

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ВСЕРОССИЙСКИЙ ИНСТИТУТ НАУЧНОЙ И ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ
(ВИНИТИ)

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Обзорная информация

Выпуск № 5

Издается с 1991 г.

Москва 2016

Выходит 6 раз в год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – академик РАН *Ю.М. Арский*

Члены редколлегии:

С.А. Бурцев, к.ф.-м.н. *Н.Н. Гришин*,
д.ф.-м.н. *В.Ф. Крапивин*, к.э.н. *А.Н. Лаверов*, *В.Н. Лопатин*,
к.т.н. *И.П. Потапов* (зам.главного редактора),
Г.С. Чукаева (ученый секретарь), к.т.н. *А.Г. Юдин*

Наш адрес: 125190, Россия, Москва, ул. Усневича, 20
Всероссийский институт научной и технической информации
Отдел научной информации по глобальным проблемам
Телефон 8 (499) 152-55-00.
E-mail: ipotapov37@mail.ru

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

ФИКОТОКСИНЫ МОРСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

К.т.н., доцент И.Н. Ким, к.т.н., доцент А.А. Кушнирук
(ФГОУ ВПО Дальрыбвтуз)

В последние годы наблюдается повышенное внимание зарубежных исследователей к токсинам, продуцируемым некоторыми водорослями в периоды их массового цветения, называемого «красными приливами», а также отдельными морскими организмами. Опасность данных веществ заключается в том, что они передаются по пищевым цепям и в итоге аккумулируются в тканях моллюсков и некоторых видов рыб, употребление которых человеком может явиться причиной тяжёлых токсикозов, иногда со смертельным исходом.

Несмотря на сезонность загрязнения гидробионтов различными токсинами морского происхождения и территориальное ограничение их «жизненного» пространства, данная проблема на сегодняшний день стала международной и имеет отчётливую тенденцию нарастающего характера с вовлечением всё большего числа стран, что обусловлено интенсификацией экспортно-импортными операциями с морепродуктами.

Применительно к Российской Федерации следует отметить, что случаи отравления токсинами, продуцируемыми отдельными гидробионтами, крайне редки и поэтому практически не описаны в отечественной литературе. Однако, учитывая интернациональный характер отравления людей данными веществами, следует обратить пристальное внимание общественности на возможные негативные последствия при употреблении некоторых импортных морепродуктов, особенно из экзотических стран, на территории которых вполне возможна нелегальная переработка гидробионтов, выловленных в периоды «красных приливов». Это обстоятельство послужило причиной нашей попытки обобщить имеющуюся по данной проблеме зарубежную литературу и заполнить существующий пробел.

Содержание

Введение

Характеристика токсинов морского происхождения

2. Токсины паралитического действия

2.1. Сакситоксины

2.2. Тетродотоксин

3. Токсины диарейного действия

3.1. Окадаевая кислота

3.2. Азаспировая кислота

4. Токсины амнезийного действия

5. Токсины нейротропного действия
 - 5.1. Бrevetоксины
 - 5.2. Сигуатоксины
 - 5.3. Майтотоксины
 6. Токсины, не обладающие преимущественным действием
 - 6.1. Йессотоксины
 - 6.2. Пектенотоксины
 7. Предупреждение отравления токсинами
- Заключение
Литература

ВВЕДЕНИЕ

Одной из насущных проблем современного мирового сообщества является дефицит пищевых ресурсов, в связи с чем, постоянно расширяется поиск новых источников пищевых веществ с одновременным изучением их органолептических свойств и пищевой ценности, а также определением степени их опасности для здоровья человека [1, 2, 3, 11, 18, 19].

Среди широкого спектра пищевых продуктов следует особо отметить водные биологические ресурсы – гидробионты, уровень потребления которых в последние десятилетия имеет постоянную тенденцию к росту, что первую очередь обусловлено их пищевой и биологической ценностью, а также уникальными органолептическими свойствами. При этом гидробионты относятся к наиболее скоропортящимся продуктам, и любые изменения при их хранении сразу отражаются на нативных свойствах и, особенно, на уровне безопасности [1, 2, 3, 32]. Удельный вес сырья и продуктов из гидробионтов, не соответствующих действующим на территории Российской Федерации санитарно-гигиеническим показателям, является одним из самых высоких среди пищевых изделий и в 1,7-2,0 раза превышает показатели безопасности мяса и мясopодуKтов, 2,0-2,5 раза – птицы и яиц и почти в 1,5 раза выше средних показателей по всей пищевой промышленности [2, 3, 18].

Следует констатировать, что из-за постоянно повышающегося антропогенного воздействия человека на объекты внешней среды, последнее время наблюдается устойчивое увеличение содержания в гидробионтах различных загрязнителей, к которым следует отнести токсичные металлы, радиоизотопы, пестициды, их метаболиты и продукты дeгpадации, нитриты, нитраты и нитрозосоединения, полициKлические ароматические углеводороды и другие различные соединения [2, 18]. Кроме указанного выше перечня соединений, важное значение при определённых условиях, особенно при нарушениях технологических режимов переработки и хранения, приобретают природные загрязнители биологического происхождения, а именно бактерии и бактериальные токсины, микроскопические грибы и продуцируемые ими микотоксины, различные паразиты и вирусы [1, 2, 3, 11, 18, 19, 81, 166, 203].

Помимо наличия основных загрязнителей в гидробионтах с конца XX века повышенное внимание зарубежных исследователей стали привлекать токсины, продуцируемые различными водорослями и некоторыми морскими организмами. При этом особое внимание уделяется динофеллатам, продуцирующим фикотоксины и вызывающим вредоносное цветение водорослей. Подобные явления, называемые «красными приливами», неоднократно фиксировались в самых различных регионах Мирового океана, в частности, в прибрежных водах Великобритании, Ирландии, Канады,

США, Новой Зеландии, Южной Америки [32, 76, 81, 91, 97, 115, 122, 146, 172, 190, 195, 199, 201-203].

Известно, что морские микроскопические водоросли являются важным звеном в пищевой цепи гидробионтов и включены в цепь питания человека. Поскольку гидробионты способны аккумулировать фикотоксины, то в каждом последующем пищевом звене их концентрация возрастает, как правило, на порядок.

Безусловно, массовое развитие водорослей в целом благоприятно сказывается на продуктивности морских экосистем, включая рыболовство и аквакультуру, но наличие отдельных микроскопических водорослей в морских и опреснённых водоёмах сопровождается массовой гибелью рыбы и загрязнением морепродуктов токсинами, употребление которых человеком в пищу может явиться и, обычно, является причиной алиментарных отравлений. Например, в мире ежегодно только официально регистрируется около 150 тыс. случаев отравлений, вызывающих паралитическое, нейротоксическое, диарейное и другие виды заболеваний. В этой связи в настоящее время во всём мире действуют жёсткие требования и правила по ограничению микробиологических и химических факторов риска, вызывающих заболевания пищевого происхождения. Это особенно актуально для сырья морского происхождения, а также получаемой из него продукции, поскольку в ряде морских промысловых объектах в определённые периоды содержание опасных для человека токсинов значительно превышает безопасные уровни [1, 18, 32, 51, 65, 81, 91, 97, 99, 100, 102, 105, 115, 118, 148, 151, 158, 177, 180, 189, 193, 201-203].

Применительно к РФ следует констатировать, что в последние годы у нас принят ряд законодательных и нормативно-правовых актов, направленных на усиление государственного надзора за производством и реализацией пищевых продуктов, в том числе и из гидробионтов. Это обусловлено расширением сырьевой базы промысла, а также импортом широкого перечня морепродуктов, в том числе из экзотических стран с несформированной рыночной экономикой. На территории данных стран вполне возможна нелегальная переработка гидробионтов, выловленных в периоды массового размножения фитопланктона.

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИНОВ МОРСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Известно, что некоторые заболевания человека связаны с воздействием на его организм токсичных соединений [14, 18]. Такие заболевания, как паралитическое отравление моллюсками и ракообразными, сипугатера и недавно выявленные синдромы – нейротоксическое и диарейное отравление гидробионтами, вызваны токсичными динофлагеллятами. Морские микроскопические водоросли – фитопланктон – являются важным звеном в пищевой цепи гидробионтов, которые, в свою очередь, включены в цепь питания человека [32, 81, 91, 115, 122, 201-203].

В океане обитает 3400-4100 видов морских водорослей, из которых порядка 300 (7 %) способны образовывать массовые скопления, и только 2 % видов являются токсичными, поскольку продуцируют фикотоксины и вызывают вредоносное цветение водорослей, называемое «красными приливами». При благоприятных условиях размножение микроскопических водорослей может происходить на огромных территориях. При этом в зависимости от преобладающих видов микрофитов и их концентрации вода может окра-

плаваться в жёлтый, синий, красный и другие цвета с высоким уровнем содержания токсичных веществ. Это часто вызывает массовую гибель морских организмов и птиц, а также представляет реальную угрозу здоровью и жизни человека. Подобные явления неоднократно отмечались в самых различных регионах Мирового океана, в частности, в прибрежных водах Англии, Ирландии, Канады, США, Новой Зеландии, Южной Америки и других регионах [1, 18, 32, 76, 81, 91, 97, 115, 117, 122, 146, 172, 190, 195, 199, 201-203].

Помимо «красных приливов», токсичными могут быть сине-зелёные водоросли (цианобиты), цветение которых характеризуется внезапным, быстрым делением клеток. Среди групп водорослей, обладающих токсичными свойствами, прежде всего, выделяются динофитовые (перидинии, флагеллаты) (75 %), затем следуют диатомовые, рафидофитовые и сине-зелёные виды водорослей (табл. 1).

Таблица 1

Основные виды токсичных микроскопических водорослей

Группа водорослей	Токсичные виды водорослей
Диатомовые	<i>Pseudo-nitzschia delicatissima</i> , <i>P. multiseriata</i> , <i>P. multistriata</i> , <i>P. pungens</i> , <i>P. pseudodelicatissima</i> , <i>Chaetoceros concavicornis</i>
Динофлагеллаты	<i>Alexandrium tamarense</i> , <i>A. pseudogonuaulax</i> , <i>A. ostenfeldii</i> , <i>A. acatenella</i> , <i>A. catenella</i> , <i>A. excavata</i> , <i>A. ostenfeldii</i> , <i>Amphidinium klebsii</i> , <i>Exuviaella marie-lebouzjii</i> , <i>Gambierdiscus toxicus</i> , <i>Karenia (=Gymnodinium) brevis</i> , <i>G. breve</i> , <i>Gymnodinium agilis</i> , <i>G. venificum</i> , <i>G. mikimotoi</i> , <i>Gonyaulax monilata</i> , <i>G. tamarensis</i> , <i>G. catenella</i> , <i>Dinophysis acuminata</i> , <i>D. acuta</i> , <i>D. fortii</i> , <i>D. norvegica</i> , <i>D. rotundata</i> , <i>D. tripos</i> , <i>K. mikimotoi</i> , <i>Karlodinium venificum</i> , <i>Prorocentrum minimum</i>
Рафидофитовые	<i>Chattonella globosa</i> , <i>C. marina</i> , <i>Fibrocapsa japonica</i> , <i>Heterosigma akashiwo</i>
Сине-зелёные	<i>Microcystis aeruginosa</i> , <i>Anabaena spp.</i>

В открытом океане условия, способствующие цветению водорослей, практически отсутствуют, главным образом, из-за ограниченного содержания биогенов (Fe, P) и высокой турбулентности, обусловленной частыми ветровыми перемещениями воды, препятствующими массовому накоплению биомассы водорослей [81, 91, 115, 202].

В прибрежных зонах цветение водорослей может быть сезонным и эпизодическим. Существует ряд естественных и антропогенных факторов, благоприятствующих спорадическим вспышкам развития водорослей. Естественные факторы: *физические* – горизонтальная неоднородность водной массы, вертикальная стратификация, высокая солнечная радиация, оптимальная температура воды, ветры, течения, приливы, опреснение; *химические* – отсутствие или сокращение потребления зоопланктоном и рыбами; *биотические* – способность многих видов водорослей образовывать покоящиеся споры, которые, после определённого периода времени, активизируются при оптимизации условий.

Безусловно, жизнедеятельность человека усугубляет проблему вредоносного цветения водорослей. Объективной причиной глобального распространения вредоносного цветения водорослей, в частности «красных приливов», является рост населения Земли и связанное с ним постоянное

расширение использования природных ресурсов, приводящих в частности к загрязнению морей. Массовое развитие водорослей или цветения в целом благоприятно сказывается на продуктивности морских экосистем, но иногда наличие определенных микроскопических водорослей приводит к массовой гибели рыбы и загрязнению морепродуктов токсинами.

В конечном итоге, токсины водорослей воздействуют на человека по трофической цепи: *водоросли > моллюски, ракообразные, мирные травоядные рыбы > хищные рыбы > человек*. Поскольку гидробионты могут аккумулировать фикотоксины, то в каждом последующем пищевом звене концентрация данных веществ значительно увеличивается. Это предопределяет повышенную токсичность крупных и хищных рыб. Часто водоросли продуцируют 1-2 основных токсина и несколько их аналогов, близких к ним по химической структуре. Поэтому клиника интоксикаций, вызываемых фикотоксинами, чрезвычайно вариабельна и имеет много общего с заболеваниями, причиной которых являются ядовитые рыбы. Данное обстоятельство затрудняет постановку дифференцированных диагнозов вспышек отравлений [18, 32, 51, 65, 91, 97, 99, 100, 102, 105, 115, 148, 151, 158, 180, 189, 201-203].

Среди представителей фитопланктона присутствуют организмы-продуценты токсинов всех основных типов: рода *Alexandrium* – токсины паралитического действия; рода *Dinophysis* и *Prorocentrum* – диарейного действия; рода *Pseudo-nitzschia* – амнезийных токсинов; рода *Karenia* – нейротоксинов и др. (табл. 1).

Оценка риска морских токсинов включает четыре этапа.

1. Идентификация опасности, заключающаяся в установлении агента, вызывающего нарушение здоровья. Зачастую первые данные о токсичности состава или смеси получают в результате эпидемиологических исследований.

2. Характеристика опасности, включающая качественную и/или количественную оценку неблагоприятного воздействия на здоровье, связанного с происхождением веществ – различных агентов (химическое или микробиологическое). Этот этап включает в себя установление подробной токсикокинетики (поглощение, распределение, метаболизм и выделение токсичного агента), механизма токсичного действия, токсичной дозы, а также установления органов, подвергающихся острой или хронической токсичности, тератогенности, канцерогенности и т.д.

3. Оценка воздействия, заключающаяся в установлении продукта с отравляющим потенциалом, при этом определяется действующая и недействующая концентрации токсичных агентов, а также анализируются их содержание из различных пищевых объектов.

4. Характеристика риска, включающая количественные или полуколичественные оценки, где необходимо учесть возможность неблагоприятного воздействия на здоровье людей, связанных с действием токсичных агентов. Характеристика риска основана на анализе предшествующих трёх этапов в процедуре оценки риска [11, 14, 32, 81, 91, 115, 202].

Во многих странах существуют агентства международных и региональных организаций, реализующие программы мониторинга токсичного планктона, содержание токсинов в морепродуктах; развита система оповещения населения при возникающей опасности отравлений; регулируется промысел моллюсков временными запретами на вылов при определенных показателях их токсичности и численности вредоносных видов микроводорослей. Под эгидой ЮНЕСКО проводится широкомасштабная работа по исследованию «вредоносного цветения» от внедрения методов (Manual on harmful...1995) до финансирования научных программ и освещения данной программы в

специализированных периодических печатных изданиях («Global Ecology and Oceanography of Harmful Algal Blooms», «Harmful Algae News» и др.)

В России, к сожалению, нет контролирующих государственных служб, проводящих мониторинг вредоносного «цветения» микроводорослей и определение содержания их токсинов в морских организмах [13, 16]

В 2004 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения оценили риск и рекомендовали объективные методы анализа и контроля морских биотоксинов. Морские токсины были классифицированы и разделены на группы согласно их химической структуре: токсины азаспировой кислоты, бреветоксины, циклические амины, домоевая кислота, окадаевая кислота, пектенотоксины, сакситоксины и йессотоксины.

В настоящее время установлено, что морские токсины вызывают те или иные симптомы отравления, по которым они подразделяются на паралитическое, диарейное, амнезийное и нейротропное действия. Кроме того, некоторые группы морских токсинов были обнаружены в моллюсках, однако токсичность идентифицированных веществ (йессотоксины, пектенотоксины и группа циклических аминов) для человека в настоящее время полностью не изучена [14, 32, 51, 65, 81, 91, 97, 99, 100, 102, 105, 115, 117, 118, 148, 151, 158, 177, 180, 189, 201-203].

2. ТОКСИНЫ ПАРАЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Фикотоксины паралитического действия являются одними из сильнейших нервно-паралитических ядов, известных человеку. Свое название они получили по синдрому вызываемого ими отравления. Паралитическое отравление гидробионтами связано с потреблением содержащихся в них сакситоксинов и тетродотоксинов. Несмотря на абсолютное отличие химической структуры, механизм действия и токсические эффекты этих морских токсинов аналогичны. Токсины группы сакситоксина продуцируются микроскопическими водорослями различных родов, в то время как тетродотоксины характерны для некоторых видов рыб, брюхоногих и головоногих моллюсков, а также отдельных земноводных [1, 76, 81, 115, 138, 149, 202, 203].

