож с ангиной, включал в себя некротизацию миндалин, лейкопению, анемию, геморрагический диатез и был назван «септическая ангина», под таким названием вошел в справочники, а позже – как алиментарно-токсическая алейкия (АТА).

Вспышки были ограничены территориально, имели строгую сезонность и монотонность течения, что позволило некоторым исследователям сделать заключение о неинфекционном характере заболевания, гипотеза которого была исключена ввиду явного отсутствия его передачи от больных.

В опытах на кошках А. Х. Саркисовым¹¹ было показано возникновение изменений, сходных с алиментарно-токсической алейкией при кормлении животных культурой *Fusarium sporotrichioides*, выращенной на зерне [35].

Последующие многочисленные случаи вспышек алиментарно-токсической алейкии, имевшие место в период Великой Отечественной войны, послужили отправной точкой для многочисленных исследований и установления роли плесневых грибов [36]. Было определено, что заболевание возникает при употреблении зерна (проса, овса, пшеницы и т. д.), длительное время находившегося на полях перед уборкой (во многих случаях – до первого снега). В таком зерне выявляется комплекс плесневых грибов, включающий роды *Fusarium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Stachybotrys*, *Dendrodochium* [37].

¹⁰Грибы рода *Gibberella* также продуцируют вещества, оказывающие сходное влияние на рост и развитие растений – растительные гормоны, в частности – гиббереллины.

¹¹А. Х. Саркисов является автором учения о болезнях человека и животных, возникающих при поражении токсинами плесневых грибов – микотоксикозов.

В 1957 году Л. Е. Олифсон, изучающий проблему АТА, выделяет из культуры грибов *Fusarium sporotrichiella*, появившихся на перезимовавшем просе, одно из действующих веществ – липотоксол – из группы микостеринов. Позже Олифсон выделяет еще два действующих вещества – спорофузариогенин (продуцируемый грибами *F. var. sporotrichioides*) и перфузариогенин (продуцируемый грибами *F. var. poae*) [38]. В этой связи следует отметить, что еще в 1935 году советскому патофизиологу И. С. Пентману удалось выделить токсичное вещество (по всей видимости, группу токсинов) из проса, которое хранилось ненадлежащим образом (под снегом). Эфирный экстракт из такого зерна, нанесенный на кожу кроликов, вызывал воспаление и некроз тканей в отличие от экстрактов из нормального проса [39].

Интенсивные и всесторонние исследования вспышек АТА хотя и не приводят к скорому выделению токсичного агента, но позволяют фактически впервые в мировой практике выработать не только меры устранения исходящей от пораженного зерна опасности, но и практическую методику качественного анализа зерна на предмет его опасности. Группа ученых Всесоюзной научно-исследовательской лаборатории по изучению ядовитых грибов под руководством А. Х. Саркисова, используя в качестве индикатора кожную реакцию кроликов на экстракт, полученный извлечением токсинов из образцов зерна в аппарате Сокслета диэтиловым (серным) эфиром, предложила надежный способ определения зараженных образцов с целью их дальнейшего недопущения к употреблению людьми или кормлению животных [40]. Также А. Х. Саркисовым было установлено, что токсины, извлекаемые из зерна, вызывающего АТА, устойчивы к высоким температурам, даже в условиях автоклавирования.

Тем не менее, длительное время главный токсичный агент, ответственный за развитие симптомов АТА, не удавалось выделить. Лишь в середине 1960-х годов, после вспышек отравления крупного рогатого скота кукурузой при симптоматике, сходной с АТА, в штатах Иллинойс (1963 и 1964 гг.) и Висконсин (1962 г.), были предприняты усилия по поиску токсина. Как и в случаях эпидемий АТА в СССР, в США общим для всех образцов зерна, вызвавшего отравления, было наличие грибов рода *Fusarium*, а в частности – *F. sporotrichiella*. Брутто-формула основного токсина была уста-

новлена в 1966 году и отличалась от таковой, найденной Л. Е. Олифсоном [41]. В 1968 г. была определена и структурная формула трихотеценового токсина, получившего название Т-2 [42].

Фумонизины. Грибы рода *Fusarium* являются продуцентами широкого спектра токсинов, природа действия которых часто оставалась неизвестной, а сами токсины не находились в сфере внимания специалистов, в том числе и по причине сложности обнаружения таковых, а в некоторых случаях – отсутствия эффекта в кратко- и среднесрочной (в пределах нескольких лет экспозиции) перспективе. Тем не менее, некоторые из токсинов проявляются достаточно ярко, чем были вызваны многочисленные исследования, призванные объяснить природу вызываемых ими синдромов.

С 19 века в США многократно фиксируется заболевание лошадей, получившее несколько названий: слепое шатание, кружащая болезнь и другие. Болезнь выражалась в характерной шатающейся походке лошадей, похожей на походку слепых животных. В 1901 году заболевание стало причиной гибели 600 лошадей в Северной Калифорнии [43], в период с 1934 по 1935 год – более 5000 лошадей в штатах Айова и Иллинойс [44, 45]. Заболевание получило официальное название – лошадиная лейкоэнцефаломалация (ELEM), а в 1970-х годах был описан вид рода *Fusarium*, являвшийся основным источником токсина – *F. moniliforme* (современное название – *F. verticillioides*) [46]. Из зерен кукурузы был выделен токсин, названный «монилиноформин», а позже – «фумонизин В1» [47].

Во время вспышки ELEM в Южной Африке в 1970 году было экспериментально установлено, что основным источником токсина, вызывающего рост количества случаев рака пищевода у людей, также является гриб *F. verticillioides*, кроме того обладающий свойствами кардио- и гепатотоксичности, вызывающий отек легких у свиней.

После открытия канцерогенных свойств метаболитов этого гриба возникла необходимость установления его действующих веществ. В 1988 году в рамках работ по экспериментальному канцерогенезу из культуры *F. verticillioides* были выделены токсины фумонизин В1 и В2 [48]. Практически одновременно группа французских исследователей, занимавшихся случаями ELEM, выделила аналогичный токсин из культуры *F. moniliforme*, названный «макрофузин» [49].