2.1. Сакситоксины

Избирательными потребителями динофлагеллят вида *Alexandrium tamarense*, продуцирующих в большом количестве сакситоксины, являются двусторчатые моллюски, которые накапливают токсины этой группы в результате фильтрации большого количества воды. Первым из веществ данной группы описан сакситоксин, получивший свое название по моллюску *Saxidomus giganteus*, в котором он был обнаружен в большом количестве. Потребление человеком моллюсков загрязнённых данными веществами, вызывает серьезные пищевые отравления и приводит к паралитическим заболеваниям.

Аккумуляция токсинов паралитического действия в моллюсках является серьёзной проблемой безопасности при промышленном вылове и их употреблении. В тех регионах, где обнаруживается массовое цветение динофлагеллят, регулярно тестируется токсичность двусторчатых моллюсков. В случае, если токсичность моллюсков превышает установленный безопасный уровень, их продажа запрещается с целью избежать массовых пищевых отравлений. Начиная с 80-х гг. XX столетия постоянно осуществляется мо-

ниторинг токсичности моллюсков, что позволило накопить обширный информационный массив данных, позволяющий предотвратить серьёзные массовые отравления в некоторых районах и провести исследования причин возникновения интенсивного цветения динофлагеллят [74, 76, 115, 117, 122, 124, 149, 163].

В результате было установлено, что токсичность двустворчатых моллюсков не связана с накоплением динофлагеллят в толще воды во время их массового цветения, так как в период наиболее высокой плотности фитопланктона концентрация токсичных веществ в моллюсках не достигает их максимально возможного уровня. Увеличение токсичности моллюсков и достижение максимального уровня происходят после того, как массовое цветение фитопланктона прекращается и их концентрация в толще воды снижается до минимума. Максимальная концентрация токсичности фитопланктона в воде достигается через неделю, после установления наибольшего уровня токсичности у двустворчатых моллюсков. Этот факт труднообъясним, если учесть, что токсины динофлагеллят переносятся в ткани моллюсков по пищевой цепи [74, 76, 122, 195].

Физико-химические свойства

Соединения. Паралитическое отравление моллюсками связано с потреблением соединений группы сакситоксина, в состав которой входят около 20 аналогов, обладающих способностью к взаимопревращению в метаболических реакциях [74, 76, 94, 143, 165, 195]. Традиционно токсины паралитического действия разделены на три главные группы:

- карбамоил- или карбаматтоксины (сакситоксин, неосакситоксин и гониатоксин);
- сульфокарбамоил- или сульфаматтоксин (гониатоксины 5 и 6; фракции C1, C2, C3, C4);
- декарбамоилтоксины (декарбамоилсакситоксин, декарбамоилнеосакситоксин и декарбамоилгониатоксин).

Группу сакситоксинов представляют токсины паралитического действия. Карбаматтоксины наиболее токсичны, негативное воздействие декарбамоилтоксина несколько слабее, а уровень токсичности сульфокарбамоилтоксина на порядок ниже [32, 149, 195].

Токсины паралитического действия представляют собой группу структурно подобных химических соединений, являющихся производными тетрагидропурина. Наиболее часто встречающиеся производные сакситоксинов из динофлагеллят и моллюсков следующие:

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 1) сакситоксин; | 10) гониатоксин-5 (B2); |
| 2) неосакситоксин; | 11) декарбамоил гониатоксин-1; |
| 3) декарбамоил сакситоксин; | 12) декарбамоил гониатоксин-2; |
| 4) декарбамоил неосакситоксин; | 13) декарбамоил гониатоксин-3; |
| 5) гониатоксин-1; | 14) декарбамоил гониатоксин-4 |
| 6) гониатоксин-2; | 15) C1; |
| 7) гониатоксин-3; | 16) C2; |
| 8) гониатоксин-4; | 17) C3; |
| 9) гониатоксин-5 (B1); | 18) C4. |

Данные вещества растворимы в воде, термостойки, их стабильность сильно изменяется в зависимости от pH среды и структуры. Так, в щелочном pH даже при комнатной температуре все соединения этой группы бы-

стро разрушаются. В кислой среде токсины более устойчивы, однако степень этой устойчивости определяется их структурой. Сакситоксин чрезвычайно устойчив и может сохранять свою активность в течение десятилетий. Однако, С11-О-сульфат – токсин типа гониатоксина гораздо менее устойчив к воздействию высоких температур даже при более щелочном pH. Токсины, принадлежащие к N1-H группе, типа гониатоксин-2, -3 и сакситоксин, являются более устойчивыми по сравнению с изомерами N1-OH – токсинами типа гониатоксин-1, -4 и неосакситоксин. Токсины карбомиал-N-сульфат, такие, как В и С изомеры, легко гидролизуются в результате обработки минеральными кислотами с образованием дисульфидных производных токсинов [74, 76, 117, 124, 195].

Продуценты токсинов и их распространение. Токсины паралитического действия синтезируются некоторыми морскими микроводорослями динофлагеллатами (*Alexandrium spp.*, *Gymnodinium catenatum* и *Pyrodinium bahamense*), относящимися к группе динофитовых водорослей. Кроме того, установлено, что токсины этой группы синтезируются некоторыми видами цианобактерий *Cylindrospermopsis rubiborskii*, *Lyngbya wollei*, *Anabaena circinalis*, *Aphanizomenon flos-aquae*. Имеются данные о синтезе токсинов этой группы красными морскими водорослями (*Rhodophyta*) *Yania spp.*, а также некоторыми зубактериями, выделенными от токсичных динофлагеллат [63, 64, 88, 90].

Случаи цветения продуцентов токсинов паралитического действия за последние 40 лет регистрируются все чаще. К территориям, подверженным массовым цветениям токсичных микроводорослей, присоединяются новые регионы, в которых ранее не наблюдалось их массового размножения.

С 1980 г. проводятся фундаментальные и прикладные исследования по проблеме вредоносного цветения водорослей. В результате этих исследований в дальневосточных морях России было обнаружено 25 видов потенциально токсических микроводорослей, часть из них вызывает цветение воды в Беринговом море, в зал. Петра Великого Японского моря и у берегов о-ва Сахалин [5, 6, 13, 16, 20, 22, 89, 140, 141]. Особое внимание было уделено изучению продуцентов нейротоксинов, в частности динофлагеллат рода *Alexandrium* и диатомей рода *Pseudo-nitzschia*. В конце 1980-х годов в Беринговом море и у побережья Камчатки были обнаружены 3 вида рода *Alexandrium* [4]. Дальнейшие исследования показали, что *Alexandrium* широко распространен у российского Тихоокеанского побережья и представлен 7 видами, 5 из которых оказались новыми для морей России [5, 21]. Вид *Alexandrium tamarense* наиболее широко распространен в дальневосточных морях России и является основным компонентом токсических красных приливов, неоднократно наблюдавшихся у побережья Камчатки в конце 1980 – начале 1990-х годов [6].

Таким образом, водоросли, образующие токсины паралитического действия и некоторые другие нейротоксины, имеют большой ареал обитания и представляют серьезную опасность для здоровья людей. Кроме того, данные вещества в настоящее время существенно влияют на экономику предприятий, занимающихся промышленным промыслом моллюсков, во многих странах, том числе из США, Канады, Европы и Чили [81, 115].

Метаболизм и токсическое действие

Преобразование токсинов: Химическое преобразование. Важнейшими параметрами, определяющими оптимальный рост динофлагеллат и продукцию ими токсинов (на примере *Alexandrium minutum*), являются: температура

(25 °C), pH (7,5), соленость воды (15 нг/л), содержание фосфатов (0,002%), нитратов (0,01%), ионов меди (5,0 мкг/л); ионов железа (270 мкг/л), а также наличие свободных гуминовых кислот. При этих условиях в клетках микроводорослей обнаруживали гониатоксины 1-4, причём количественно доминировали гониатоксин-1 и гониатоксин-4, а при повышении солености воды – гониатоксин-2 и гониатоксин-3 [82]. Содержание фосфатов в воде влияет также на взаимопревращение токсинов паралитического действия в клетках и тем самым – на формирование токсического профиля микроводорослей. Так, на примере водорослей *Alexandrium fundyense* установлено, что при ограничении количества фосфатов значительно увеличивается содержание гониатоксин-2, гониатоксин-3 и C1, C2, в то время как уровень скситоксина, неосакситоксина, гониатоксин-1 и гониатоксин-4 остается неизменным [176].

Установлено, что умеренная кислотная обработка соединений группы карбамоил-N-сульфат способствует существенному повышению их токсичности. Токсины группы карбамоил-N-сульфат типа В и С легко гидролизуются при обработке разбавленными минеральными кислотами, в результате чего образуются дисульфидные изомеры в виде сакситоксина, неосакситоксина, гониатоксин-1, -2, -3 и -4. Соединения группы карбамоил-N-сульфат легко преобразуются в декарбамоилтоксины при их нагревании в условиях нейтрального значения pH. При этом преобразование сакситоксина в декарбамоилсакситоксин требует длительного нагревания в 7,5 Н растворе соляной кислоты. В случае, если водный раствор изолированного стереоизомера содержит преимущественно левую форму, то через некоторое время при комнатной температуре происходит преобразование в другую стереоформу изомера. В итоге достигается равновесие между α - и β -изомерами с молярным соотношением 3:1. Повышение pH и температуры раствора ускоряет процесс эпитеризации, а при кипячении раствора в условиях нейтральной pH процесс полностью завершается за 5 мин [40, 138, 160, 163, 166].

Накопление и преобразование токсинов в моллюсках. Чаще всего накопление токсина в гидробионтах регистрируется во время «красных приливов», когда вода у берегов окрашивается в кроваво-красный цвет вследствие вредоносного цветения водорослей, при этом в воде резко увеличивается количество токсичных микроводорослей, в том числе динофлагеллят (от 10^4 и более клеток на 1 л). Моллюски, имеющие промысловое значение (мидии, устрицы, гребешки, другие съедобные моллюски), питание которых осуществляется путем фильтрации воды, способны аккумулировать токсины до уровней, летальных для человека. Кроме того, накопление токсина происходит вне «красных приливов» и связано с потреблением моллюсками чист динофлагеллят, находящихся на дне моря [9, 108].

Мидии обычно первыми начинают поглощать токсичный планктон, появляющийся в прибрежных водах, в связи с чем, их называют «сигнальными» организмами для мониторинга. Уровень аккумуляции токсинов в организме моллюска варьирует в зависимости от видовой принадлежности животного. Токсины накапливаются в железах пищеварительной системы моллюсков (88-100%), сифоне (0-10%) и других органах (0-8%) [104]. Экспериментальным путем установлено, что при концентрации токсичных микроводорослей (на примере *Alexandrium minutum*) 100 клеток/мл в течение 10 дней содержание токсинов в мидиях (*Mytilus edulis*) превышает уровень, безопасный для человека [94]. В опыте, проведенном на тихоокеанских мидиях (*Crassostrea gigas*) при поглощении ими токсичных динофлагеллят

A. minutum Halim (120 клеток/мл) при температуре 16 °С, содержание токсинов достигло 150-300 мкг/100 г в течение 8-15 дней [95].

Структура токсинов, аккумулированных двусторчатыми моллюсками, совпадает со структурой токсинов, содержащихся в динофлагеллятах. Однако структура токсинов паралитического действия, аккумулированных моллюсками, изменяется после цветения микроводорослей. Это позволяет предположить, что процесс преобразования токсинов, т.е. процесс биоконверсии, происходит в организме самого моллюска [74, 77, 122, 153, 163].

Снижение количества токсических микроводорослей в воде приводит к постепенному очищению организма моллюска от накопившихся токсинов. При этом происходит взаимопревращение различных форм токсинов группы паралитического действия, в том числе изменяется соотношение гониатоксин-3 и гониатоксин-2 в сторону увеличения процентного содержания последнего. В процессе деконтаминации выделяют 2 фазы: фаза быстрого снижения уровня токсина и следующая за ней фаза медленного снижения. Во 2-ю фазу увеличивается количество гониатоксин-2, скорость элиминации которого является наименьшей и процесс очищения замедляется [92, 93].

Время, в течение которого организм моллюска очищается от токсина, варьирует от нескольких недель (для мидий) до 1 года и более (для гребешков и некоторых разновидностей моллюсков). В исследованиях, проведённых на устрицах (*Crassostrea gigas*), было показано, что хотя уровень токсинов в моллюсках к концу периода контаминации значительно варьировал, время детоксикации во всех случаях составляло 3-4 дня. При этом содержание токсинов уменьшалось до безопасного уровня или ниже. Данное явление объясняется значительными индивидуальными различиями в обменных процессах моллюсков. Была выявлена прямая зависимость между скоростью деконтаминации и концентрацией не токсичных микроводорослей в воде. При исследовании процессов деконтаминации установлено, что видовая принадлежность поглощаемых моллюсками микроводорослей (*Isochrysis galbana*, *Tetraselmis suecica*, *Thalassiosira weissflogii*, *Skeletonema costatum*) не оказывает влияния на скорость данного процесса [94, 95].

Японские исследователи на примере моллюска *Patinopecten magellanicus* первыми установили факт преобразования ими токсинов паралитического действия. В результате биоконверсии происходит преобразование неосакситоксина, гониатоксина-2 и -3 в сакситоксин. Ими было сделано предположение, что в моллюске присутствуют ферменты, которые и осуществляют процесс трансформации токсинов, а также доказано преобразование токсина С ферментом. Кроме того, экспериментально установлен факт гидролиза N-сульфокарбамоилтоксина С до изомера декарбамоил гониатоксина-1, -2, -3 и -4 на примере двух видов зарывающихся двусторчатых моллюсков *Macra chinensis* и *Peronidia venulosa*, а также в других видах моллюсков. Однако сам фермент, вовлеченный в преобразование изомеров гониатоксина в сакситоксин, не был найден в моллюске, несмотря на установление факта такого преобразования [138, 153, 163, 166].

Существует предположение о возможной роли некоторых бактерий в трансформации токсинов паралитического действия и удалении их из тела моллюска. При этом различные виды бактерий обладают разной способностью утилизировать и трансформировать токсины этой группы [85].

Была исследована способность четырёх видов двусторчатых моллюсков и асцидии накапливать токсины паралитического действия, полученные ими в результате фильтрации воды с заданным количеством микроводорос-

лей *A. tamarense*. Показано, что токсичность гидробрионтов увеличивается только в период питания гидробрионтов динофлагеллятами и снижается при уменьшении концентрации этих микроводорослей в воде. Однако у разных видов гидробрионтов суммарные уровни накопления токсинов в тканях различаются, что связано с физиологическими особенностями организмов.

Установлено, что эскалоп аккумулирует токсины, содержащиеся в динофлагеллятах, на протяжении всего периода потребления. Однако одновременно с процессом накопления токсинов осуществляется их выведение из организма моллюска.

Количество аккумулированных моллюском токсинов не соответствовало их концентрации в воде. При этом, на ранних стадиях эксперимента уровень содержания токсинов в тканях эскалопа превышал их концентрацию в питательной среде. На более поздних стадиях эксперимента, когда происходило снижение концентрации токсинов динофлагеллят в питательной среде, содержание токсинов в тканях моллюсков было значительно ниже, чем в питательной среде. Таким образом, часть токсинов, аккумулированных моллюском в процессе эксперимента, преобразуется в промежуточную форму, однако на завершающей стадии баланс между содержанием токсинов в моллюске и питательной среде восстанавливается. Следовательно, можно констатировать, что токсины, попадая в организм моллюска, вовлекаются в его метаболизм и подвергаются биотрансформации [81, 117, 124, 155, 163].

Промежуточный продукт конъюгации. Как упоминалось ранее, гониатоксин, аккумулированный моллюском из воды, постепенно преобразуется в сакситоксин. Процесс преобразования происходит очень медленно, поскольку не является ферментативным процессом. С другой стороны, была обнаружена способность некоторых бактерий трансформировать гониатоксин в сакситоксин, так как факторы, осуществляющие такую трансформацию, достаточно широко распространены в экосистеме. Однако данная преобразующая активность бактерий не всегда реализуется, что указывает на нестабильность этого процесса [122, 138, 153, 163, 166].

Глютацион – $C_{10}H_{17}O_6N_3S$ – биологический восстановитель, практически всегда обнаруживаемый в организмах, преобразует гониатоксин-1, -2 и -3 в сакситоксин. Бактерии обладают ферментативной активностью, разрушающей глютацион за счёт мембранной дегидрогеназы. Бактериальные культуры при добавлении ингибитора фермента глютациона дегидрогеназы преобразуют гониатоксины в сакситоксины, т.е. существует преобразующая активность глютациона относительно токсинов.