Фумонизины имеют выраженное структурное сходство с клеточными сфинголипидами и по этой причине вызывают ингибирование фермента церамидсинтазы, приводя к накоплению сфинганина в клетках и тканях. Фумонизин В1 индуцирует окислительный стресс и апоптоз, а также нарушает экспрессию цитокинов [50]. Объяснение механизмов действия фумонизинов потребовало более 10 лет исследований, которые опровергли некоторые представления о причинах канцерогенности фумонизинов, что объясняется комплексностью их токсических эффектов и разрозненностью этого действия на организм [51].

К настоящему моменту выделены и идентифицированы более 100 различных фумонизинов, среди которых фумонизины В1, В2, В3 имеют наибольшую значимость [52].

Афлатоксины. Для некоторых токсинов характерна историческая закономерность вызываемых ими отравлений. Как указывалось выше, токсины вызывали массовые поражения как сельскохозяйственных животных, так и человека в развитых странах, чем привлекали внимание исследователей к природе таких эпидемий, поскольку последние повторялись периодически и относительно легко связывались с факторами среды.

Однако группа афлатоксинов длительное время находилась вне поля зрения, поскольку не была причиной сколько-нибудь значимых эпидемий, на которые можно было бы обратить внимание, так как отравления ими происходили преимущественно в слабо развитых регионах мира. Лишь в 1960 году после гибели индюшат численностью более 100 тысяч голов по всей Англии без явных причин и отсутствия признаков каких-либо инфекций было объявлено о «болезни Х индейки» [53]. Смерть наступала в течение 1-2 суток после начала кормления, а смертность птицы находилась в интервале 50-90 %. Причина заболевания оставалась неизвестной более года, однако источник заражения был установлен достаточно быстро. Им оказалась арахисовая мука, изготовленная в Бразилии. От первого проявления до спада заболеваемости было зафиксировано не менее 500 вспышек по всей Англии, от которых погибло более 200 тысяч индюшек. Основные патологические изменения в организмах погибших птиц касались печени. Параллельно событиям в Англии была выявлена вспышка симптоматически аналогичного заболевания уток в Кении, в корм которым добавляли арахисовую муку местного производства.

Изначальное предположение, что причиной болезни была инфекция, не подтвердилось, поскольку арахисовая мука была стерильной [53]. Извлечения из образцов арахисовой муки показали, что природа токсичного вещества была отлична от пестицидов, алкалоидов, фитотоксинов и предположительно продуцировалась микроорганизмами [54]. Аналогичные по свойствам извлечения, вызывавшие гибель подопытных животных в течение 24 часов после приема, были получены из образцов арахиса из Индии, Уганды, Нигерии, Гамбии, Ганы и других стран.

Позже поражения печени, аналогичные таковым у погибших индюшек, были обнаружены у уток, куриц, свиней, крупного рогатого скота, в рационе которых использовали арахисовую муку из Бразилии.

В образцах, полученных из Кении, было выявлено высокое содержание плесневого гриба *Aspergillus flavus*, из культуры которого методом бумажной и тонкослойной хроматографии было выделено токсичное соединение, названное «афлатоксин» [55]. В 1962 году из экстрактов того же штамма гриба афлатоксин был выделен в кристаллическом виде, а также установлено, что токсин представляет собой смесь структурно близких веществ, названных «афлатоксин В» и «афлатоксин G» [56]. Позже группа афлатоксинов расширилась до четырех соединений, из которых афлатоксин В1 распространен наиболее широко.

Основными источниками поражения афлатоксинами являются арахис, кукуруза, семена хлопка, кроме *A. flavus* активно и в значительных количествах афлатоксин продуцирует близкий к нему *A. parasiticus*. Оба гриба также являются источниками обладающей выраженным токсическим эффектом циклопиазеновой кислоты. Последняя является вторичным метаболитом *A. versicolor* и грибов рода *Penicillium* (*P. cyclopium*, *P. griseofulvum*, *P. camemberti*, *P. commune*) [57].

С 1930-х годов неоднократно сообщалось о необычно высоком уровне заболеваемости раком печени у жителей районов Африки, где значительную часть рациона составлял арахис. К 1960-м годам накопился значительный объем информации об этиологии гепатоцеллюлярной карциномы жителей этих районов Африки [58]. Масштабное исследование заболеваний раком в Африке, выполненное доктором Альфредом Джордем Эттлом, дало основание утверждать, что по крайней мере часть случаев рака печени связана с повышенными уровнями

содержания *A. flavus* в продуктах питания больных, а продуцируемый им афлатоксин¹² может быть основным действующим веществом [59]. На возможную связь цирроза печени у детей в некоторых районах Африки с «неустановленным токсином» указывали и более ранние исследования [60]. В изданной в 1957 году Министерством здравоохранения Франции монографии с неизвестным токсином, чье распространение в продуктах питания обусловлено длительностью сезона дождей, связывается значительное колебание выявленных заболеваний раком печени во Французской Западной Африке в период с 1947 по 1949 год [61]. Также некоторые авторы указывают, что во многих случаях обнаружения патологических изменений в печени, вызванных токсинами грибов рода *Aspergillus*, были неотличимы от случаев поражения алкалоидами видов рода *Крестовник* (*Senecio*) как у животных, так и у человека, что привело к необходимости четкой дифференциации подобных поражений [62].

С момента открытия афлатоксинов и до 1992 года, когда афлатоксины были причислены к веществам первого класса канцерогенности, велась активная дискуссия относительно того, какую действительную опасность представляют для человека и животных эти токсины.

После открытия гепатотоксичности афлатоксинов и их возможной канцерогенности делались неоднократные попытки надежно связать случаи онкологических заболеваний печени с повышенным потреблением токсинов в районах, где частота подобных заболеваний превышала среднестатистическую. В некоторых исследованиях предполагалось, что во многих ранних исследованиях не была проведена корректная диагностика случаев смерти на фоне высоких концентраций афлатоксинов в пище [63].

Многочисленные исследования, проведенные в Тайланде, Уганде, Кении, Мозамбике, Свазиленде, показали тесную взаимосвязь между потреблением зараженных афлатоксинами продуктов и частотой встречаемости рака печени [64, 65, 66]. Однако серия параллельных исследований, выполненных на основе обследований значительных по численности популяций с повышенной частотой первичного рака печени, указала, что возможной причиной заболевания является гепатит В [67, 68]. Следствием

этого стал длительный отказ от мнений о наличии у афлатоксинов канцерогенных свойств.

Изучение случаев рака печени, выявленных в южных штатах США, показало определенную связь между уровнем потребления афлатоксинов и частотой случаев рака печени [69]. Лишь в 1986 году в монографии Международного агентства по изучению рака (IARC) афлатоксины были однозначно определены как канцерогенные вещества первого класса опасности [70].

Данное заключение базировалось на нескольких десятках объемных исследований, проведенных по всему миру в десятилетний период, убедительно доказавших роль афлатоксинов в развитии рака печени у животных и людей. В этот же период были обнаружены канцерогенные свойства афлатоксина M1, являющегося метаболитом афлатоксина B1 [71]. В 1992 году, как было сказано ранее, афлатоксины были официально объявлены опасными канцерогенами.

Перспективы исследования микотоксинов. Вместе с изучением микотоксинов возникает интерес к практическому их применению, основанному на том, что некоторые из них могут иметь вполне полезные свойства, несмотря на токсичность.

Например, циклоспорины обладают иммунодепрессивным действием, алкалоиды спорыньи показали эффективность в исследованиях лечения мигреней [72]. Поскольку, как уже было сказано, пенициллин также является микотоксином, не исключено, что некоторые из других токсинов, продуцируемых плесневыми грибами, могут обладать выраженным противомикробным действием. Глиотоксин, метаболит микромицетов родов *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Penicillium*, имеет сильное бактериостатическое и бактерицидное действие, в некоторых случаях применяется в качестве фунгицида, поскольку имеет сильно выраженную противогрибковую активность. Также он эффективно подавляет рост палочки Коха. Цитринин высоко активен в отношении грамположительных бактерий, проявляя бактериостатическое действие, однако применение его в качестве антибиотика ограничивается нефротоксичностью.

¹²Поскольку исследование выполнялось до открытия нескольких афлатоксинов, А. Эттл использует это название в единственном числе.

Все эти потенциально полезные свойства сопряжены с токсичностью, однако, данные соединения могут быть отправной точкой в поиске производных или структурных аналогов со сниженной или устраненной токсичностью.

До сих пор остаются не раскрытыми многие аспекты действия микотоксинов, которые сами по себе являются результатом длительной эволюции плесневых грибов и их приспособления к противостоянию с окружающей средой. Не исключено, что список токсинов будет расширяться и далее, а также будут обнаружены новые механизмы их токсического воздействия на организмы.

Достаточно сложно оценить и роль уже известных микотоксинов, поскольку часто симптомы, вызываемые ими, относятся к другим заболеваниям. По оценке китайских исследователей, афлатоксины вызывают от 105 до 142 тысяч случаев рака печени во всем мире ежегодно [73]. Ранее во многих случаях этиология этого заболевания оставалась неизвестной. Согласно отчету группы по эпидемиологии болезней пищевого происхождения ВОЗ, среди всех канцерогенов, встречающихся в пищевых продуктах (диоксины, афлатоксины, цианиды, аллергены арахиса и др.), именно афлатоксины были связаны с самыми высокими значениями показателя DALY¹³ (636869 лет), вызывая рак печени [74].

Научный интерес к теме микотоксинов закономерно растет, начиная со второй половины 20 века, и связан не только с открытием темы для научного сообщества, но и с ростом качества технического обеспечения исследований. В базе данных Dimensions содержится более 176 тысяч публикаций, так или иначе касающихся тематики микотоксинов. При этом более половины из них (87404) издано с 2014 по 2023 год, а самая ранняя относится к 1933 году и описывает попытку лечения псориаза, осложненного микозами различной этиологии, введением некоего микотоксина, на что у 44 из 54 пациентов была стойкая положительная реакция [75].

В ближней и среднесрочной перспективе ожидается рост заражений микотоксинами пищевого и кормового сырья, поскольку мировая тенденция на унификацию рационов населения разных частей света приводит к сокращению видового разнообразия сельскохозяйственных растений, например, к существенному умень-

шению площадей, занятых ранее традиционными масличными культурами и клубневыми растениями (ямсом, маниоккой, бататом) [76]. Снижается также разнообразие культур в развитых странах, например, в США после пика 1960-х годов разнообразие возделываемых культур вернулось к уровню 1870-х годов [77]. Это приводит к высокой однородности заготавливаемого сырья и, как следствие, быстрому распространению микотоксинов, особенно в условиях жаркого и влажного климата многих стран Африки, Юго-Восточной Азии, Южной Америки, где создаются максимально благоприятные условия для роста плесневых грибов.

С другой стороны, несмотря на многолетние усилия по организации системы мониторинга микотоксинов в пищевых продуктах и кормах в разных странах, далеко не всегда удается отслеживать продукты с высоким содержанием токсинов. Некоторые исследования показали, что даже в развитых странах значительная часть населения потребляет продукты питания, содержащие различные микотоксины в дозах, превышающих допустимые суточные нормы потребления. Так, исследования биомаркеров микотоксинов в моче показали, что от 16 до 69 % населения Бельгии, по всей видимости, получает с пищей повышенные дозы дезоксиниваленола [78]. В сходном исследовании, проведенном в Италии, более 40 % обследованных добровольцев также получали суточные дозы DON, превышающие допустимые [79]. Это может быть объяснено ежегодными колебаниями уровней микотоксинов в сырье и пищевых продуктах, когда вследствие недостаточного контроля такие партии попадали в розничную продажу [80]. Помимо этого, в последние годы выявлено множество случаев нахождения дезоксиниваленола в хлебе и продуктах переработки зерна [81].