Аналогичная активность установлена для другого тиола (тиоспирта) – типа 2-меркаптан. В течение реакции преобразования токсинов формируются промежуточные продукты трансформации в виде конъюгатов токсинов и тиолов. В результате инкубации при температуре 70 °C и нейтральном значении pH реакционной смеси, содержащей гониатоксин-1, -4 и тиол, большая часть гониатоксина-1 и -4 преобразуется в течение 2 ч. При этом увеличивается содержание неосакситоксина на 15-35 % относительно начального количества гониатоксина-1 и -4, т.е. более 50 % токсинов не обнаруживается в реакционной смеси. После кипячения смеси в течение 5 мин в 1 М растворе 2-меркаптана практически 100 % изначального количества гониатоксина-1 и -4 были восстановлены до неосакситоксина, что указывает на образование промежуточных продуктов трансформации – конъюгатов токсинов и 2-меркаптана [138, 153].

Результаты тонкослойной хроматографии подтвердили, что конъюгаты состоят из неосакситоксина и тиола, в котором атом углерода неосакситоксина в положении C11 связан сульфидным атомом с молекулой тиола ковалентной связью [122, 160, 166].

До недавнего времени не было известно о разрушении сульфатного эфира тиола посредством реакции восстановления. Поэтому преобразование гониатоксина в сакситоксин через промежуточный продукт – конъюгат – является весьма уникальной реакцией. Конъюгат не формируется при кислых условиях среды.

Следует отметить, что характерная кето-группа диоловой структуры в положении C12 в составе соединения весьма важна для процесса преобразования токсинов. Когда равновесную смесь α - и β -*O*-сульфотоксина инкубируют с тиолом, то α -*O*-сульфотоксин гораздо быстрее по сравнению с β -*O*-сульфотоксином вступает в процесс формирования конъюгата, что говорит о высокой реакционной способности изомера α -*O*-сульфотоксина [155, 160, 163].

Обработка конъюгата избытком тиоспирта сопровождается формированием дисульфидов и сакситоксина или неосакситоксина, что указывает на двухстадийность процесса преобразования гониатоксинов в сакситоксины. На первой стадии атом серы тиола атакует электрофильный атом углерода в положении C12 гониатоксина с образованием тиополукетона и устойчивой формы тиозфирного конъюгата. Эта внутримолекулярная реакция, в которой гониатоксин легко взаимодействует с тиолом в условиях разбавленного раствора спирта и при низкой температуре. Вторая стадия – межмолекулярное взаимодействие конъюгата и тиола. При этом межмолекулярное взаимодействие является более энергоёмким процессом, чем реакция первой стадии, поэтому для краткосрочного завершения второй стадии требуется избыток тиола в условиях нагревания реакционной смеси. Преобразование может происходить и при низкой концентрации тиоспирта в реакционной смеси в условиях комнатной температуры, однако из-за невысокой скорости протекания реакции сакситоксин образуется только в следовых количествах. Избыток тиола и значительное повышение температуры реакции во второй стадии за короткий промежуток времени способствуют практически 100 %-ному восстановлению конъюгата до конечного продукта реакции – сакситоксина.

Преобразование токсинов паралитического действия с тиоловыми производными, особенно биологическим восстановителем глутатионом, достаточно часто идентифицирующимся в различных организмах, является важным процессом в метаболизме токсинов этой группы, которые накапливаются или продуцируются живыми организмами. Взаимодействие токсинов и глутатиона является одним из важных механизмов биоконверсии гониатоксинов в сакситоксин двусторчатыми моллюсками [117, 153, 160].

Накопление токсинов другими гидробионтами. Брюхоногие моллюски также способны накапливать токсины паралитического действия. В желудке загрязнённых моллюсков, обитающих на коралловых рифах, были обнаружены красные морские водоросли *Yania spp.*, которые и явились источником токсинов. Кроме того, плотоядные брюхоногие моллюски (например, *Babylonia areolata*) могут получать токсины, питаясь моллюсками, содержащими паралитические токсины. В организме брюхоногого моллюска «морское ушко» (*Halotis tuberculata*), не являющегося плотоядным, также были обнаружены токсины этой группы, однако их источник пока не определен [9, 43, 131].

Обитающие в коралловых рифах крабы способны накапливать токсины, питаясь красными водорослями (*Yania spp.*). В образцах крабов, собранных в северном Тайване в 1993 г., уровень токсинов паралитического действия составил 3809 мышинных единиц (МЕ) на 1 экземпляр. В опытах установлено, что лобстеры также способны аккумулировать токсины, питаясь загрязненными моллюсками. При этом токсины были обнаружены только в органах пищеварительной системы лобстеров [9, 186].

Во время «красных приливов» наблюдается массовая гибель рыб-планктофагов и морских птиц, питающихся этими видами рыб, вследствие воздействия паралитических токсинов. Зафиксированные уровни токсинов в атлантической сельди составляли 2180 мкг/кг в пищеварительном тракте и 590 мкг /кг - в мышечной ткани. Следы токсинов этой группы были обнаружены также во внутренних органах кеты (*Oncorhynchus keta*) [9, 159].

Токсины могут накапливаться пресноводными моллюсками в присутствии в воде цианобактерий (например, мидиями видов *Alathyrina condola* и *Anodonta cygnea*. Зафиксирован факт гибели овец, употреблявших при водопое непроточную воду, в которой содержалось значительное количество цианобактерий *Anabaena circinalis*. Проведенные исследования показали, что причиной смерти животных стали токсины паралитического действия, синтезируемые цианобактериями [133, 134, 144].

Метаболизм токсинов в моллюсках. Механизм загрязнения двусторчатых моллюсков токсинами паралитического действия в результате массового размножения динофлагеллят не может быть объяснен только поступлением по пищевой цепи. Например, в результате скармливания экспериментальных животных мясом загрязнённого эскалопа *P. yessoensis*, было установлено, что токсины, аккумулированные моллюсками из воды, вовлекаются в метаболизм и в конечном итоге преобразуются в различные производные, мониторинг которых несколько затруднен и связан с недостаточным знанием метаболизма [76, 138].

Гониатоксин вступает во взаимодействие с глутатионом и формирует конъюгаты. Такая реакция происходит с различными тиолами в зависимости от физиологического состояния. Возможно, гониатоксины связываются с белками с помощью остатков цистеина. Для обнаружения токсинов, связанных с биологическими веществами, было разработано антитело, обладающее определённым сродством к сакситоксину. Полученное антитело имело одинаковое сродство ко всем компонентам токсинов паралитического действия. В результате исследований установлено, что часть токсинов, попавших в пищеварительную железу моллюска, связываются с ее тканями [153].

Для подтверждения факта связывания токсинов с белками, встроенными в мембрану пищеварительной железы моллюска, экстракт мембран обрабатывали протеазами для разрушения белковых молекул мембран и установления факта высвобождения предположительно связанных токсинов. В результате эксперимента установлено, что увеличение содержания токсинов в образце мембран пищеварительной железы моллюска, обработанного протеазами, происходит из-за разрушения конъюгатов – мембранный белок и токсин. При этом увеличение продолжительности протеолиза способствовало постепенному увеличению количества токсинов в исследуемом растворе. Структура токсинов, освобождённых ферментативной обработкой из комплекса – мембранный белок и токсин, аналогична структуре свободных токсинов, выделенных из пищеварительной железы, где доминирующими являются гониатоксин-1 и -4. Таким образом, часть токсинов, аккумулиро-

ванных в пищеварительной железе моллюска, связывается мембранными белками [122].

Двустворчатые моллюски накапливают токсины паралитического действия при фильтрации воды, содержащей токсичные динофлагеллаты вида *A. tamarense*, которые затем постепенно выводятся из организма. При этом уровень токсинов, сорбированных тканями моллюсков, не коррелируется с количеством профильтрованных токсинов динофлагеллат.

Необходимо отметить, что суммарная токсичность двустворчатых моллюсков часто увеличивается при снижении токсичности воды, связанной с цветением токсичных микроводорослей. Часть токсинов паралитического действия, аккумулированных двустворчатыми моллюсками, связываются с его биологическими структурами, в частности, мембранными белками, и освобождаются только после разрушения этих комплексов или мембранных белков [74, 117, 138, 166].

Метаболизм токсинов в организме теплокровных животных и человека. Признаки отравления токсинами рассматриваемой группы наступают достаточно быстро. Сакситоксины стремительно всасываются в пищеварительном тракте и распространяются током крови к различным тканям [32, 81, 203].

Данных о метаболизме сакситоксинов в организме человека недостаточно. Однако было установлено, что сульфаматтоксин гораздо менее токсичен, по сравнению с карбаматтоксином и весьма эффективно преобразуется в условиях *in vitro* при нагревании и низком pH в карбамат. Для выяснения причин преобразования токсинов этой группы в человеческом желудке были проведены исследования, подтвердившие, что преобразование сульфаматтоксина в сакситоксин в искусственном желудочном соке при температуре 37 °C и pH 1,1 и 2,2 за 5 ч составило всего 9 %. Кислотный гидролиз в течение 4 ч фракций C1, C2 сульфаматтоксинов при pH 1,6 и 2,2 составил только 5,5 % и 1,5 % соответственно. Таким образом, гидролиз сульфокарбамоилов в желудочно-кишечном тракте человека незначителен, поэтому не может оказывать существенного влияния на детоксикацию препаратов в организме [32, 74, 138, 153].

Отсутствие трансформации токсинов в организме животных было установлено авторами и ранее, которые исследовали *in vitro* метаболизм гониатоксина -2, -3 и C1, C2 с использованием печеночных ферментов мышей и крыс [79]. При инкубации токсинов с клетками печени, содержащими ферменты метаболизма ксенобиотиков 1-й и 2-й фазы и соответствующие кофакторы, трансформации токсина не отмечалось. Вместе с тем, при исследовании погибших в результате отравления токсинов паралитического действия рыбаков было проведено качественное и количественное определение токсинов в содержимом желудка, биологических жидкостях и тканях. В содержимом желудка были определены сакситоксин и гониатоксины-1, -2, -3, -4, -5, они же составляли основное количество паралитических токсинов и в других биологических образцах. Неосакситоксина в содержимом желудка обнаружено не было. В моче и желчи основными представителями токсинов были неосакситоксин, гониатоксин – 1 и -4 (аналоги сакситоксина, имеющие N1-гидроксильную группу). Кроме того, в печени, почках и легких был выявлен гидролиз карбамоильной группы сакситоксина с формированием декарбамоилсакситоксина. Таким образом, было установлено, что токсины паралитического действия могут подвергаться метаболической трансформации в организме человека и выводиться с мочой и фекалиями, подобно другим ксенобиотикам [66].

Механизм токсичного действия. Механизм токсичного действия сакситоксинов обусловлен образованием обратимого комплекса электровозбудимых натриевых каналов мембран и полного блокирования пассивного потока ионов натрия внутрь клетки. При этом все токсины этой группы блокируют пассивный транспорт ионов тех же самых рецепторов, однако сродство различных сакситоксинов и рецепторов значительно отличается [77, 115, 122, 149].

Токсины паралитического действия включают три основные структурные группы: сакситоксины, тетрадотоксины и μ -конотоксины. Эти токсины связываются с участком рецептора градиентных мембранных натриевых каналов, расположенных в белковой поре, блокируют поток ионов натрия в легковозбудимых клетках, тем самым препятствуют нервной и мышечной возбудимости, вызывая паралич.

В основе электрического возбуждения клеток при передаче раздражения во всех позвоночных и многих беспозвоночных животных лежит градиентный поток ионов натрия в клетках, осуществляемый через специфические натриевые каналы, чем обеспечивается клеточное функционирование и жизнеспособность. Однако до сих пор окончательно не выяснено, каким образом поток ионов натрия достигает конечной сигнальной точки, обеспечивая токсинам паралитического действия блокирующий эффект. То же самое относится к другой конечной точке – клеточной жизнеспособности, изменениям во внутриклеточной флюоресценции, перемещению радиоактивных меток, химическому связыванию органическими сенсорами или признакам антител [39, 40, 70, 77].

Характеристика опасности. Контроль за потенциально смертельными токсинами рассматриваемого класса ведётся уже на протяжении 65 лет, в основном методом биотестирования на мышах. Методы биотестирования достаточно эффективны в качестве регулирующего инструмента при исследовании промысловых моллюсков и установлении уровня их безопасности, несмотря на низкую чувствительность используемых методов, широкий диапазон полученных результатов, высокую изменчивость и увеличивающуюся этическую обеспокоенность относительно использования животных в эксперименте.

В последнее время возникла необходимость в разработке других методов обнаружения фикотоксинов, поскольку общественные организации, занимающиеся проведением здравоохранительных мероприятий, установлением оценок риска, безопасных уровней, специальных методик обнаружения, тщательно контролируют данные исследования. Эти организации поднимают вопросы, обсуждаемые в Европейской комиссии и Ассоциации Codex Alimentarius. В результате, стали разрабатываться новые аналитические и функциональные подходы к исследованию фикотоксинов, в частности, методы *in vitro* в качестве альтернативы биотестированию при исследовании токсинов паралитического действия [77, 81, 122, 202, 203].

Токсикологическая характеристика. Эффективность негативного воздействия токсинов этой группы, которая оценивается с помощью биотестирования на мышах, неодинакова. В табл. 2 приведены данные о токсичности сакситоксина и его производных. Токсичность выражена в «мышинных единицах», отнесённых к 1 мкмоль токсина.

Из табл. 2 видно, что сакситоксин обладает наиболее высоким уровнем токсичности (2483 МЕ/мкмоль) по сравнению с другими соединениями. Токсичность изомеров N1-H и N1-OH групп различна, аналогичные различия установлены для гониатоксина-2 и -3. Эффективность влияния ток-

синов группы карбамоил-N-сульфат типа В и С значительно ниже несмотря на то, что токсичность таких дисульфидных изомеров, как сакситоксин, неосакситоксин, гониатоксин-1, -2, -3 и -4 достаточно высока [40, 138, 160, 163, 166].

Установлено, что различные формы сакситоксина проявляют неодинаковую способность блокировать ток натриевых ионов в каналах. В аксонах гигантского кальмара сакситоксин и его некоторые аналоги образуют следующий ряд: сакситоксин > гониатоксин 3 > В1 > С2 > гониатоксин 2 >> С1 [58].

В настоящее время установлена LD_{50} для сакситоксина (табл. 3) при его пероральном введении животными разных видов.

Таблица 2

Относительная токсичность сакситоксина и его производных

№ п/п	Наименование токсина	Относительная токсичность, МЕ/млмоль*
1	Сакситоксин	2483
2	Неосакситоксин	2295
3	Декарбамоил сакситоксин	1274
4	Гониатоксин 1	2468
5	Гониатоксин 2	892
6	Гониатоксин 3	1584
7	Гониатоксин 4	1803
8	Гониатоксин 5	160
9	Декарбамоил гониатоксин 2	1617
10	Декарбамоил гониатоксин 3	1872
11	С1	15
12	С2	239
13	С3	33
14	С4	143

Примечание: * - «мышинная единица» – устанавливает дозу токсина при употреблении которой мышь массой 20 г погибает в течение 15 мин.

Таблица 3

Летальная доза (LD_{50}) для сакситоксина у разных видов животных [108]

№ п/п	Вид животного	LD_{50} , мкг токсина/кг
1	Мышь	260-263
2	Крыса	192-212
3	Обезьяна	277-800
4	Кошка	254-280
5	Кролик	181-200
6	Собака	180-200
7	Морская свинка	128-135

В опытах на крысах разных возрастных групп выявлена неодинаковая чувствительность половозрелых и новорожденных особей к действию токсина паралитического действия. Так, LD_{50} у взрослых особей (60-70 дней) составляет в среднем 531 мкг токсина/кг, что более, чем в 8 раз превышает LD_{50} для новорожденных животных (64 мкг токсина/кг). Кроме того, по-

стоянное поступление небольшого количества токсинов в организм крыс снижает их чувствительность к паралитическим токсинам. В результате эксперимента установлено, что LD_{50} для животных, в течение двух недель получавших небольшую дозу токсинов, почти на 50 % выше, чем для остальных животных [9, 108].

Клиническая картина острого отравления. В достаточных количествах рассматриваемые токсины могут вызывать смерть из-за паралича дыхания, который известен как паралитическое отравление моллюсками. Данные вещества токсичны даже при следовых количествах и представляют серьёзную угрозу для здоровья человека. Интоксикация человека токсинами паралитического действия может быть связана с употреблением моллюсков, загрязнённых сакситоксинами. Бrevetоксины и синуатооксины также блокируют проницаемость мембран для ионов, но связываются с другими участками рецепторов мембранных ионных каналов.

Симптомы можно классифицировать по степени отравления:

1) *признаки легкого отравления:* ощущение покалывания или онемение губ, языка, дёсен, постепенно распространяющееся на лицо и шею, колющие ощущения в кончиках пальцев рук и ног, головные боли, головокружение, тошнота и рвота;

2) *признаки средней степени тяжести:* спутанная речь, колющие ощущения, распространяющиеся от пальцев на руки и ноги, неподвижность и отсутствие координации движения частей тела, общая слабость, чувство легкости и плаванья, небольшое затруднение дыхания, учащение пульса (тахикардия) и в качестве последнего признака — боль в пояснице;

3) *признаки тяжелого отравления:* мышечный паралич, нарастающая дыхательная недостаточность, ощущение удушья, возможен летальный исход при отсутствии искусственного дыхания. При благоприятном течении процесса симптомы наблюдаются около 3-х дней, хотя мышечная слабость может сохраняться неделями [9].

Первые признаки отравления появляются в течение 5-30 мин, а дальнейшее развитие негативного воздействия происходит в период 4-6 ч. Угроза летального исхода из-за паралича дыхания возможна в течение 2-12 ч с момента отравления.

Содержание токсинов, способных стать причиной отравления, имеет широкий диапазон, что обусловлено с выбором метода исследования, способом подготовки образца для анализа и самим объектом исследования (сырьё или пищевой продукт после кулинарной обработки). Для возможности сопоставления полученных результатов количество токсинов необходимо переводить в мкг сакситоксин.2НС1-эквивалент. В случае биотестирования на мышцах обычно используется «мышинная единица», которая соответствует 0,18-0,20 мкг сакситоксин.2НС1-эквивалент.

С учетом вышесказанного следует отметить, что признаки умеренного отравления токсинами паралитического действия могут быть вызваны потреблением 2-30 мкг сакситоксин.2НС1-эквивалент на кг массы тела, а более серьезные симптомы фиксируются при увеличении содержания указанных соединений в организме [32, 74, 77, 81, 122, 160, 203].

Самой низкой концентрацией, оказывающей неблагоприятное воздействие, для токсинов паралитического действия принято считать 2 мкг сакситоксин.2НС1-экв./ кг массы тела. При этом установлен запас прочности 3 и острая рекомендуемая доза для группы сакситоксинов — 0,7 мкг сакситоксин.2НС1-экв./ кг массы тела [32, 115, 122].

Антидота для токсинов паралитического действия в настоящее время не существует. В то же время установлена способность анти-сакситоксина кроличьей сыворотки снижать токсическое действие сакситоксина. *In vitro* данная сыворотка уменьшает связывание сакситоксина с натриевыми каналами мембран клеток головного мозга крыс. *In vivo* сыворотка также нейтрализует действие токсина: при внутрибрюшинном введении её мышам животные выжили после подкожной инъекции сакситоксина в количестве 16,7 мкг/кг (LD₅₀, подкожно), сделанной через 1 ч после отравления [52].

Случаи отравления людей. Ежегодно происходит около 2000 случаев отравления людей токсинами паралитического действия, причём около 15% всех зарегистрированных случаев заканчиваются летальным исходом [191].

Основными продуктами, употребление которых приводит к интоксикации, являются двусторчатые моллюски, особенно мидиии съедобные моллюски. В литературе описаны также случаи отравления, связанные с употреблением в пищу крабов. Установлено, что тепловая обработка не приводит к полной деконтаминации продукта. Паралитические токсины в количестве 120180 мкг способны вызвать отравление средней тяжести, а в дозе 400 - 1060 мкг - привести к летальному исходу. В России случаи отравления вареными мидиями неоднократно отмечались на Камчатке [17, 96, 164].

Безопасный уровень токсинов в пищевых продуктах. Содержание токсинов в моллюсках и других организмах является важнейшим показателем их безопасности. Безопасный уровень токсинов паралитического действия в тканях моллюсков был установлен FDA (Food and Drug Administration) и составил 80 мкг в 100 г продукта [112].

Допустимые уровни концентраций токсинов установлены и в России при экспорте моллюсков. Данные уровни регламентируются следующими документами: «Техническим регламентом таможенного Союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» и «СанПин 2.3.4.050-96 Производство и реализация рыбной продукции. Санитарные правила и нормы». В соответствии с перечисленными документами содержание сакситоксина в моллюсках не должно превышать 800 мкг/кг. Такая же норма принята в странах Евросоюза и в США. Однако в США она применяется также к пресноводной и морской рыбе, ракообразным и другим водным животным за исключением птиц и млекопитающих [24].

2.2. Тетродотоксин

Известно, что токсины продуцируются в основном микроскопическими водорослями различных родов, однако существуют природные токсины морского происхождения, не связанные с микроводорослями. Эта группа соединений характерна для некоторых видов рыб, брюхоногих и головоногих моллюсков, а также определенных земноводных. Основным токсином этой группы является тетродотоксин.

Впервые о лечебном применении икры ядовитого кузовка, являющегося источником повышенного содержания тетродотоксина, упоминается в 2838-2698 гг. до н.э. В то время, икра кузовка рекомендовалась как надежное средство для предупреждения и лечения различных судорожных состояний. Однако и тогда уже отмечалось, что лечебное действие используемой икры зависит от дозы и употребление большего, чем предписано, количества может привести к смерти. Тетродотоксин, содержащийся в ядовитых рыбах, находил применение в народной медицине на протяжении тысячелетий [1, 32, 81, 117, 202].

Физико-химические свойства

Соединения. Тетродотоксин — это аминокперекисное соединение киназолина, относящееся к гуанидиновой группе с молекулярной массой 319,3 Да, неустойчив при pH выше 8,5 и ниже 3, термостабилен [1, 81, 117]. Соединение обладает широким спектром физиологического действия, в том числе снижает артериальное давление, изменяет биопотенциалы, оказывает эффективное обезболивающее действие, регулирует поток ионов натрия в клеточной мембране и т.д.

Распространение. Гидробионты, содержащие данный вид токсина типичны для регионов Индийского и Тихого океанов (особенно для Японии), а также Атлантического океана, Мексиканского и Калифорнийского заливов. Этот токсин был выделен в качестве основного ядовитого вещества из состава яда осьминогов, обитавших у побережья Южной Австралии [81, 115, 202].

Метаболизм и токсическое действие

Содержание токсинов в гидробионтах. Тетродотоксин содержится в тканях и органах иглобрюхих рыб, в частности рыбы фугу *Takifugu rubripes*, в тканях синекольчатого осьминога *Napalochlaena maculosa*, брюхоногих моллюсков *Niotha clathrata*, а также коже и икре калифорнийских видов тритона *Taricha torosa*, *T. rivularis*, *T. granulosa* и сухопутных лягушек *Atelopus spp.* Данное вещество распределяется практически во всех тканях и органах гидробионтов. Наибольшим содержанием тетродотоксина отличаются половые клетки и печень морских животных, а минимальное содержание характерно для крови и мышечной ткани (табл. 4).

Данные, указывающие на присутствие тетродотоксина в водорослях и микроорганизмах, отсутствуют [81, 91, 115, 202].

Механизм токсичного действия. Механизм действия и токсические эффекты тетродотоксина аналогичны действию сакситоксина, несмотря на принципиальное отличие их химических структур. Тетродотоксин является блокаторм натриевых каналов, в результате чего оказывает сильное анестезирующее действие.

Механизм молекулярной токсикологии натриевых каналов является хорошо изученной областью биофизики ионных каналов. Важным открытием последних лет следует считать установление новых генов и изоформ натриевого канала, вовлечённых в физиологическую функцию перемещения по болевому рецептору и обеспечивающих совершенно необычную адаптационную эволюцию [70].

Учёные исследовали генетическую основу защиты от тетродотоксинов в организме некоторых гидробионтов, сравнивая натриевые каналы двух видов иглобрюхих (*Takifugu rubripes* — фугу и *Tetraodon nigroviridis*) и рыбы-зебры. Было установлено, что все три вида рыб содержат двойные копии каналов, при этом некоторые копии обеспечиваются структурами, которые удерживают тетродотоксин снаружи канала.

Содержание тетрадотоксина в тканях гидробионтов

Вид гидробионта	Содержание, мкг/г					
	яйцеклетки	печень	кожа	кишечник	мышечная ткань	кровь
<i>Spheroides niphobes</i>	400	1000	40	400	4	1
<i>S. albobumbeus</i>	200	1000	20	40	4	-
<i>S. pardalis</i>	200	100	100	40	1	1
<i>S. vermicularis</i>	100	200	100	40	4	-
<i>S. porphyreus</i>	400	200	20	40	1	-
<i>S. oscellatus</i>	1000	40	20	40	< 0,2	-
<i>S. basilewskianus</i>	100	40	4	40	< 0,2	-
<i>S. chrysops</i>	40	40	20	4	< 0,2	< 0,2
<i>S. pseudomimus</i>	100	10	4	2	< 0,2	-
<i>S. rubripes</i>	100	100	1	2	< 0,2	< 0,2
<i>S. xanthopterus</i>	100	40	1	4	< 0,2	-
<i>S. stictonotus</i>	20	< 0,2	2	1	< 0,2	-
<i>Canthigaster rivulatus</i>	< 2	2	40	4	< 0,2	-
<i>Taichia torosa</i>	25	< 0,1	25	0,1	2	1

Неароматические аминокислотные остатки (аспарагин – в *Takifugu* и цистеин – в *Tetraodon*) в белковой структуре домена I определённой области мембранного канала обеспечивают такое сопротивление проникновению тетродотоксина. Возможно, причиной данного эффекта является генетическая мутация, которая обеспечивает замену аминокислот глутаминовой кислоты до аспарагина в белковой структуре домена II в определённой области натриевого канала иглобрюха *Tetraodon*, аналогично тому, как и сакситоксин и тетродокситоксин удерживаются в натриевых каналах двустворчатых моллюсков. Таким образом, кроме отпугивания от хищников, механизм тетродотоксинового сопротивления предоставляет возможность этим гидробионтам избирательно питаться организмами, содержащими тетродотоксин.

Однако существует точка зрения, что связывание сакситоксина для различных целей осуществляется обычными градиентными мембранными натриевыми каналами. При этом установлено высокое сродство сакситоксинов к кальциевым и калиевым каналам. В крови иглобрюхих рыб были обнаружены нейронный синтез окиси азота и ферменты, относящиеся к обмену сакситоксинов, а также два вида транспортных белков, осуществляющих движение молекул по каналу. Эти данные необходимо учесть при объяснении других токсикологических эффектов действия данной группы токсинов [39, 40, 70].

Характеристика опасности. В Японии, где иглобрюхие рыбы, в частности фугу, считаются деликатесом, отравление токсинами этой группы представляет серьёзную проблему.

Токсикологическая характеристика. Смертельная доза при отравлении человека составляет 0,7–1,0 мг, LD_{50} – 8 мг/кг веса.

Клиническая картина острого отравления. Симптомы интоксикации тетродотоксином у человека появляются, как правило, через 10–45 мин после его попадания в организм с пищей, но этот период может увеличиться до 3 ч и более. Симптомы отравления проявляются в онемении губ и языка, которое может распространиться на всё тело, головных болях, тошноте, рвоте, поносе и болях в эпигастральной области. Затем поражается дыхательная система, что выражается в одышке, учащенном дыхании, позже наступают цианоз и понижение артериального давления, конвульсии, может наблюдаться аритмия. Смерть наступает от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии в течение 6–24 ч от начала интоксикации [81, 203].

Таким образом, течение заболевания в результате отравления тетродотоксином тяжёлое, а уровень смертности очень высок. И хотя такие интоксикации регистрируются довольно редко, потенциальная опасность для здоровья человека чрезвычайно велика.

Случаи отравления людей. Случаи отравления тетродотоксином типичны для регионов Индийского и Тихого океанов (особенно для Японии), однако фиксировались отравления иглобрюхими рыбами, выловленными в Атлантическом океане, Мексиканском и Калифорнийских заливах. Начиная с 60-х гг. прошлого столетия в Японии ежегодно официально регистрируется до 50–100 случаев отравления фугу, смертность в результате таких отравлений составляет 60–70 % всех пищевых отравлений. Органы здравоохранения Японии пытаются решить данную проблему посредством выдачи лицензии лицам, владеющим методами удаления из рыбы наиболее токсичных частей (печени, гонад) в процессе её приготовления [81, 91].

Безопасный уровень токсинов в пищевых продуктах. Содержание фикотоксинов данной группы в гидробионтах в настоящее время не регламентируется [24].

3. ТОКСИНЫ ДИАРЕЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Диарейное отравление возникает в результате интоксикации, обусловленной употреблением загрязнённых гидробионтов, которые аккумулируют токсины в процессе питания микроводорослями. Первые сообщения о массовом отравлении людей при употреблении моллюсков, загрязнённых токсинами группы окадаевой кислоты, были зафиксированы в Нидерландах в 60-х гг. XX столетия. В конце 70-х гг. того же века подобные вспышки были зарегистрированы в Японии, а в настоящее время эта проблема стала актуальной во многих странах мира [81, 201-203].

Доминирующими признаками отравления являются диарея, тошнота, рвота и брюшная боль, поэтому синдром имеет название «диарейное отравление моллюсками». Токсины диарейного действия – это окадаевая и азаспировая кислоты [158, 201]. Были установлены продуценты этой группы соединений, которые принадлежат к родам *Dinophysis* и *Prorocentrum* морских микроскопических водорослей – динофлагеллят (см. табл. 1).

3.1. Окадаевая кислота

Основным токсином группы является окадаевая кислота, которая первоначально была выделена из губки *Halichondria okadai*, давшей название этому соединению. Известно несколько аналогов, в частности, динофизистоксин-1, -2 и их эстерифицированные производные, которые относятся к группе токсинов окадаевой кислоты. Йессотоксины и пектенотоксины ранее ошибочно причислялись к группе токсинов диарейного действия. Однако затем, согласно рекомендациям экспертов Всемирной организацией здравоохранения, они были исключены из указанной группы.

Соединения группы окадаевой кислоты описаны как «свободные» и обозначены как неэфирные или «эстерифицированные». Последние образуются в морских водорослях как диоловые сложные эфиры и динофизистоксин-4, -5, -6, а также в моллюсках в виде динофизистоксина-3. Вероятно, процесс эстерификации токсинов этой группы приводит к детоксикации их свободных форм для организмов, продуцирующих эти соединения, и для моллюсков, сорбирующих или выводящих токсины [71, 124, 190].

Физико-химические свойства

Соединения. Химическая структура токсинов диарейной группы представляет собой липофильные полиэфирные соединения, которые относятся к токсинам группы окадаевой кислоты и её производным. Выделение и структурное разделение окадаевой кислоты и динофизистоксина-1 были впервые осуществлены в 1982 г., а динофизистоксин-2 был впервые выделен из мидий с высоким содержанием токсинов в 1992 г. [81, 124, 201].

Окадаевая кислота является полиэфиром. Из многочисленных функциональных групп, входящих в состав молекулы, наиболее часто подвергается изменениям в результате эстерификации карбоксильная группа в положении C1 – концевая и гидроксильная группы в положении C7. Два наиболее известных природных аналога окадаевой кислоты – это 35(R)-метил окадаевая кислота или динофизистоксин-1 и 35(S)-метил-31-безметил окадаевая кислота или динофизистоксин-2. Установлено различное пространственное положение метильных групп в положении C35 у производных динофизистоксина-1 – R положение, а у динофизистоксин-2 – S. Стереохимические

особенности молекул объясняют причину, по которой динофизистоксин-1 и -2 часто обнаруживаются с окадаевой кислотой, но редко – друг с другом. Учёными было доказано существование специфичного метилирующего фермента, ответственного за присоединение метильной группы в положении С35. Данный фермент присоединяет метильную группу в центре молекулы окадаевой кислоты в положении динофизистоксин-1 или в крайнем положении – динофизистоксин-2, что позволило синтезировать эти производные окадаевой кислоты [56, 72, 155, 190].

Другой аналог окадаевой кислоты – динофизистоксин-3. Первоначально термин «динофизистоксин-3» указывал на группу веществ, в которых насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты с длиной цепи С14-С18 атомов углерода в положении углеродного атома С7 присоединяют гидроксильную группу, что их отличает от динофизистоксин-1. Однако известно, что окадаевая кислота и динофизистоксин-2 также могут быть ацилированы.

Динофизистоксин-3, вероятнее всего, является продуктом метаболизма моллюсков, а не веществом, синтезируемым микроскопическими водорослями. Кроме того, наличие широкого спектра аналогов окадаевой кислоты обусловлено тем, что карбоксильная группа кислоты соединяется с некоторыми различными ненасыщенными диолами с длиной цепи С7-С9 атомов углерода с образованием диолового эфира. Такие формы были выделены из культур микроскопических водорослей видов *Prorocentrum lima* и *P. miculosum*. Некоторые из этих диольных эфиров далее соединяются с полярным радикалом и образуют водорастворимые производные окадаевой кислоты. Два таких соединения, а именно динофизистоксин-4 и -5, созданы для хранения и выведения токсинов из клетки динофлагеллат.

Динофизистоксин-4 и -5 были обнаружены в различных видах рода *Prorocentrum*. В результате химического или ферментативного гидролиза этих аналогов происходит восстановление первоначальной структуры и свойств диарейных токсинов, обеспечивающих токсическое действие. Из культуры водорослей вида *P. lima* были выделены и другие производные окадаевой кислоты, а именно эфир в положении С1, названный динофизистоксином-6 [154, 155].