Токсины грибов рода Alternaria. Отдельно стоит отметить роль микотоксинов, продуцируемых грибами рода *Alternaria*, в котором более 95 видов (из более чем 250) являются факультативными паразитами свыше 4000 видов растений, включая сельскохозяйственные культуры, и продуцентами в общей сложности более 70 различных токсинов [82]. В структуре заражений зерновых грибы *Alternaria* часто занимают доминирующее положение, вызывая до 80 % всех поражений (как индивидуально, так и совместно с другими грибами) [83].

¹³DALY (The disability-adjusted life year) – показатель, разработанный при содействии ВОЗ в 1990-х годах, показывающий общее бремя болезней, выраженное в количестве лет, потерянных из-за плохого состояния здоровья или смерти исследуемой группой населения.

К настоящему времени лишь для небольшой части из них дано полное химическое описание, включая структурные формулы [84]. Отдельные токсины грибов *Alternaria* также обнаружены у некоторых грибов родов *Penicillium*, *Phoma*, *Pyricularia* и других [85].

Впервые токсический эффект метаболитов грибов *Alternaria* был показан в 1973 году – это цитотоксическое, фетотоксическое (воздействие на плод) и тератогенное действие [86]. В 2007 году было обнаружено генотоксическое действие токсинов *Alternaria* и вызываемое ими повреждение ДНК, причем токсическое действие сохранялось при крайне малых концентрациях (от 1 мкМ) [87, 88]. Кроме того, токсины оказывали влияние на репродукцию животных и их онтогенез.

Обнаружение и исследование токсинов этой группы осложняется их обычно невысокими концентрациями, в которых они присутствуют в пораженных объектах и действуют на организм животных и человека. Практически единственным способом их анализа в настоящее время остается метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, что делает работу по обнаружению этих токсинов существенно более дорогой, нежели многих других, для которых часто применим метод ИФА. Тем не менее, в последние годы отмечено начало разработок таких тест-систем и для некоторых токсинов грибов *Alternaria* [89].

Микотоксины остаются объектом пристального внимания контролирующих органов и исследователей, о чем говорит и стабильный рост числа публикаций, и расширение методик их определения в различных матрицах. Это в свою очередь позволяет выявлять всё больше случаев заражения и предотвращать отравления ими как сельскохозяйственных животных, так и людей.

Заключение. Прямое или косвенное изучение микотоксинов началось во второй половине 19 века, когда были получены первые сведения о том, что именно плесневые грибы являются источником повышенной токсической опасности для животных и человека. Тем не менее, еще в начале 20 века выдающиеся микробиологи своего времени утвер-

ждали, что нет достаточных доказательств того, что продукты питания, пораженные плесневыми грибами, вызывают заболевания¹⁴.

Только более глубокие исследования позволили убедительно доказать, что токсины, вызывающие самые разнообразные заболевания, являются метаболитами плесневых грибов.

История изучения микотоксинов естественным образом связана с сельскохозяйственной деятельностью, где их патогенные свойства проявлялись максимально ярко. Истинная природа таких поражений людей и животных длительное время оставалась не ясна, даже в тех случаях, когда прямая связь между ними и наличием в еде или кормах плесневых грибов была установлена.

Для микотоксинов характерна схема открытия, в которой установление факта токсического действия на домашних и сельскохозяйственных животных приводил к вопросам о влиянии этих токсинов на здоровье человека, а для многих токсинов это был единственный путь к их обнаружению и описанию. Это, однако, не помешало до открытия действующих веществ установить особенности развития интоксикаций и выработать многие эффективные меры их предотвращения или лечения, используемые до сих пор.

С другой стороны, открытия новых токсинов продолжают по мере роста аналитической вооруженности и развития методов анализа, способных работать с количествами обнаруживаемых веществ на уровне наногаммов и долей нанограмма на грамм пробы. Это позволяет сделать предположение, что будут обнаружены и другие токсины, которые в настоящее время не могут быть обнаружены ввиду их малых количеств и неизвестного пока еще токсического действия.

Важным направлением исследований является изучение синергетических эффектов микотоксинов, что ранее оставалось мало исследованным ввиду их сложности.

Таким образом, микотоксины – обширная и неоднородная группа вторичных метаболитов плесневых грибов (в расширенном понимании – грибов вообще) – остаются важным с практической точки зрения объектом изучения разных научных направлений.

¹⁴Утверждение содержится в работе выдающегося микробиолога, сооснователя Института пищевых технологов (IFT) и научного журнала “Food research” (ныне – Journal of Food Science) Фреда Таннера (Tanner F. W. The Microbiology of Foods. Twin City Printing, Champaign, Ill., 1932, p. 669).