Продуценты токсинов и их распространение. Продуценты токсинов этой группы – морские микроскопические водоросли – динофлагеллаты, принадлежащие к роду *Dinophysis*, – организмы, обитающие на больших глубинах, или планктон рода *Prorocentrum* – организмы морского дна или бентоса. Впервые в Японии был обнаружен вид динофлагеллат *Dinophysis fortii*, загрязнённых моллюсков токсинами диарейного действия. Позднее были установлены другие виды рода *Dinophysis*, вызывающие диарейное отравление – *D. acuminata*, *D. acuta*, *D. caudata*, *D. norvegica*, *D. mitra*, *D. rotundata*, *D. sacculus*, *D. tripos* и *D. trunculus* [57, 97, 118, 190, 201].

Известно, что загрязнение двустворчатых моллюсков происходит без установления факта их массового размножения в период цветения. Например, 200 клеток микроскопической водоросли *D. fortii*, содержащейся в мидии или эскалопе, достаточно для интоксикации организма человека. Концентрация клеток токсичных микроводорослей *Dinophysis* в морской воде, необходимая для накопления моллюсками нужного количества токсина, может значительно варьировать. По литературным данным, она составляет от 2000 до 20000 и более клеток на 1 л, что может быть связано с неодинаковой токсичностью микроводорослей, зависящей от времени года и места их обитания [10, 108]. Обнаружены значительные различия уровня токсичности сре-

ди видов динофлагеллят, обитающих в разных регионах, которые вызывают значительные колебания степени токсичности данных видов морских водорослей. Например, в Японии водоросли *D. fortii* продуцируют главным образом динофизистоксин-1, а в Европе этот вид продуцирует окадаевую кислоту. Кроме того, различный качественный состав и количественное содержание токсинов этой группы, продуцируемых динофлагеллятами, зависят от сезонных изменений.

Отравления токсинами диарейного действия известны во всём мире и были зафиксированы в Северной и Южной Америке, Австралии, Индонезии, Новой Зеландии, Японии, Европе и России и относятся к районам, где вероятность попадания этих токсинов в гидробионты значительно выше по сравнению с другими регионами [20, 81, 97, 201].

Во многих странах, включая Ирландию, Францию, Норвегию, Испанию, США, Канаду, Чили, Японию, Таиланд, Индию и Новую Зеландию, работает служба планктонного мониторинга которая контролирует появление и развитие токсичных и потенциально токсичных видов микроводорослей для контроля экологической безопасности акваторий и токсикологической безопасности биологических ресурсов. В Российской Федерации подобной службы нет [16, 20, 61].

Метаболизм и токсическое действие

Преобразование токсинов. Окадаевая кислота и её производные аккумулируются двусторчатыми моллюсками, в частности мидиями, эскалопами, клеммами, устрицами, а также крабами. Исследование токсинов этой группы является приоритетной задачей при мониторинге всех токсинов [67, 124, 173, 190].

Эфиры токсинов группы окадаевой кислоты могут быть классифицированы следующим образом. Производные динофизистоксина-4 и -5 являются эфирами в положении С1, имеют длинную полигидроксильрованную и сульфатированную алифатическую цепь. Эфирная связь с коротким «диолом» меняет его положение и поворачивает молекулу в процессе эстерификации к карбоксильной группе окадаевой кислоты или её производных – динофизистоксина-1 и -2. 7-О-Ацильный эфир известен как динофизистоксин-3, имеет длинную цепь жирной кислоты (С14-С22) и связан с гидроксильной группой в положении С7. Эфиры в положении эфирной связи С1 образуются в морских микроскопических водорослях, а образование 7-О-ацильных эфиров происходит в результате биотрансформации в моллюсках.

Биосинтез токсинов в моллюсках. Биосинтез токсинов группы окадаевой кислоты предполагает синтез поликетонов, однако кинетика процесса биосинтеза полностью не установлена. Изучение соединений группы окадаевой кислоты, выделенных из культуры морских микроскопических водорослей вида *Prorocentrum lima*, показывают, что первичными продуктами биосинтеза являются водорастворимые полисульфатные сложные эфиры, такие, как динофизистоксин-4 и -5 [50, 67, 72, 190, 201]. Доля динофизистоксина-4 составляет приблизительно 80 % токсинов группы окадаевой кислоты, выделенных из культуры клеток *Prorocentrum lima*.

Эти полисульфатные токсины подвергаются частичному гидролизу внутри- и внеклеточными ферментами (половина «жизни» составляет приблизительно 10 мин), в результате появления которого образуются диоловые

эфир. При этом динофизистоксин-4 в условиях отсутствия культур микроводорослей остаётся неизменным.

Присутствие диоловых эфиров динофизистоксина-4, -5 и -6 было установлено в культуре *Prorocentrum spp.*, где были обнаружены аналоги этих токсинов. Гидролиз диоловых эфиров до появления свободной оокадаевой кислоты происходит медленно (половина «жизни» составляет приблизительно 2 суток) [197, 199]. Аналогичные механизмы синтеза токсинов, в частности диоловых эфиров, были установлены в природных культурах морских водорослей других видов *Dinophysis spp.*, однако полисульфиды динофизистоксина-4 обнаружить не удалось [121].

Соединения группы оокадаевой кислоты синтезируются клетками морских водорослей как сульфатные аналоги, и количество свободных токсинов внутри клетки незначительно. Реакция образования эфиров или эстерификация токсинов осуществляется эстеразами водорослей, после чего выводится из клеток микроскопических водорослей в форме свободного токсина или его диолового эфира. Диоловые эфиры токсинов достаточно легко проникают сквозь мембрану клеток водорослей и являются важными промежуточными продуктами в перемещении оокадаевой кислоты. Дальнейшая обработка диоловых эфиров культурами диатомовых водорослей способствует окислению основной цепи диолов, причем окисленные продукты также были обнаружены в культуре водорослей рода *Prorocentrum*. На рис. 1 показан метаболизм токсинов группы оокадаевой кислоты морскими микроскопическими водорослями.

Биологическая функция токсинов, выделенных из клетки микроводорослей окончательно выяснена. Возможно, их присутствие в водорослях обусловлено химической защитой от хищников или борьбой с конкурирующими видами [50, 72, 124, 197].

Метаболизм токсинов в моллюсках. При исследовании метаболизма токсинов группы оокадаевой кислоты, образованных в морских водорослях, в моллюсках было установлено наличие только диоловых эфиров. Вероятно, другие производные при их попадании в организм моллюска быстро разрушаются, поскольку их наличие фиксировалось только в следовых количествах.

В организме моллюска свободные токсины подвергаются процессу эстерификации, в результате образуются 7-О-ацильные эфиры, при чём с высокой скоростью преобразования. Наибольшей токсичностью обладают именно свободные токсины, а не их эстерифицированные производные. Биотестирование на мышах устанавливало наличие отравляющего действия, однако отсроченным во времени. В дальнейшем было доказано, что эстерифицированные производные динофизистоксина-3 способны подвергаться гидролизу в организме моллюсков и переходить в свободную форму, приобретая высокую токсичность. Поэтому при оценке риска токсинов диарейного действия необходимо учитывать наличие и эстерифицированных производных токсинов группы оокадаевой кислоты.

Исследование большого числа разных видов моллюсков показало, что жирно-кислотный радикал 7-О-ацильного эфира достаточно широко распространён среди них, а наиболее часто идентифицируются С7-пальметоловый эфир, содержание которого приближается к 50 % от общего количества эфиров с жирнокислотным радикалом [121, 190, 201].

Токсичная клетка водоросли

Клетка конкурирующей водоросли

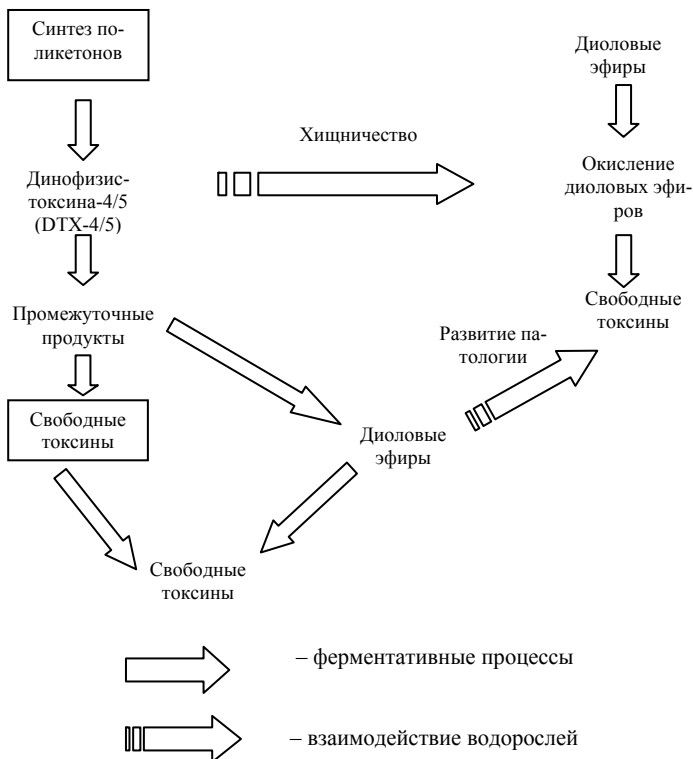


Рис. 1. Схема метаболизма токсинов группы оокадаевой кислоты морскими микроскопическими водорослями

В некоторых видах мидий *Mytilus spp.* была выявлена тенденция к значительному снижению содержания эстерифицированных форм токсинов, а в отдельных особях данных организмов доля эстерифицированных соединений составило примерно 50 % от их суммарного количества, в то время как для большинства моллюсков других родов доля эстерифицированных форм токсинов в среднем превышает 90 % от общего количества веществ этой группы.

Это позволило предположить, что процесс образования эфиров токсинов в организме моллюсков происходит из-за насыщения организма эстерифицированными токсинами и задержки процесса накопления свободных токсинов. Кроме того, было установлено, что эстерифицированные токсины выделяются из моллюска гораздо быстрее по сравнению со свободными формами соединений. Скорость разрушения динофизистоксина-4 и его диоловых эфиров под воздействием пищеварительных ферментов при пе-

реваривании микроскопических водорослей очень высокая, как и скорость формирования 7-О-ацильных эфиров. Поэтому механизм выведения, который включает стремительную С7 эстерификацию, сопровождается дальнейшим разрушением токсинов группы окадаевой кислоты в процессе метаболизма в организме моллюсков и является отдельным самостоятельным и более продолжительным процессом, который может быть связан с выведением свободных токсинов. Первоначальный процесс быстрой эстерификации токсинов, возможно, происходит из-за смещения во времени системы регуляции ферментов, которые осуществляют процесс эстерификации токсинов и их выведения [72, 80, 121, 199]. Предложенная схема метаболизма представлена на рис. 2. Промежуточные продукты метаболизма, указанные на данном рисунке, не были идентифицированы.

Механизм токсичного действия. Окадаевая кислота и её аналоги (динофизистоксин-1 и -2) являются специфическими ингибиторами серин/треонин белковой фосфатазы-1 и -2А. Эти два фермента принимают участие в регулировании многих клеточных процессов посредством изменения степени фосфорилирования/дефосфорилирования белков.



Рис. 2. Схема метаболизма токсинов группы окадаевой кислоты в организме моллюсков

Белковая серин/треонин фосфатаза. Фосфорилирование – это процесс посттрансляционной модификации белков, являющейся вторым этапом реализации генетической информации в клетке, в процессе которой синтезируется белок. Данный процесс имеет важное значение при регулировании многих клеточных функций, в том числе контроля роста клеток и их отмирания, дифференцирования, метаболизма и трансдукции или переносе генетической информации. Обычно белковая киназа добавляет остатки фосфата на аминокислоты – серин и треонин или тирозин, образуя *O*-фосфомоноэфиры. При этом белковая фосфатаза удаляет эти группы фосфата [54, 71, 78, 124]. Уровень фосфорилирования белка обратимо регулируется ферментативной активностью киназы и фосфатазы.

В настоящее время идентифицировано семь групп серин/треонин белковой фосфатазы на основе их каталитических и биохимических свойств. Первоначально было выделено две главные группы фосфатаз типа 1 и типа 2. Белковая фосфатаза-1 дефосфорилирует β -сабунит, предварительно фосфорилированный киназой. Этот процесс ингибируется двумя белками (эндогенный ингибитор-1 и -2). Белковая фосфатаза-2 предпочтительно дефосфорилирует α -сабунит, предварительно фосфорилированный киназой, при этом эндогенные ингибиторы-1 и -2 не оказывают ингибирующего действия на фосфатазу-2. Последняя была разделена на три различных подтипа с учётом особенностей ионного регулирования их активности: фосфатаза-2A, активность которой не зависит от содержания ионов в среде; фосфатаза-2B – является Ca^{2+} -кальмодулинзависимым ферментом; фосфатаза-2C, для деятельности которой требуются ионы Mg^{2+} или Mn^{2+} .

Установлено, что фосфатаза-1 и -2 являются клеточными голоферментами (апофермент в комплексе с коферментом), для действия которых необходим кофермент – сабунит-2A_c, связанный с одним или более регулирующими белками, ответственными за создание каталитического ядра в зависимости от субстрата и/или местонахождения клетки. Были установлены различные изоформы каталитических и регулирующих субъединиц данных ферментов, при этом, каждый фермент содержит сложные составные формы, характеризующиеся различной структурой, специфичностью и чувствительностью к ингибиторам. Идентифицированы дополнительные изоформы фосфатазы: фосфатаза-3, -4, -5, -6 и -7 [65, 67, 80, 154].

Ингибирование белковой серин/треонин фосфатазы. Окадаевая кислота является сильным ингибитором каталитических сабунитов фосфатазы-1 и -2A. Влияние токсина на активность фосфатазы-2A более значительна по сравнению с воздействием на фосфатазу-1. Чувствительность фосфатазы-2A и -4 к присутствию окадаевой кислоты примерно одинаковы, а чувствительность фосфатазы-2B, -3, -5 и -6 к токсину ниже по сравнению с фосфатазой-4. Напротив, окадаевая кислота не активна относительно фосфатазы-2C и -7. Изменчивость аминокислотного состава в белковой цепи фермента петель β 12- β 13, близким к каталитическому центру фермента, является причиной различной чувствительности фосфатазы к окадаевой кислоте [54, 56, 78, 116, 197].

Исследование немембранной тирозиновой фосфатазы-1 не установило заметного ингибирования ферментов окадаевой кислотой, что доказывает её пассивность в качестве ингибитора любой белковой тирозинной фосфатазы и подтверждает избирательность кислоты относительно серин/треонин фосфатазы.

Во внеклеточных системах окадаевая кислота избирательно ингибирует фосфатазу-2A и менее активно фосфатазу-1. Значение ингибирующей

концентрации данной кислоты изменяется в широких пределах и зависит от условий эксперимента, в том числе от степени очистки фермента, его концентрации, используемого субстрата, температуры и продолжительности процесса. При использовании клеточных культур действующая концентрация оокадаевой кислоты гораздо выше, чем в процессе ингибирования токсина во внеклеточных системах. Отметим также, что динофизистоксин-1 и -2 проявляют ингибирующую активность относительно фосфатаз, а ингибирующая активность динофизистоксина-3 в негидролизованном состоянии отсутствует.

Сравнение ингибирующего воздействия оокадаевой кислоты и её производных показало, что ингибирующая активность оокадаевой кислоты гораздо выше, чем динофизистоксина-1 относительно фосфатазы-1 и -2А. Однако существуют мнения, что, во-первых, динофизистоксин-1 несколько активнее, чем оокадаевая кислота относительно фосфатазы-2А, а во-вторых, влияние динофизистоксина-1 значительно выше, чем оокадаевой кислоты относительно этого фермента. Ингибирующая активность динофизистоксина-2 несколько ниже по сравнению с оокадаевой кислотой относительно фосфатазы-2А [54, 67, 124, 201].

Таким образом, наличие сведений, подтверждающих степень ингибирующей активности оокадаевой кислоты и её производных относительно фосфатаз, позволяет сделать вывод, что данная активность оокадаевой кислоты и её производных относительно фосфатаз, за исключением динофизистоксина-3, изменяется в определённых пределах и зависит от условий эксперимента.

Химическая структура и токсикологическое воздействие. Соединения группы оокадаевой кислоты проявляют свою токсичность из-за сильного ингибирования белковой фосфатазы, являясь ингибиторами фермента серин/треонин фосфатазы. В клетках млекопитающих белковая фосфатаза-1 и -2А являются наиболее распространёнными фосфатазами. Однако оокадаевая кислота также ингибирует действие целого ряда фосфатаз, в том числе фосфатазы-3 и -4. Оокадаевая кислота, динофизистоксин-1 и -2 являются сильными ингибиторами, сравнимыми с фосфатазой-1 и -2А, однако сродство к ферменту фосфатазе-2А на 3-4 порядка выше, чем к фосфатазе-1. Экспериментально доказано, что ингибирование фосфатазы-2А оокадаевой кислотой и динофизистоксин-2 соответствует токсичности, определяемой по «мышинной единице». Поскольку взаимосвязь между связыванием фосфатазы-2А и токсичностью доказана, то связывание фосфатазы-2А является привилегированным методом структурных связей токсинов группы оокадаевой кислоты [54, 121, 154, 197].

Кристаллографические исследования показали, что оокадаевая кислота имеет двойную циклическую конфигурацию, где водород углеродного атома в положении С1 соединён с гидроксильной группой атома углерода в положении С24. Аналоги оокадаевой кислоты – динофизистоксин-1 и -2 – имеют модификацию при атоме углерода в положении С31 и С35, вероятно для того, чтобы принять ту же самую циклическую конфигурацию. Поэтому эти аналоги проявляют способность связывать фосфатазы, свойственную оокадаевой кислоте. Результаты токсичности и связывания фосфатазы-2А, согласующиеся между оокадаевой кислотой и её аналогами (динофизистоксин-1 и -2), подтверждают наличие циклической конфигурации молекулы [67, 124, 190, 201].

В результате связывания фосфатазы-1 или -2А с оокадаевой кислотой токсин сохраняет свою циклическую конфигурацию, которая указывает на

то, что модификация между атомом углерода C1 и C24 в основной цепи токсина, вероятно, принимает непосредственное участие в связывании фосфатазы, которое проявляется в токсичности. Действительно, изучение аналогов окадаевой кислоты подтверждает, что модификация в виде гидроксильных групп в положениях C1 до C24 циклической области значительно снижает фосфатазосвязывающую активность, за исключением аналога, имеющего в положении C7 две оксигруппы. Более низкая фосфатазная активность этих аналогов, вероятно, обусловлена разрушением водородных связей, которое ведёт к дестабилизации циклической конформации молекулы, что в свою очередь препятствует связыванию с фосфатазой. Сравнение фосфатаз выявило, что гидрофобная часть молекулы фермента, которая размещает гидрофобную часть молекулы окадаевой кислоты в фосфатазе-2А, отсутствует в фосфатазе-1. Это объясняет причину большего сродства окадаевой кислоты именно к фосфатазе-2А [80, 154, 197, 199].

Эстерификация в положениях C1 и C7 основной углеродной цепи окадаевой кислоты, а также динофизистоксина-1 и -2 заметно снижает связывание токсинов с фосфатазой-2А, что предполагает существование положения C1 и 7-О-ацил сложных эфиров в естественных экосистемах, так как такие низкие уровни токсичности могут защитить «хозяина» от связывания фосфатазы свободным токсином [67, 78, 80, 124, 155, 197].

Установлено также, что способность эфиров токсинов связывать фосфатазу 7-О-ацил в 3000 раз меньше по сравнению с тем же количеством свободных токсинов, а из-за модификации в положении углеродного атома C1 (метилирование или декарбоксилирование) полностью теряется способность связывать ферменты. Необходимо отметить, что аналог окадаевой кислоты с двумя оксигруппами в положении C7 сохраняет значительную активность, и поэтому модификация в этом положении (например, эстерификация) не может разрушить циклическую конфигурацию, однако на связывание может воздействовать косвенно, учитывая характер основной цепи. Действительно, гидроксильная группа в положении C7 является свободной от внутримолекулярного взаимодействия, и это может стать причиной того, что данное положение довольно часто подвергается эстерификации. Существует возможность гидролиза 7-О-ацильного эфира в условиях *in vivo*, поэтому определение содержания этого эфира важнее, чем тестирование на присутствие токсинов диареетного действия. Однако следует различать токсичность, вызванную ингибированием фосфатазы свободными токсинами, и возможную токсичность при обнаружении эфиров этих токсинов.

Таким образом, циклическая структура окадаевой кислоты и её производных – динофизистоксина-1 и -2, являющаяся результатом их первичной структуры, определяет токсичность всей группы соединений. Несмотря на установленное различное пространственное расположение радикалов в положении углерода основной цепи C35, окадаевая кислота и её производные обладают равнозначной токсичной активностью. Хотя эфиры токсинов этой группы не являются токсинами, поскольку не обладают способностью связывать фосфатазу-2А, но они приобретают данные свойства в результате гидролиза эфирных связей [54, 57, 67, 154, 199].

Влияние структуры на активность токсинов. Взаимосвязь структуры и активности окадаевой кислоты исследовалась с использованием различных аналогов путем сравнения с фосфатазой-1 и -2А и/или ингибирования этих ферментов. Видоизменение структуры окадаевой кислоты заключается в том, что карбоксильная группа в положении атома углерода основной цепи C1 осуществляет ингибирование активности белковой фосфатазы, поскольку

ку её удаление или эстерификация определяют снижение уровня ингибирующей активности. Кроме того, гидроксильные группы в положении атома углерода C2, C7, C24 и C27, играют важную роль во внешнем взаимодействии токсина, так как их индуцированное видоизменение значительно снизило ингибирующую активность. В частности, метоксилирование всех гидроксильных групп окадаевой кислоты или динофизистоксина-1 ослабляют активность неметоксилированных молекул [56, 80, 116].

Другие изменения структуры молекулы окадаевой кислоты могут частично влиять на её ингибирующую активность относительно фосфатаз или её сродства к ферментам. Например, при рассмотрении фрагмента окадаевой кислоты на участке основной цепи с C1 по C24 видно, что гидроксилирование и редуцирование атомов углерода в положении C14 и C15 в составе основной цепи ведёт к образованию гликола окадаевой кислоты, который сохраняет кислотность, однако её ингибирующая активность снижается в 2 раза.

Таким образом, пространственное положение карбоксильных групп окадаевой кислоты определяет её ингибирующую активность. Сокращение двойной связи между атомами углерода в положении C14 и C15 ведёт к образованию соединения 14,15-дигидроокадаевой кислоты и увеличению её ингибирующей активности относительно фосфатазы-2A в 30 раз, а сродство с фосфатазой-1 увеличивается незначительно. Ацилирование гидроксильных групп основной цепи токсина в положении атома углерода C7 с насыщенной жирной кислотой образует 7-О-пальмитилоокадаевую кислоту, в результате её активность увеличивается более чем в 3 000 раз. Однако наименее эффективным является в процесс эстерификации, в который вовлекаются полиненасыщенные жирные кислоты, как в случае 7-О-декозагексаноилоокадаевой кислотой. Гидроксильная группа в положении C24 очень важна при взаимодействии токсинов с фосфатазами, что придаёт большое значение производным окадаевой кислоты, содержащим эпимеризированные гидроксильные группы в этом положении, активность которых в 100 раз ниже по сравнению с окадаевой кислотой [56, 78, 118, 154].

Окисление гидроксильных групп в положении атома углерода C27 заметно уменьшает сродство с фосфатазами. В любом случае, в отличие от метоксилирования при окислении всех четырёх гидроксильных групп ингибирующая активность относительно белковых фосфатаз полностью не теряется [56].

Другие изменения структуры окадаевой кислоты в виде добавления метильных групп на их G-кольце, как в структуре динофизистоксина-1 или замены двойной связи в B-кольце в положении атома углерода C9 – C10 с присоединением сульфида, не оказывают особого влияния на активность.

Исследование каталитических сабунитов фосфатазы-1 и -2A показали, что петли β 12- β 13 этих ферментов являются решающими для связывания ферментов с окадаевой кислотой при их ингибировании. Эта область придаёт окадаевой кислоте более высокую избирательность к фосфатазе-2A, чем к фосфатазе-1. Наиболее благоприятная энергетическая структура устанавливается в комплексе «окадаевая кислота – фосфатаза-1», образование которого осуществляется за счёт водородной связи между гидроксильной группой при атоме углерода основной цепи в положении C24 и C27 и аргинином.

Другие важные гидрофобные взаимодействия с петлёй β 12- β 13 подразумевают, что рассматриваемая область включает аминокислотные остатки фенилаланина и тирозина, которые взаимодействуют с метильной группой при атоме углерода основной цепи C13 и метильной группой при атоме углерода C29, соответственно. При этом возможно взаимодействие между

атомом углерода C10 и тирозином в составе фосфатазы-2A и гидроксильной группой при атоме углерода в положении C7 и аргинином, которое может объяснить сродство этой области токсина именно к фосфатазе-2A. Другие возможные связывания ферментов с токсинами при их ингибировании были обнаружены и для фосфатазы-1, где образуется связь между гидроксильной группой при атоме углерода в положениях основной цепи C24 и C27 и аргинином, а также метильной группой при атоме углерода в положении C29 и тирозином.

Структура окадаевой кислоты определяется её циклической конфигурацией, которая допускает взаимодействие между карбоксильной группой и гидроксидом при атоме углерода в положении C24. Такая пространственная конфигурация выставляет метильные группы окадаевой кислоты при атоме углерода основной цепи в положениях C10 и C13 на поверхность молекулы токсина, что обеспечивает взаимодействие с белковой фосфатазой в области петли β 12- β 13 [56, 78 80].

Биологические эффекты ингибирования фосфатаз. Ингибирование белковых фосфатаз токсинами группы окадаевой кислоты ведет к быстрому накоплению фосфорилированных белков в клетках организма, которые являются причиной появления поноса и дегенеративных изменений, происходящих на всасывающей поверхности эпителия тонкого кишечника. Увеличение количества фосфорилированных белков в цитоскелете изменяет соединительные элементы между эпителиальными клетками кишечника, которые регулируют проницаемость для растворов и обеспечивают пассивное выведение жидкости [57, 118].

Фосфатаза-1 и -2A осуществляют контроль за ключевыми механизмами трансдукции, которые отвечают за отмирание клеток, развитие клеточного цикла, стимулирование роста опухолей и метаболизм, сокращение мускулатуры и экзоцитоз [56].

Таким образом, ингибирование фосфатаз из-за действия токсинов группы окадаевой кислоты может влиять на эти явления, провоцируя изменения биологических процессов, прежде всего, стимулирование опухолей.

Характеристика опасности. Отравления токсинами диарейного действия фиксируются довольно часто и представляет серьёзную угрозу для здоровья населения.

Токсикологическая характеристика. Острая токсичность группы окадаевой кислоты устанавливается при внутриполостном введении экстракта моллюска экспериментальным животным, при этом доказано, что уровень негативного воздействия окадаевой кислоты и динофизистоксина-1 практически одинаков. LD_{50} составляет от 200 до 600 мг/кг массы тела соответственно. Динофизистоксин-3 более пассивен по сравнению с другими аналогами, а увеличение его биологической активности зависит от степени ненасыщенности ацильной цепи соединения. LD_{50} динофизистоксина-3 несколько отличается от других аналогов веществ данной группы, однако, согласно выводам Европейской комиссии, её значение составляет 500 мг/кг массы тела.

Самый низкий действующий уровень токсинов этой группы находится в пределах от 48 до 65 мкг эквивалент окадаевой кислоты на 100 г, что соответствует 0,8 мкг/кг массы тела при массе взрослого человека 60 кг. Допустимый уровень токсинов диарейного действия составляет 0,27 мкг/кг массы тела при запасе прочности 3, как эквивалент окадаевой кислоты, который равен 16 мкг на человека. В случае, если содержание этих токсинов в пор-

ции моллюска 100 г не превышает 160 мкг/кг, то продукт считается безопасным [97, 173, 201].

Объединённый комитет экспертов Всемирной организации здравоохранения установил минимальную концентрацию токсинов данной группы, оказывающую неблагоприятное воздействие, которая составила 1,0 мкг эквивалент оокадаевой кислоты на кг массы тела (запас прочности 3) и 0,33 мкг эквивалент оокадаевой кислоты на кг массы тела для острой рекомендуемой дозы. При выборе величины запаса прочности были учтены широкие слои населения, которые подвергались отравлению. Потребление 250 г порции мяса моллюска способствовало бы получению 80 мкг эквивалента оокадаевой кислоты на кг готового продукта. Оценка риска токсинов этой группы практически совпадает с оценкой, данной экспертами Европейской комиссии в 2001 г., за исключением порции мяса моллюска, которая составляла 100 г.

Эксперты Европейской комиссии в 2005 г. согласились с оценкой риска, произведённой экспертами Всемирной организации здравоохранения относительно величины острой рекомендуемой дозы и массы используемой порции, составившей 250 г мяса моллюсков.

В странах и регионах, где вылавливают моллюсков, основным профилактически мероприятием является государственный контроль за уровнем токсинов в них и степенью загрязнения воды водорослями. При наличии в 1 мл воды более 200 клеток динофлагеллят сбор моллюсков и раков следует запрещать [32, 81, 199–201].

Клиническая картина острого отравления. Основным симптомом диарейной интоксикации является диарея, которая связана с другими желудочно-кишечными недомоганиями, в частности, тошнотой, рвотой и брюшными судорогами. Обычно эти признаки проявляются в течение от 30 мин до нескольких часов после употребления загрязнённых гидробионтов. Как правило, пациенту не требуется госпитализация, и полное восстановление здоровья наступает в течение 3 суток без привлечения фармакологической терапии.

До настоящего времени не найдено никакого средства, способного компенсировать отравляющее действие токсинов этой группы. При острой необходимости в качестве поддерживающей терапии рекомендуют мероприятия, задерживающие потерю воды и электролитов. Несмотря на то, что летальный исход не характерен для отравления токсинами диарейного действия, контроль за распространением соединений этой группы является проблемой, выходящей за рамки одной страны, как с позиции здравоохранения, так и промысла и продажи двустворчатых моллюсков [32, 81, 118, 173, 203].

Случаи отравления людей. По литературным данным, впервые отравление людей токсинами группы диарейного действия произошло в Японии в 70-х годах. Синдром отравления диарейными токсинами широко распространён, особенно часто сезонные вспышки происходят в Европе и Японии. Однако случаи отравления токсинами диарейного действия отмечаются и в Америке, Южной Африке, Новой Зеландии, Австралии и Таиланде. В Англии первый случай отравления был зарегистрирован в 1997 г. При этом пострадали 49 человек – посетители 2 ресторанов. Одна из самых крупных вспышек отравления, охватившая около 10 тыс. человек, произошла во Франции в 1984 г. В Норвегии в 2002 г. несколько сотен человек отравились после употребления в пищу крабов. В ряде стран токсины диарейного действия нередко обнаруживаются в моллюсках при исследованиях, проводимых в рамках программ мониторинга [108, 181, 191].

Безопасный уровень токсинов в пищевых продуктах. Безопасный уровень токсинов диарейного действия в тканях двусторчатых моллюсков, иглокожих, оболочников и морских брюхоногих моллюсков (для всего тела животного или отдельно для съедобной части) установлен Европейским Союзом в 2002 г. для окадаевой кислоты, динофизистоксинов и пектенотоксинов в сумме не более 160 мкг/кг эквивалента окадаиновой кислоты. Ранее для всех этих токсинов безопасный уровень был установлен FDA (Food and Drug Administration) и составлял 80 мкг на 100 г продукта [48, 132],

В нашей стране в соответствии с нормами, указанными в СанПиН, традиционные биологические методы тестирования не должны давать положительные реакции на токсины диарейного действия в съедобных частях гидробионтов (п.6.10.4 СанПиН 2.3.4.050-96). Согласно Техническому Регламенту Таможенного Союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», содержание окадаевой кислоты в тканях моллюсков не должно превышать 0,16 мг/кг. В Российской Федерации её концентрация в рыбе не регулируется [24].

3.2. Азаспировая кислота

В ноябре 1995 г. были отмечены случаи массового отравления людей с признаками диарейного отравления, обусловленные употреблением мидий. Однако уровни содержания окадаевой кислоты и её аналогов в морепродуктах были незначительны, и в такой концентрации не могли вызвать диарейное отравление. Это позволило обнаружить неизвестный ещё в то время токсин – азаспировую кислоту [83, 118, 158].

Физико-химические свойства

Соединения. Установлена структура токсинов группы азаспировой кислоты, включающая несколько аналогов, наиболее значимыми из которых являются азаспировая кислота-1, -2 и -3. Химически токсины группы азаспировой кислоты являются полициклическими эфирами. Они устойчивы к нагреванию и действию кислот и хорошо растворяются в жирах.

В настоящее время идентифицированы следующие производные соединений данной группы [158]:

- | | |
|--------------------------|----------------------------|
| 1) азаспировая кислот-1; | 7) азаспировая кислот-7; |
| 2) азаспировая кислот-2; | 8) азаспировая кислот-8; |
| 3) азаспировая кислот-3; | 9) азаспировая кислот-9; |
| 4) азаспировая кислот-4; | 10) азаспировая кислот-10; |
| 5) азаспировая кислот-5; | 11) азаспировая кислот-11. |
| 6) азаспировая кислот-6; | |

Продуценты токсинов и их распространение. Соединения группы азаспировой кислоты регулярно обнаруживаются в морепродуктах ряда Европейских стран. Эти фикотоксины вырабатываются динофлагелляты вида *Azadinium spinosum*, распространенной в Северном Море, в частности, у побережья Шотландии и Ирландии. Тем не менее, вопрос о первоисточнике данных токсинов до сих пор остаётся дискуссионным, однако многие исследователи предполагают, что их продуцентами являются морские водоросли динофлагелляты вида *Protoperidinium crassipes* [81, 158, 203].

Азаспировая кислота была обнаружена в тканях моллюсков, крабов и губок у западного побережья Ерошпы, в Скандинавии, Японии, Северной и Эжной Америки и в серерной части Африки [109].

Метаболизм и токсическое действие

Механизм токсичного действия. Поскольку токсины группы азаспировой кислоты обнаружены сравнительно недавно, то их токсикокинетика в полной мере не установлена. Известно, что соединения этой группы не выступают ингибиторами фосфатаз, как окадаевая кислота, но ингибируют работу специфических калимевых каналов сердца, которые регулируются геном hERG, а также проявляют цитотоксичность, что вызывает гибель клеток [119, 120, 189].