References

1. Raistrick H., Smith G. Anti-bacterial substances from moulds. Part I. Citrinin, a metabolic product of *Penicillium citrinum* Thom. Chem. Ind. London. 1941;60:828-883.
2. Levinson H., Levinson A. Control of stored food pests in the ancient Orient and classical antiquity. Journal of Applied Entomology. 1998;122(1-5):137-144. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0418.1998.tb01475.x>
3. Miller J. D. Mycotoxins in Food and Feed: A Challenge for the Twenty-First Century. In: Biology of Microfungi. Part: Fungal Biology. Springer, Cham, 2016. pp. 469-493. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-29137-6_19
4. Barger G. Ergot and Ergotism: A Monograph Based on the Dohme Lectures Delivered in Johns Hopkins University, Baltimore. JAMA. 1932;98(25):2235. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1932.02730510061033>
5. Krska R., Crews C. Significance, chemistry and determination of ergot alkaloids: A review. Food Additives & Contaminants: Part A. 2008;25(6):722-731. DOI: <https://doi.org/10.1080/02652030701765756>
6. Menzies J. G., Turkington T. K. An overview of the ergot (*Claviceps purpurea*) issue in western Canada: challenges and solutions. Canadian Journal of Plant Pathology. 2015;37(1):40-51. DOI: <https://doi.org/10.1080/07060661.2014.986527>
7. Van Dongen P. W. J., de Groot A. N. J. A. History of ergot alkaloids from ergotism to ergometrine. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1995;60(2):109-116. DOI: [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(95\)02104-Z](https://doi.org/10.1016/0028-2243(95)02104-Z)
8. Paulitzky F. Pulvis ad partum aus dem Mutterkorn (Pulvis ad partum from secale). Neues Magazin für Ärzte. 1787;9:44. URL: <https://www.digitale-sammlungen.de/en/view/bsb10083831?page=50,51>
9. Lee M. R. The history of ergot of rye (*Claviceps purpurea*) I: from antiquity to 1900. The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2009;39(2):179-184. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19847980/>
10. Uraguchi K. Mycotoxic origin of cardiac beriberi. Journal of Stored Products Research. 1969;5(3):227-236. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-474X\(69\)90037-X](https://doi.org/10.1016/0022-474X(69)90037-X)
11. Seventy-third annual meeting of the British Medical Association. British Medical Journal. 1905;2(2339):1086-1116. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2322579/>
12. Rosa C. A. R., Keller K. M., Oliveira A. A., Almeida T. X., Keller L. A. M., Marassi A. C., Kruger C. D., Devesa M. V., Monteiro B. S., Nunes L. M. T., Astoreca A., Cavaglieri L. R., Direito G. M., Eifert E. C., Lima T. A. S., Modernell K. G., Nunes F. I. B., Garcia A. M., Luz M. S., Oliveira D. C. N. Production of citreoviridin by *Penicillium citreonigrum* strains associated with rice consumption and beriberi cases in the Maranhão State, Brazil. Food Additives & Contaminants: Part A. 2010;27(2):241-248. DOI: <https://doi.org/10.1080/19440040903289712>
13. Kushiro M. Historical review of researches on yellow rice and mycotoxigenic fungi adherent to rice in Japan. Mycotoxins. Japanese Association of Mycotoxicology. 2015;65(1):19-23. DOI: <https://doi.org/10.2520/myco.65.19>
14. Ciegler A., Detroy R., Lillehoj E. Patulin, Penicillic Acid, and Other Carcinogenic lactones. 2007.
15. Mansfield M. A., Jones A. D., Kuldau G. A. Contamination of fresh and ensiled maize by multiple *Penicillium* mycotoxins. Phytopathology. 2008;98(3):330-336. DOI: <https://doi.org/10.1094/PHYTO-98-3-0330>
16. Van der Merwe K. J., Steyn P., Fourie L., Scott D. E., Theron J. Ochratoxin A, a Toxic Metabolite produced by *Aspergillus ochraceus* Wilh. Nature. 1965;205(4976):1112-1113. DOI: <https://doi.org/10.1038/2051112a0>
17. Shotwell O. L., Hesseltine C. W., Goulden M. L. Ochratoxin A: Occurrence as Natural Contaminant of a Corn Sample. Applied Microbiology. 1969;17(5):765-766. DOI: <https://doi.org/10.1128/am.17.5.765-766.1969>
18. Van Walbeek W., Scott P., Harwig J., Lawrence J. *Penicillium viridicatum* Westling: a new source of ochratoxin A. Canadian Journal of Microbiology. 1969;15(11):1281-1285. DOI: <https://doi.org/10.1139/m69-232>
19. Goliński P., Grabarkiewicz-Szczesna J. The 1st detected cases of ochratoxin A residues in human blood in Poland. Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny. 1985;36(5):378-381. URL: <https://europepmc.org/article/MED/3835672>
20. Grollman A. P., Jelaković B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2007;18(11):2817-2823. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007050537>
21. Аксенов И. В., Седова И. Б., Тутельян В. А. Загрязнение продуктов детского питания охратоксином А. Вопросы Питания. 2015;84(5):76-81. Режим доступа: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/391.html?SSr=280134b2fa13ffffff27c_07e709060d1c30-249d
- Aksenov I. V., Sedova I. B., Tutelyan V. A. Contamination of baby foods with ochratoxin A. *Voprosy Pitaniya* = Problems of Nutrition. 2015;84(5):76-81. (In Russ.). URL: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/391.html?SSr=280134b2fa13ffffff27c_07e709060d1c30-249d
22. Чалый З. А., Киселева М. Г., Седова И. Б., Тутельян В. А. Микотоксины в специях, потребляемых в России. Вопросы Питания. 2023;92(2):26-34. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-2-26-34> EDN: SYRTHM
- Chalyy Z. A., Kiseleva M. G., Sedova I. B., Tutelyan V. A. Mycotoxins in spices consumed in Russia. *Voprosy Pitaniya* = Problems of Nutrition. 2023;92(2):26-34. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-2-26-34>