Характеристика опасности:

Токсикологическая характеристика. Концентрация, начинающая оказывать неблагоприятное воздействие на человека имеет диапазон от 23 до 86 мкг. При установлении этой концентрации был использован запас прочности 3, который учитывает индивидуальную чувствительность организма.

Для расчёта острой рекомендуемой дозы использовали запас прочности 10, в связи с чем, доза составила 0,04 мкг/кг массы тела или 2,4 мкг на человека с учётом средней массы тела 60 кг. В этой связи уровень содержания азаспировой кислоты в зависимости от размера самого моллюска составляет 24 мкг/кг (100 г), 9,6 мкг/кг (250 г) и 6,3 мкг/кг (380 г) [83, 155, 189, 201].

Доза, вызывающая у человека симптомы отравления, составляет 9,1 мкг азаспировой кислоты.

В настоящее время в некоторых странах установлена острая токсичность производных азаспировой кислоты. Смертельная доза при внутриполостном введении составляет [83, 158, 189]:

- азаспировая кислота-1 – 200 мкг/кг массы тела,
- азаспировая кислота-2 – 110 мкг/кг массы тела,
- азаспировая кислота-3 – 140 мкг/кг массы тела.

Острая летальная доза для азаспировой кислоты-1 составляет от 250 до 450 мг/кг в зависимости от возраста экспериментальных животных.

Токсины азаспировой кислоты вызывают повреждения пищеварительного тракта, печени и лёгких. При исследовании отдалённых последствий воздействия соединений этой группы на экспериментальных животных была установлена онкогенность в лёгких, но сведений количественного уровня канцерогенного воздействия обнаружить не удалось, в связи с чем вопрос о наличии канцерогенного потенциала соединений данной группы остается открытым. Кроме того, азаспировая кислота проявляет тератогенные свойства, обнаруженные при исследованиях на зародышах рыб.

В 2001 г. была выявлена высокая термостабильность этих токсинов, а диапазон концентраций, вызывающих признаки отравления, был установлен в пределах от 23 до 86 мкг азаспировой кислоты на человека. В дальнейшем оценка риска токсинов азаспировой кислоты была скорректирована в связи с наличием дополнительных сведений по распределению токсинов в тканях моллюсков, качественного состава аналогов и воздействия кулинарной обработки на их суммарное содержание.

В 2006 г. была произведена корректировка риска токсического воздействия азаспировой кислоты и установлена минимальная концентрация, оказывающая неблагоприятное воздействие, которая составила от 50,1 до 235,3 мкг на человека. Для расчёта использовали запас прочности 3, при ус-

ловии поступления токсинов через желудочно-кишечный тракт. Острая рекомендуемая доза составила 0,63 мкг/кг массы тела, что составляет 38 мкг на человека [27, 83, 151, 189, 201].

Клиническая картина острого отравления. Симптомы отравления токсинами группы азаспировой кислоты напоминают признаки отравления диарейными токсинами – тошнота, рвота, сильная диарея и судороги живота. Биотестирование мидий установило диарейную активность образцов, а с помощью хроматографических методов исследования были обнаружены в следовых количествах токсина диарейного, паралитического и амнезийного действия. Биологический анализ позволил выявить дополнительный симптом отравления – медленно прогрессирующий паралич, чего не бывает при диаретическом отравлении моллюсками. В дальнейшем в образцах было выявлено высокое содержание ранее не известного токсина – азаспировой кислоты-1, которое составило 1,14 мг/кг массы мяса моллюска, а также 230 мкг/кг азаспировой кислоты-2 и 60 мкг/кг азаспировой кислоты-3 [83, 158, 189].

Случаи отравления людей. Случаи отравления токсинами данной группы при употреблении мидий были зафиксированы в Нидерландах в 1995 г. и в Ирландии в 1997 г., где из 20 человек признаки отравления почувствовали 8, которые полностью восстановились через 2-5 суток. Содержание азаспировой кислоты в образцах составляло 1,36 мг/кг сырого моллюска, однако в результате кулинарной обработки их концентрация значительно снизилась [83, 118, 158].

Безопасный уровень токсинов в пищевых продуктах. Предельная концентрация азаспировой кислоты в моллюсках, которые можно употреблять, составляет 151 и 378 мкг/кг при массе моллюска соответственно 100 и 250 г [83, 151, 189, 201].

В Евросоюзе и США содержание токсинов группы азаспировой кислоты в продуктах не должно превышать 0,16 мг/кг. В Российской Федерации содержание токсинов данной группы в пищевых продуктах не регламентируется, тем не менее, «СанПин 2.3.4.050-96 Производство и реализация рыбной продукции. Санитарные правила и нормы» (п.6.10.4) требует отсутствие положительной реакции на наличие токсинов диарейного действия традиционными биологическими методами [24, 109].

4. ТОКСИНЫ АМНЕЗИЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Отравление токсинами амнезийного действия впервые было зафиксировано в 1987 г. в Канаде у побережья острова Принца Эдуарда, после употребления моллюска вида *Mytilus edulis*. В течение 24 ч у людей проявились тошнота, рвота, головная боль, диарея и брюшные судороги, а в течение 5 суток развились неврологические признаки в виде спутанности сознания, дезориентации, потери памяти, припадка или комы и, как следствие, смерти. Синдром получил название «амнезийное отравление моллюсками», а причиной отравления являлась домоевая кислота и её аналоги. Домоевая кислота – эксцитатная аминокислота, идентифицированная как токсин, вызывающий амнезийное отравление при употреблении моллюсков.

Главным продуцентом токсинов этой группы является диатомовая водоросль *Nitzschia pungens* f. *Multiseriis* (позже род был назван *Pseudo-nitzschia*), а к наиболее известным продуцентам следует отнести красные морские водоросли *Chondria armata* и планктонную диатомовую водоросль *Nitzschia pungens*.

Токсины амезийного действия относятся к группе домоевой кислоты. Доминирующий токсин этой группы – домоевая кислота – может быть обнаружен в целом ряде двусторчатых и головоногих моллюсках, крабах и омаках [101 106, 145, 151, 180].

Физико-химические свойства

Соединения. Химическая структура домоевой кислоты – (2S, 3S, 4S)-2-карбоксит-4-1-метил-5(R)-карбоксит-1(Z)-3(E)-гексадиенил пурролидин-3-уксусная кислота ($C_{15}H_{21}NO_6$). Молекулярная масса – 311,14 Да, температура плавления – 215-216 °С, спектр поглощения спиртового экстракта наблюдается при длине волны 242 нм. Это вещество соотносится к группе трикарбоксовых кислот и схожа по строению с агонистом глутаматных рецепторов каннубой кислотой. Данные токсины являются аналогами соответственно глутамина и пролина [106, 145].

Значительное разрушение токсинов домоевой кислоты в водных растворах наблюдалось в условиях высокой температуры (50 °С), а также в сильно кислых (рН 2) или сильно щелочных (рН 12) средах. Разрушению токсинов способствуют наличие света и/или кислорода.

Таким образом, домоевая кислота является очень стабильным соединением. Водные растворы этого токсина в условиях от слабокислой до нейтральной (рН 5-7) среды, температуре 4 °С и отсутствии света устойчивы в течение года. Солевые растворы токсина, а также добавление в качестве антиоксиданта аскорбиновой кислоты или без неё при комнатной температуре до 25 °С в течение 15 недель не обнаруживают признаков разрушения.

Идентифицировано порядка 20 изомеров домоевой кислоты. Изодомоевая кислота А, В и С присутствуют в небольших количествах в экстрактах красных водорослей *S. armata*, а изодомоевые кислоты G и H и ее изомеры D, T, F и 5'эпимеры обнаружены в небольших количествах в клеточных культурах водорослей *S. armata* и *N. pungens* и тканях моллюсков. Данные изомеры формируются в результате метаболизма водорослей [106, 180].

Продуценты токсинов и их распространение. Впервые домоевая кислота была выделена из красных морских водорослей *Chondria armata*, которые в Японии носят название «домою». Эти водоросли долгое время использовались населением в традиционной медицине в качестве антигельминтного средства. Другими водорослями, продуцирующими токсин, являются *Chondria baileyana* и *Alsidium corallinum*. Дальнейшие исследования позволили установить, что продуцентами токсинов амезийного действия являются преимущественно диатомовые микроводоросли рода *Pseudo-nitzschia*: *Pseudo-nitzschia delicatissima*, *P. pungens*, *P. pseudodelicatissima*, а в дальневосточном бассейне *Pseudo-nitzschia multiseries*, *P. multistriata* и представитель диатомовых микроводорослей – *Chaetoceros concavicornis*. Кроме того, красная водоросль *Chondria armata*, в изобилии произрастающая в морях, омывающих остров Тайвань, Индонезию, Полинезию, продуцирует токсины амезийного действия [36, 81, 145, 151, 180, 201].

Токсические цветения *Pseudo-nitzschia* у берегов Канады, США и Новой Зеландии сопровождались сотнями случаев отравления и даже гибели людей, морских млекопитающих и птиц. В этих странах действуют службы мониторинга ДАР, контролирующие появление и развитие потенциально токсических видов диатомей. Случаи цветения *Pseudo-nitzschia* зарегистрированы и в дальневосточных морях России. По материалам многолетних сбо-

ров фитопланктона у юго-восточных берегов России (зал. Петра Великого Японского моря, Охотоморское побережье о-ва Сахалин), обнаружено 10 видов данного рода, 4 из которых оказались новыми для российских морей [15, 16, 23, 140].

Метаболизм и токсическое действие

Преобразование токсинов: Накопление и преобразование в моллюсках. При определенных условиях окружающей среды количество продуцентов токсинов амнезийного действия – микроводорослей рода *Pseudo-nitzschia*, в морской воде может резко увеличиваться. Обычно это происходит при недостаточной освещенности, пониженной температуре и различной степени солености воды. Скорость синтеза токсинов этой группы зависит также от доступности питательных веществ, в частности кремния, фосфора, азота и некоторых металлов, в основном железа [123].

Адгезия клеток этих микроводорослей приводит к образованию так называемого «морского снега», состоящего из своеобразных флоккулятов, которые оседают на морском дне и служат дополнительным источником пищи для придонных животных. Таким образом, обеспечивается быстрое поступление токсина к морским организмам.

Морские двустворчатые моллюски способны накапливать значительное количество токсина. Так, во Франции в 2000 г. содержание ДК в двустворчатых моллюсках находилось на уровне 33 мкг на 1 г ткани моллюска [28]. Количество токсина в мидиях, вызвавших отравление людей на острове Принца Эдуарда (Канада), составляло 900 мкг/г. В морских гребешках уровень токсина может достигать в органах пищеварительной системы 4300 мкг/г, в остальных тканях – 150 мкг/г [166].

Время очищения загрязненных организмов от накопленного токсина зависит от видовой принадлежности животного. У морского гребешка *Pecten mantus* данный процесс занимает более 29S дней. Предположено, что некоторые виды бактерий участвуют в процессе биодegradации домоевой кислоты, однако подобные микроорганизмы встречаются редко. Эти бактерии были выделены из синей мидии (*Mytilus edulis*) и морских ракушек (*Mya arenaria*), способных к быстрой элиминации токсина. Некоторые моллюски, например морской черенок (*Siliqua patula*), морской гребешок (*Placopecten magellanicus*), красная мидия (*Modiolus modiolus*) остаются ядовитыми в течение довольно длительного времени, что, возможно, объясняется отсутствием в них бактерий, разлагающих токсин данной группы [37, 166].

Накопление токсинов другими гидробионтами. Животные-фильтраторы и животные, питающиеся придонными отложениями, накапливая токсин, служат передаточным звеном перехода токсинов амнезийного действия к плотоядным организмам. При этом вследствие интоксикации изменяется поведение животных, которые становятся легкой добычей для хищников. К тому же они могут погибнуть непосредственно от действия токсина и стать добычей животных, питающихся падалью [69]. Кроме того, флоккуляты микроводорослей, превышающие по размерам отдельные клетки, могут служить кормом для более крупных морских животных и рыб.

Главным «потребителем» фитопланктона является зоопланктон, в том числе криль. Он становится основным звеном, через которое токсин попадает в организм кальмаров и некоторых китов. Мелкие рыбы, питающиеся смесью фито- и зоопланктона (анчоусы, сардины), также способны накапливать токсины домоевой кислоты. Уровень токсина во внутренних органах

этих рыб может достигать 444 мкг/г. Анчоусы являются значимым звеном передачи токсина морским млекопитающим и морским птицам [69, 98].

Многие крабы также способны накапливать домоевую кислоту, наибольшая концентрация токсина обнаруживается во внутренних органах. Краб *Polybius henslowii* Leach является пищей для некоторых видов рыб, морских птиц и в некоторых случаях – для человека. Уровень токсина, определенный во внутренних органах этих крабов, выловленных в Португалии, достигал 323,1 мкг /г, в остальных тканях он был в 4-12 раз меньше. Дандженесские крабы также способны накапливать токсин до уровня, превышающего предельно допустимый [49, 107].

Метаболизм токсинов в теплокровных животных. Домоевая кислота слабо адсорбируется из пищеварительного тракта в организме экспериментальных животных. Поглощение домоевой кислоты при оральном введении экспериментальным животным за 30 суток составило 4-7 %, а её полураспад в плазме крови продолжался примерно 2 ч.

Домоевая кислота, находящаяся в организме, практически полностью выводится через мочу, что указывает на минимальный метаболизм в организме. Нарушение функций выделительной системы организма значительно увеличивает концентрацию этих токсинов в крови, а следовательно и продолжительность нахождения домоевой кислоты в организме, что представляет дополнительную опасность для людей с почечной недостаточностью [169, 177, 180].

Механизм токсичного действия. Механизм токсичного действия домоевой кислоты предполагает воздействие на ионотропные глутаматные рецепторы нейронов в составе центральной нервной системы. Домоевая кислота проявляет высокое сродство к каинатным рецепторам, которые принадлежат к подклассу глутаматных рецепторов, и ведёт к открытию Na^+ -каналов, контролирующихся потоком ионов Na^+ , тем самым способствует деполаризации клеточных мембран. Это приводит к сопутствующему потоку ионов Ca^{2+} , что является токсическим эффектом и вызывает гибель клетки.

Существует два больших класса глутаматных рецепторов: метаботропные глутаматные рецепторы, механизм действия которых обусловлен функционированием гуанозин-5'-трифосфата, обеспечивающего образование вторичных посредников для осуществления мембранного транспорта, а также ионотропные глутаматные рецепторы, осуществляющие регулирование ионного распространения с целью быстрой синаптической передачи [151, 192].

Таким образом, основной мишенью действия токсина являются каинатные и АМРА (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) подтипы постсинаптических глутаматовых рецепторов нервной системы [68]. Однако при введении домоевой кислоты в высокой концентрации в процесс разрушения нейронов вовлекается также рецептор NMOA (N-метил-О-аспартат), являющийся подтипом глутаматовых рецепторов [86]. Действие домоевой кислоты на эти рецепторы приводит к открытию кальциевых каналов мембраны клеток, вследствие чего увеличивается ток Ca^{2+} внутрь клеток и одновременно ускоряется его высвобождение из эндоплазматического ретикулуума. Кроме того, снижение Ca^{2+} -АТФазной активности вследствие недостатка АТФ, по-видимому, способствует повышению концентрации ионов кальция. Домоевая кислота также ингибирует Ca^{2+} и кальмодулин-стимулированную аденилатциклазную активность, что ведет к уменьшению количества цАМФ. Известно, что цАМФ активирует протеинкиназу А и тем самым снижает поступление кальция в клетку. Данный меха-

низм позволяет избежать перегрузки клеток этим веществом. Уменьшая количество цАМФ, домоевая кислота обеспечивает неконтролируемое поступление ионов кальция в клетки, что приводит к нарушению ряда их функций. В частности, нарушается гомеостаз внутриклеточного кальция в нейронах и, как следствие, происходит их гибель [136]. Это свойство получило название эксайтотоксического действия [12].

Домоевая кислота воздействует на ионотропные глутаматные рецепторы и поэтому рассматривается как агонист, обладающий средством к нон-N-метил-D-аспаратнокислотному рецептору. Данный токсин более специфичен, чем агонисты избирательных каинатных рецепторов. Домоевая кислота обладает высоким средством как к глутамат-R5, так и глутамат-R6 сабунитам каинатных рецепторов. При более высоких концентрациях домоевая кислота также взаимодействует с K1 и K2 сабунитами каинатных рецепторов, а также с сабунитами других ионотропных рецепторов, в частности, α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазолон-4-пропионатно кислотным рецептором. Первичный механизм действия домоевой кислоты осуществляется путем активации каинатных рецепторов, обладающих низким средством группы глутамат-R5/R6-содержащих рецепторов [169, 192].