23. Mains E. B., Curtis P. B. Scab of small grains and feeding trouble in Indiana in 1928. *Proceedings of the Indiana Academy of Science*. 1929;39:101-110.
24. Наумов Н. А. Пьяный хлеб. Наблюдения за несколькими видами рода *Fusarium*. Труды бюро по микологии и фитопатологии ученого комитета. Петроград, 1916. 216 с.
Naumov N. A. Wheat scab. Observations on several species of the genus *Fusarium*. *Proceedings of the Bureau of Mycology and Phytopathology of the Scientific Committee*. Petrograd, 1916. 216 p.
25. Пронишева Л. Л. Фузариоз пшеницы в Азово-Черноморском крае в 1934 г. и оценка его вредности. *Защита растений*. 1935;(9):129-137.
Pronicheva L. L. *Fusarium* of wheat in the Azov-Black Sea region in 1934 and assessment of its harmfulness. *Zashchita rasteniy*. 1935;(9):129-137. (In Russ.).
26. Абрамов И. Н. Болезни сельскохозяйственных растений Дальнего Востока. Хабаровск, 1938. 292 с.
Abramov I. N. Diseases of agricultural plants of the Far East. Khabarovsk, 1938. 292 p.
27. Schroeder H., Christensen J., Christensen J., Platz-Christensen J. J. Factors affecting resistance of Wheat to scab caused by *Gibberella zeae*. *Phytopathology*. 1963;53:831-838.
URL: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19641100439>
28. Левитин М. М., Мироненко Н. В. Структура и ареалы популяций фитопатогенных грибов. *Биосфера*. 2016;8(2):216-225. Режим доступа: <http://21bs.ru/index.php/bio/article/view/245/125>
Levitin M. M., Mironenko N. V. The structures and areals of populations of phytopathogenic fungi. *Biosfera*. 2016;8(2):216-225. (In Russ.). URL: <http://21bs.ru/index.php/bio/article/view/245/125>
29. Монастырский О. А., Алябьева Н. Н., Ефременко Е. А., Кузнецова Е. В., Стрелкова Т. Г., Свирелис Л. В. Роль токсинообразующих видов грибов и микотоксинов в снижении биологической полноценности зерна злаковых культур. *Наука Кубани*. 2008;(3):40-46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23760384> EDN: TZYQZF
Monastyrskiy O. A., Alyabieva N. N., Efremenko E. A., Kuznetsova E. V., Strelkova T. G., Svirelis L. V. Role of toxin-producing fungi and mycotoxins in reducing grain crops biological value. *Nauka Kubani = Science of Kuban*. 2008;(3):40-46. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23760384>
30. Yoshizawa T. Thirty-five Years of Research on Deoxynivalenol, a Trichothecene Mycotoxin: with Special Reference to Its Discovery and Co-occurrence with Nivalenol in Japan. *Food Safety*. 2013;1(1):2013002.
DOI: <https://doi.org/10.14252/FOODSAFETYFSCJ.2013002>
31. Pullar E. M., Lerew W. M. Vulvovaginitis of Swine. *Australian Veterinary Journal*. 1937;13(1):28-31.
DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1751-0813.1937.TB01134.X>
32. Stob M., Baldwin R. S., Tuite J., Andrews F. N., Gillette K. G. Isolation of an Anabolic, Uterotrophic Compound from Corn infected with *Gibberella zeae*. *Nature*. 1962;196(4861):1318.
DOI: <https://doi.org/10.1038/1961318a0>
33. Urry W., Wehrmeister H., Hodge E., Hidy P. The structure of zearalenone. *Tetrahedron Lett*. 1966;7(27):3109-3114. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)99923-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)99923-X)
34. Szuets P., Mesterhazy A., Falkay G., Bartok T. Early telarche symptoms in children and their relations to zearalenon contamination in foodstuffs. *Cereal Research Communication*. 1997;25:429-436.
DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03543747>
35. Рубинштейн Ю. И., Лясс Л. Г. Об этиологии алиментарно-токсической алейкии (септической ангины). *Гигиена и санитария*. 1948;(7):35-40.
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ob-etologii-alimentarno-toksicheskoy-aleykii-septicheskoy-anginy>
Rubinshteyn Yu. I., Lyass L. G. On the etiology of alimentary-toxic aleukia (septic tonsillitis). *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 1948;(7):35-40. (In Russ.).
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ob-etologii-alimentarno-toksicheskoy-aleykii-septicheskoy-anginy>
36. Ляшенко И. Э., Авшистер О. Д. Участие ученых и врачей Оренбуржья в борьбе с алиментарно-токсической алейкией. *Интеллект. Инновации. Инвестиции*. 2013;(1):137-139.
Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19028840> EDN: QAKPSP
Lyashenko I. E., Avshister O. D. Scientists and doctors of orenburzhye struggling against alimentary-toxic aleukia. *Intellekt. Innovatsii. Investitsii = Intellect. Innovations. Investments*. 2013;(1):137-139. (In Russ.).
URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19028840>
37. Рубинштейн Ю. И. Новое в области изучения микотоксикозов и их профилактики. *Гигиена и санитария*. 1961;(1):86-90.
Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-v-oblasti-izucheniya-mikotoksikozov-i-ih-profilaktiki>
Rubinshteyn Yu. I. New in the field of study of mycotoxicoses and their prevention. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 1961;(1):86-90. (In Russ.).
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-v-oblasti-izucheniya-mikotoksikozov-i-ih-profilaktiki>

38. Олифсон Л. Е. Токсические вещества, выделенные из злаковых структур, перезимовавших в поле, и их химическая природа. Вестник Чкаловского отделения Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева. 1957;(7):21-35.

Olifson L. E. Toxic materials isolated from cereals overwintered in the field and their chemical nature. *Vestnik Chkalovskogo otdeleniya Vsesoyuznogo khimicheskogo obshchestva im. D. I. Mendeleeva*. 1957;(7):21-35. (In Russ.).

39. Ефремов В. В. Алиментарно-токсическая алейкия (Септическая ангина). Гигиена и санитария. 1944;(7-8):18-25.

Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/alimentarno-toksicheskaya-aleykiya-septicheskaya-angina>

Efremov V. V. Alimentary-toxic aleukia (Septic sore throat). *Gigiena i sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 1944;(7-8):18-25. (In Russ.).

URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/alimentarno-toksicheskaya-aleykiya-septicheskaya-angina>

40. Саркисов А. Х. Метод определения ядовитости перезимовавших в поле зерновых культур. Гигиена и санитария. 1944;(9):19-22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metod-opredeleniya-yadovitosti-perezimovavshih-v-pole-zernovyh-kultur>

Sarkisov A. Kh. Method for determining the toxicity of grain crops overwintered in the field. *Gigiena i sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 1944;(9):19-22. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metod-opredeleniya-yadovitosti-perezimovavshih-v-pole-zernovyh-kultur>

41. Gilgan M. W., Smalley E. B., Strong F. M. Isolation and partial characterization of a toxin from *Fusarium tricinum* on moldy corn. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1966;114(1):1-3.

DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(66\)90297-9](https://doi.org/10.1016/0003-9861(66)90297-9)

42. Bamburg J. R., Riggs N. V., Strong F. M. The structures of toxins from two strains of *Fusarium Tricinum*. *Tetrahedron*. 1968;24(8):3329-3336. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)92631-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)92631-6)

43. Butler T. Notes on a Feeding Experiment to Produce Leucoencephalitis in a Horse, with Positive Results. *The Journal of comparative medicine and veterinary archives*. 1902;23(8):498-501.

URL: <https://europepmc.org/backend/ptpmrender.fcgi?accid=PMC9336278&blobtype=pdf>

44. Biester H. E., Schwarte L. H., Reddy C. H. Further Studies on Moldy Corn Poisoning (Leucoencephalomalacia) in Horses. *Veterinary Medicine*. 1940;35:636-639.

URL: <https://eurekamag.com/research/013/386/013386626.php>

45. Schwarte L. H., Biester H. E., Murray C. A disease of horses caused by feeding moldy corn. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1937;90:76-85.

46. Wilson B. J., Maronpot R. R. Causative fungus agent of leucoencephalomalacia in equine animals. *Veterinary Record*. 1971;88(19):484-486. DOI: <https://doi.org/10.1136/vr.88.19.484>

47. Cole R., Kirksey J., Cutler H., Doupnik B., Peckham J. Toxin from *Fusarium moniliforme*: Effects on Plants and Animals. *Science*. 1973;179(4080):1324-1326. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.179.4080.1324>

48. Gelderblom W., Jaskiewicz K., Marasas W., Thiel P., Horak R., Vleggaar R., Kriek N. P. Fumonisin – novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. *Applied and Environmental Microbiology*. 1988;54(7):1806-1811. DOI: <https://doi.org/10.1128/aem.54.7.1806-1811.1988>

49. Laurent D., Lanson M., Goasdoue N., Kohler F., Pelligrin F., Platzer N. Shedy of macrofusine, a toxin isolated from maize as infested by *Fusarium moniliforme* Sheld, by the 1H and 13C NMR technique. *Analisis*. 1990;18(1):172-179. URL: <https://agris.fao.org/search/en/records/6471cb6d77fd37171a6f874a>

50. Stockmann-Juvala H., Savolainen K. A review of the toxic effects and mechanisms of action of fumonisin B1. *Human & Experimental Toxicology*. 2008;27(11):799-809. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327108099525>

51. Voss K. A., Riley R. T. Fumonisin Toxicity and Mechanism of Action: Overview and Current Perspectives. *Food Safety*. 2013;1(1):2013006. DOI: <https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.2013006>

52. Bartók T., Szécsi A., Szekeres A., Mesterházy A., Bartók M. Detection of new fumonisin mycotoxins and fumonisin-like compounds by reversed-phase high-performance liquid chromatography/electrospray ionization trap mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2006;20(16):2447-2462.

DOI: <https://doi.org/10.1002/rcm.2607>

53. Blount W. P. Turkey "X" Disease. *Journal of British Turkey Federation*. 1961;9(52):55-58.

54. Sargeant K., O'Kelly J., Carnaghan R., Allcroft R. The assay of a toxic principle in certain groundnut meals. *Veterinary Record*. 1961;73:1219-1223. URL: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19621407118>

55. Coomes T. J., Crowther P. C., Francis B. J., Stevens L. The detection and estimation of aflatoxin in groundnuts and groundnut materials. Part IV. Routine assessment of toxicity due to aflatoxin B1. *Analyst*. 1965;90(1073):492. DOI: <https://doi.org/10.1039/an9659000492>

56. Van der Zijden A. S. M., Koelensmid W. A. A., Boldingh J., Barret C., Ord W., Philp J. *Aspergillus Flavus* and Turkey X Disease: Isolation in Crystalline Form of a Toxin responsible for Turkey X Disease. *Nature*. 1962;195(4846):1060-1062. DOI: <https://doi.org/10.1038/1951060a0>

57. Holzapfel C. W. The isolation and structure of cyclopiazonic acid, a toxic metabolite of penicillium cyclopium westling. *Tetrahedron*. 1968;24(5):2101-2119. DOI: [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(68\)88113-X](https://doi.org/10.1016/0040-4020(68)88113-X)

58. Harington J. S., McGlashan N., Bradshaw E., Geddes E., Purves L. A spatial and temporal analysis of four cancers in African gold miners from Southern Africa. *British Journal of Cancer*. 1975;31(6):665-678. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.1975.114>
59. Oettle A. G. Cancer in Africa, Especially in Regions South of the Sahara. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1964;33(3):383-439. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/33.3.383>
60. Stein H., Isaacson C. Cirrhosis of the Liver in Childhood: its Relationship to Protein Malnutrition (Kwashiorkor). *Medical Proceedings*. Johannesburg. 1960;6(1):7-13. URL: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19602901406>
61. Denoix P. Le cancer chez le noir en Afrique française. Ministère de la santé publique, 1957. 179 p. URL: <https://books.google.ru/books?id=NBA0AQAAIAAJ>
62. Higginson J., Keeley K. J. Liver disease in the South African Bantu: a review of liver biopsies from 262 Bantu patients. *Gastroenterology*. 1960;38(3):332-342. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(60\)80135-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(60)80135-7)
63. Serck-Hanssen A. Aflatoxin-Induced Fatal Hepatitis? *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1970;20(6):729-731. DOI: <https://doi.org/10.1080/00039896.1970.10665651>
64. Peers F. G., Linsell C. A. Dietary aflatoxins and liver cancer – a population based study in Kenya. *British Journal of Cancer*. 1973;27(6):473-484. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.1973.60>
65. Shank R. C. Gordon J., Wogan G., Nondasuta A., Subhamani B. Dietary aflatoxins and human liver cancer. III. Field survey of rural Thai families for ingested aflatoxins. *Food and Cosmetics Toxicology*. 1972;10(1):71-84. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-6264\(72\)80048-8](https://doi.org/10.1016/S0015-6264(72)80048-8)
66. Linsell C. A., Peers F. G. Aflatoxin and liver cell cancer. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1977;71(6):471-473. DOI: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(77\)90136-5](https://doi.org/10.1016/0035-9203(77)90136-5)
67. Prince A. M., Leblanc L., Krohn K., Masseyeff R., Alpert M. E. S. H. antigen and chronic liver disease. *The Lancet*. 1970;296(7675):717-718. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)91981-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)91981-1)
68. Prince A. M., Szmunn W., Michon J., Demaille J., Diebolt G., Linhard J., Quenum C., Sankale M. A case/control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B infection in Senegal. *International Journal of Cancer*. 1975;16(3):376-383. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910160304>
69. Bruce R. D. Risk assessment for aflatoxin: II. Implications of human epidemiology data. *Risk Analysis*. 1990;10(4):561-569. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.1990.tb00539.x>
70. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, volumes 1 to 42. IARC Monographs Evaluation of the Carcinogenic Risks Humans. 1987;(7):83-87. URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-Supplements/Overall-Evaluations-Of-Carcinogenicity-An-Updating-Of-Iarc-Monographs-Volumes-1%E2%80%9342-1987>
71. Hsieh D. P., Cullen J. M., Ruebner B. H. Comparative hepatocarcinogenicity of aflatoxins B1 and M1 in the rat. *Food and Chemical Toxicology*. 1984;22(12):1027-1028. DOI: [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(84\)90160-1](https://doi.org/10.1016/0278-6915(84)90160-1)
72. Etzel R. A. Mycotoxins. *JAMA*. 2002;287(4):425-427. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.287.4.425>
73. Liu Y., Chang Ch.-Ch. H., Marsh G., Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2012;48(14):2125-2136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.009>
74. Gibb H., Devleeschauwer B., Bolger P., Wu F., Ezendam J., Cliff J., Zeilmaker M., Verger P., Pitt J., Baines J., Adergoke G., Afshari R., Liu Ya., Bokkers B., van Loveren H., Mengelers M., Brandon E., Havelaar A. H., Bellinger D. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of four foodborne chemical toxins, 2010: a data synthesis. *F1000Research*. 2015;4:1393. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.7340.1>
75. Berlin. *JAMA*. 1933;100(7):510-511. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1933.02740070048024>
76. Khoury C., Bjorkman A., Dempewolf H., Ramirez-Villegas J., Guarino L., Jarvis A., Riesenbergh L. H., Struik P. C. Increasing homogeneity in global food supplies and the implications for food security. *PNAS*. 2014;111(11):4001-4006. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1313490111>
77. Hijmans R. J., Choe H., Perlman J. Spatiotemporal Patterns of Field Crop Diversity in the United States, 1870-2012. *Agricultural & Environmental Letters*. 2016;1(1):160022. DOI: <https://doi.org/10.2134/acl2016.05.0022>
78. Heyndrickx E., Sioen I., Huybrechts B., Callebaut A., De Henauw S., De Saeger S. Human biomonitoring of multiple mycotoxins in the Belgian population: Results of the BIOMYCO study. *Environment International*. 2015;84:82-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.011>
79. Solfrizzo M., Gambacorta L., Visconti A. Assessment of multi-mycotoxin exposure in southern Italy by urinary multi-biomarker determination. *Toxins*. 2014;6(2):523-538. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins6020523>
80. Gratz S. W., Richardson A., Duncan G., Holtrop G. Annual variation of dietary deoxynivalenol exposure during years of different Fusarium prevalence: a pilot biomonitoring study. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2014;31(9):1579-1585. DOI: <https://doi.org/10.1080/19440049.2014.937772>

81. Berthiller F., Maragos C. M., Dall'Asta C. Introduction to Masked Mycotoxins. In book: Masked Mycotoxins in Food. 2015;1-13.
82. Thomma B. P. H. J. Alternaria spp.: from general saprophyte to specific parasite. Molecular Plant Pathology. 2003;4(4):225-236. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1364-3703.2003.00173.x>
83. Монастырский О. А., Кузнецова Е. В., Свирелис Л. В., Стрелкова Т. Г., Ефременко Е. А., Алябьева Н. Н. Влияние токсинообразующих видов грибов и микотоксинов на физиологические свойства зерна высокопродуктивных сортов пшеницы. Наука Кубани. 2007;(3):27-32.
Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23822605> EDN: UBIBKJ
- Monastyrskiy O. A., Kuznetsova E. V., Svirelis L. V., Strelkova T. G., Efremenko E. A., Alyab'eva N. N. The influence of toxinogenic fungi and micotoxins on the grain of highly-productive wheat varieties. *Nauka Kubani* = Science of Kuban. 2007;(3):27-32. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23822605>
84. Barkai-Golan R. Alternaria Mycotoxins. In book: Mycotoxins in Fruits and Vegetables. 2008. pp. 185-203. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374126-4.00008-5>
85. Bräse S., Encinas A., Keck J., Nising C. F. Chemistry and biology of mycotoxins and related fungal metabolites. Chemical Reviews. 2009;109(9):3903-3990. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr050001f>
86. Pero R., Posner H., Blois M., Harvan D., Spalding J. Toxicity of metabolites produced by the «Alternaria». Environmental Health Perspectives. 1973;4:87-94. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.730487>
87. Pfeiffer E., Eschbach S., Metzler M. Alternaria toxins: DNA strand-breaking activity in mammalian cells in vitro. Mycotoxin Research. 2007;23(3): 152-157. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02951512>
88. Fehr M., Pahlke G., Fritz J., Christensen M., Boege F., Altemöller M., Podlech J., Marko D. Alternariol acts as a topoisomerase poison, preferentially affecting the II α isoform. Molecular Nutrition Food Research. 2009;53(4):441-451. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700379>
89. Chen A., Mao X., Sun Q., Wie Z., Li J., You Y., Zhao J., Ziang G., Wu Y., Wang L., Li Ya. Alternaria Mycotoxins: An overview of toxicity, metabolism, and analysis in food. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2021;69(28):7817-7830. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c03007>

Сведения об авторе

✉ Артамонов Иван Владимирович, научный сотрудник лаборатории биоэкономики и устойчивого развития, ФГБУН «Вологодский научный центр Российской академии наук», ул. Горького, д. 56-а, г. Вологда, Вологодская обл., Российская Федерация, 160014, e-mail: common@volnc.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6387-4886>, e-mail: iv.artamonov@outlook.com

Information about the author

✉ Ivan V. Artamonov, researcher, the Laboratory of Bioeconomics and Sustainable Development, Vologda Research Center of Russian Academy of Sciences, Gorky st., Vologda region, Russian Federation, 160014, e-mail: common@volnc.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6387-4886>, e-mail: iv.artamonov@outlook.com

✉ – Для контактов / Corresponding author