Домоевая кислота осуществляет токсическое действие через эти рецепторы. Сопротивление глутамат-R5/R6-содержащих рецепторов уменьшается при действии домоевой кислоты. Особенности фармакологии домоевой кислоты в следующем:

- токсин обладает избирательным средством к глутамат-R5/R6-содержащим рецепторам, но при более высоких концентрациях он взаимодействует и с другими типами рецепторов;
- каинатные рецепторы имеют отличающуюся конфигурацию и локализацию, что способствует выполнению различных функций этих двух видов рецепторов.

Токсичность домоевой кислоты может быть приостановлена воздействием различных антагонистов на восприимчивые к ней каинатные рецепторы. Возможно, данные эффекты отражают действия постсинаптических нон-N-метил-D-аспаратнокислотных рецепторов. Однако, каинатные рецепторы расположены пресинаптически, поэтому они регулируют выброс глутамата, вызванный действием домоевой кислоты.

Глутамат-R5/R6-содержащие каинатные рецепторы обнаружены на самом отростке и на его концевом пресинаптическом участке интернейронов в гиппокампе, где эти рецепторы или стимулируют, или ингибируют выпуск медиаторов нервных импульсов. Вероятно, домоевая кислота воздействует на системы, участвующие в передаче нервного импульса в синапсах [78, 145, 151, 177, 192].

Выявлены две формы нейрональной дегенерации: при первой – нейроны увеличиваются в размерах и принимают округлую форму, при второй – нервные клетки уменьшаются в размерах и сморщиваются. Наконец, каинатные рецепторы находятся на нейроглии и на нейронах, и участвуют в глияльной нейротоксичности. Противодествующий глиоз и глиотоксичность наблюдаются вследствие воздействия домоевой кислоты. В результате одновременно с дегенерацией нейронов происходит активация глияльной ткани (микроглии и астроцитов) [29, 78]. По-видимому, существуют и другие механизмы, которые, как предполагается, способствуют развитию нейрональной дегенерации: повышается уровень индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и увеличивается количество оксида азота (NO), продуцируемого глияей, происходит избыточное высвобождение глутамата из си-

наптических вакуолей, нарушается способность астроцитов утилизировать глутамат [30, 136, 152].

Морфологические изменения тканей головного мозга представлены некрозом его глубинных областей, в частности гиппокампа и таламуса, богатых глутаматовыми рецепторами. При гистологическом исследовании у крыс через 5 дней после однократного внутривенного введения токсина в количестве 0,75 мг/кг выявлены обширные повреждения пирамидальных нейронов в различных областях головного мозга, в основном в области ворот зубчатого ядра гиппокампа. В опытах на новорожденных крысах при подкожном введении токсина зафиксированы и повреждения спинного мозга [8, 31, 62, 86, 194].

Глутаматовые рецепторы присутствуют также в сердце и других органах и тканях, которые могут стать мишенью эксайтотоксического действия домоевой кислоты. Наличие данных рецепторов в проводящей системе сердца позволяет объяснить возникновение при интоксикации организма сердечно-сосудистых нарушений, в частности появление аритмий [68].

Таким образом, механизм действия домоевой кислоты довольно сложен и изменяется в зависимости от области воздействия и локальной концентрации токсинов.

Характеристика опасности: *Токсикологическая характеристика.* Домоевая кислота плохо абсорбируется в кишечнике. В опытах на яванских макаках установлено, что абсорбция домоевой кислоты составляет около 4-7% от перорально введенной дозы [183]. В то же время для возникновения симптомов при пероральном введении требуется количество токсина, почти в 10 раз большее, чем при парентеральном введении. Так, LD_{50} при внутривенном введении составляет для мышей 3,6 мг на 1 кг массы тела, для крыс - 4,0 мг / кг, а при пероральном введении крысам - 3570 мг/кг [73, 191, 198].

При исследовании на крысах установлено, что новорожденные особи почти в 40 раз чувствительнее к действию токсина, чем половозрелые. Это связывают с меньшей, чем у взрослых особей, скоростью элиминации домоевой кислоты [198]. Домоевая кислота экскретируется из организма почками – в основном вследствие клубочковой фильтрации. Так, определено, что у крыс общий клиренс токсина составляет 9,12 мл/мин на 1 кг массы тела [167]. Изучение суточной экскреции токсина в течение 64 дней показало, что при пероральном введении токсина в количестве 0,1 и 5,0 мг/кг в сутки данный показатель составил около 1,8% введенной дозы и оставался постоянным в течение всего времени исследования [182].

Домоевая кислота, выделенная из тканей мидий, оказывает более выраженное токсическое действие на нейроны, чем очищенный токсин. В опытах на мышах при сравнении относительной токсичности экстракта контаминированных мидий и чистой домоевой кислоты токсическая доза (TD_{50}) составила соответственно 2,9 и 3,9 мг/кг [175]. Как предполагается, подобное усиление воздействия домоевой кислоты (даже в субтоксических дозах) происходит вследствие эксайтотоксического эффекта глутамата и аспартата, которые в большом количестве содержатся в мидиях. Возможно, данный синергизм осуществляется путем воздействия на ионные Mg^{2+} -каналы, связанные с NMDA- рецепторами (ионотропный рецептор глутамата) [137].

Для установления дозы переносимого суточного поступления были использованы результаты опытов на грызунах и приматах. Учитывали также данные, полученные при расследовании отравления людей мидиями в Канаде в 1987 г. Известно, что у одного обследованного, в организм которого токсин поступил в количестве 0,2-0,3 мг/кг, никаких симптомов отравления

не наблюдалось, а среднетяжелое поражение отмечалось у 7 пациентов при поступлении токсина в количестве 0,9-2,0 мг/кг [107].

Результаты исследований показывают, что как у людей, так и у яванских макаков возникают одинаковые дозозависимые реакции на введение токсина. Таким образом, использования обычного фактора безопасности, учитывающего межвидовые различия, не требуется. Неврологические эффекты в результате воздействия домоевой кислоты у людей и приматов одинаковы и сопровождаются повреждением гашпокамина. Опыты на приматах продемонстрировали, что при пероральном введении токсина в количестве 0,75 и 0,5 мг/кг отрицательные эффекты отсутствуют, а клинические проявления (рвота) развиваются при введении 11,0 мг/кг токсина [84, 85, 107, 161, 184, 185].

На основании этих данных для установления дозы переносимого суточного поступления было принято количество токсина 0,75 мг/кг; при этом использовали фактор безопасности, равный 10. Возможное усиление токсичности за счет взаимодействия домоевой кислоты с глутаматом и аспаратом при употреблении в пищу контаминированных продуктов не учитывали. Таким образом, расчетная доза переносимого суточного потребления составляет 0,075 мг/кг [107].

Концентрация, оказывающая неблагоприятное воздействие на организм человека составляет 1,0 мг/кг домоевой кислоты массы тела. Для учёта индивидуальной устойчивости запас прочности составил 10. Содержание острой рекомендуемой дозы составило 0,1 мг/кг домоевой кислоты массы тела. Однако до сих пор не известны мутагенный и тератогенный потенциалы данных соединений, поэтому рекомендуемое количество установлено для здоровых людей и не учитывает индивидуальные особенности других групп населения, в частности, беременных женщин, людей с ослабленным здоровьем в результате различных заболеваний и т.д. [81, 101, 177, 180, 202, 203].

Клиническая картина острого отравления. Первые признаки отравления развиваются в сроки от 15 мин до 38 ч после приема пищи, содержащей токсин. Сначала появляются гастроинтестинальные симптомы: тошнота, рвота, режущие боли в животе и диарея. При благоприятном течении процесса эти проявления исчезают через несколько дней. Неврологическая симптоматика может включать в себя сильную головную боль, потерю равновесия и головокружение, зрительные нарушения, спутанность сознания, дезориентацию в пространстве и времени, мутизм, неконтролируемое агрессивное поведение. Таким образом, при суммировании полученных данных, установлены следующие доминирующие признаки отравления, %: тошнота (77 %), рвота (76 %), брюшные судороги (51 %), головная боль (43 %), диарея (42 %) и потеря памяти (25 %). В ряде случаев отмечаются насильственные жевательные движения, гримасничание, миоклонии, аритмия, нестабильность артериального давления, бронхиальная гиперсекреция, конвульсии, кома.

При отравлении токсинами этой группы регистрируются также случаи летального исхода, особенно среди пожилых людей старше 60 лет с ослабленным здоровьем, которые проявляются на 11-24 сутки. Воздействие токсинов данной группы молодым организмом переносятся гораздо легче и симптомы отравления при этом менее выражены.

Таким образом, отмечена высокая корреляция между возрастом пострадавших и развитием определенной симптоматики: у пациентов моложе 40 лет в основном развиваются гастроинтестинальные симптомы, в возрасте

старше 40 лет - неврологические. Иногда при отравлении отмечается перманентная неврологическая патология, характеризующаяся кратковременной потерей памяти [108].

При попадании в организм 15-20 мг (0,2-0,3 мг/кг массы тела) домоевой кислоты симптомы отравления не проявляются. Умеренные признаки отравления регистрируются при употреблении 60-110 мг (0,9-2,0 мг/кг массы тела) домоевой кислоты, а наиболее тяжёлые неврологические признаки устанавливались при употреблении 135-295 мг (1,9-4,2 мг/кг массы тела) домоевой кислоты. Отдаленные последствия отравления и наличие кумулятивной токсичности до настоящего времени не установлены. Специфического антидота для домоевой кислоты пока не обнаружено [9, 32, 81, 177, 180, 201].

Случаи отравления людей. Наиболее известное и доказанное отравлением домоевой кислотой произошло в 1987 г. в Канаде, когда пострадали 107 человек (в 4 случаях отмечен летальный исход) после употребления в пищу мидий, собранных на острове Принца Эдуарда [145].

Безопасный уровень токсинов в пищевых продуктах. При принятии острой рекомендуемой дозы токсинов группы домоевой кислоты 0,1 мг/кг массы тела, в соответствии с принятым запасом прочности, содержание токсинов в тканях моллюсков различной массы неодинаково и составляет 60 мг/кг мяса моллюска, если общая его масса составляет 100 г, 24 мг/кг при общей массе моллюска – 250 г, а также 16 мг/кг, если общая масса моллюска достигает 380 г [81, 101, 177, 180, 202, 203].

Для установления безопасного уровня домоевой кислоты в моллюсках *Siliqua patula* (клем) разработана формула [107] согласно расчетам, безопасный уровень токсина не должен превышать 19,4 мг/кг (20 мкг/г).

Эту формулу использовали также при установлении безопасного уровня домоевой кислоты в крабах. При этом учитывали, что в пищу употребляют и мясо, и внутренние органы крабов, поскольку мясо крабов практически не содержит токсина, данный показатель, равный 166,8 г (95-й перцентиль), определяли с учетом массы внутренних органов. Уровень потребления крабов населением принят за 1 краб на человека (82-й перцентиль). Как и в предыдущем случае, возможное снижение уровня домоевой кислоты в процессе кулинарной обработки не учитывали. В результате расчетов оказалось, что безопасный уровень токсина в крабах не должен превышать 31,5 мг/кг (30 мкг/г) [107].

Содержание домоевой кислоты в пищевых продуктах ограничено во многих государствах. Содержание токсинов амнезийного действия в Российской Федерации не регламентируется, однако, USDA (United States Food and Drug Administration) установила безопасный уровень содержания токсинов амнезийного действия для тела двусторчатых моллюсков - 20 мг/кг, для внутренних органов крабов 30 мг/кг [13]. «СанПин 2.3.4.050-96 Производство и реализация рыбной продукции. Санитарные правила и нормы» также предусматривает контроль численности токсичных видов микродорослей в маркультурных хозяйствах с периодичностью в 10 дней при вылове моллюсков.

Согласно «Техническому Регламенту Таможенного Союза» ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», содержание домоевой кислоты в моллюсках не должно превышать 20 мг/кг; во внутренних органах крабов – 30 мг/кг [24, 110].

5. ТОКСИНЫ НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Неврологические отравления, возникающие при употреблении загрязнённых гидробионтов, были известны ещё в XVIII в. и, по-видимому, являются самыми распространёнными заболеваниями, вызываемыми токсинами морского происхождения. Интоксикация сопровождается тошнотой, диареей, болью в животе и неврологическими признаками, а именно парестезией, симптомами которой являются спонтанное возникновение онемения, покалывания, жжения в конечностях. Синдром данных заболеваний связан с употреблением гидробионтов, содержащих нейротоксины типа бреветоксины, синуатоксины и майтотоксины [81, 117, 203].

Нейротоксины обладают исключительно выраженным действием на функции центральной нервной системы, что позволяет отнести их к группе сильных нейротропных ядов. Действия данных соединений заключается в изменении проницаемости клеточных мембран нейронов посредством воздействия на ионные каналы, в результате чего изменяется возбудимость нервных клеток. Однако, механизм действия рассматриваемых токсинов различен.

5.1. Бреветоксины

Неврологические отравления при употреблении моллюсков впервые были зарегистрированы в районе Мексиканского залива, Юго-Восточного побережья США и Новой Зеландии. Синдром отравления связан с употреблением двусторчатых моллюсков, которые аккумулируют бреветоксины в результате фильтрации морской воды, содержащей, прежде всего, морские водоросли динофлагелляты рода *Karenia*. Другой группой токсичных водорослей являются рафидофиты (*Chattonella spp.*) [32, 81, 117, 203].

Массовое размножение динофлагеллят вида *Karenia brevis* (ранее *Gymnodinium breve* и *Phychodiscus brevis*) способствует изменению цвета морской воды и приводит к массовой гибели рыб. Пары воды, содержащие большое количество токсинов данных водорослей, вызывают респираторные заболевания у людей. В 60-х гг. XX столетия была установлена токсичность моллюсков, питающихся водорослями вида *Karenia brevis*, а также обнаружены симптомы неврологического отравления, сходные с симптомами синуатеры [7, 34, 117, 129, 203].

Физико-химические свойства

Соединения. Бреветоксины представляют собой циклические полиэфиры. Исследователям продолжительное время не удавалось отделить бреветоксины от других токсинов, вырабатываемых культурой вида *K. brevis*. Однако использование современных методов анализа позволило произвести очистку фракции бреветоксинов из культуры водорослей и выделить два класса: фракцию Т46 – альдегид бреветоксина А и Т47 – альдегид бреветоксина В.

В состав бреветоксина может входить 10 последовательно соединённых циклических эфиров, составляющих основание А-типа, или 11 последовательно соединённых циклических эфиров, составляющих основание В-типа. А-кольцо двух типов содержит группу лактона. Со стороны полициклической молекулы токсина А-типа находится три сопряжённых шестичленных цикла с радикалами. Следующее кольцо, сопряжённое с тремя

шестиугловыми кольцами, представляет собой кольцо с восемью членами, которое придаёт гибкость всей молекуле бrevetоксина А-типа и формируется в форме «лодки» или «короны». Структура в форме «лодки» является наиболее выгодной и устойчивой по сравнению с линейной молекулой токсина, имеющей длину около 30 Å.

В структуре бrevetоксина В-типа со стороны полициклической молекулы относительно А кольца находится альдегидное К-кольцо и эпоксидное Н-кольцо. Кроме того, структура бrevetоксинов содержит уникальное девятичленное Е-кольцо, которое связывает фрагменты сопряжённых колец от А- до D- и от F- до J-. Показано, что Е-кольцо в структуре бrevetоксина А-типа обеспечивает большую структурную гибкость молекуле по сравнению с молекулой В-типа. В настоящее время идентифицировано девять производных бrevetоксина (табл. 5), которые продуцируются морскими микроскопическими водорослями – от бrevetоксина-1 до бrevetоксина-9 [34, 44, 129, 146].

Таблица 5

Радикалы бrevetоксинов

№ п/п	Токсин	Радикал
Бrevetоксины А-типа		
1	Бrevetоксин-1	$=CH_2(=CH_2)OH$
2	Бrevetоксин-7	$=CH_2(=CH_2)CH_2OH$
3	Бrevetоксин-10	$=CH_2CH(=CH_2)CH_2OH$
Бrevetоксин В-типа		
4	Бrevetоксин-2	$=CH_2(=CH_2)OH$
5	Бrevetоксин-3	$=CH_2(=CH_2)CH_2OH$
6	Бrevetоксин-5	К =циклический ацетат
7	Бrevetоксин-6	Н=циклический эпоксид
8	Бrevetоксин-8	$=CH_2COCH_2Cl$
9	Бrevetоксин-9	$=CH_2CH(CH_3)CH_2OH$

Продеценты токсинов и их распространение. Продуцентами бrevetоксинов являются динофлагеллаты вида *Karenia brevis*, ранее известные как *Gymnodinium breve* и *Ptychodiscus brevis*, произрастающие в Мексиканском заливе. Из культур этих морских водорослей и загрязнённых моллюсков учёными был выделен источник биологической активности, который явился причиной его неврологической активности в отношении биологических объектов. Токсическое действие бrevetоксинов напоминало действие сигуатеры, из аккумулирующихся некоторых загрязнённых рыб.

Представители трёх различных родов в составе семейства *Raphidophyceae*, а именно *Chattonella marina*, *Fibrocapsa japonica*, *Heterosigma akashimo*, являются продуцентами нейротоксинов. Водоросли этих родов продуцируют производные бrevetоксина В-типа, виды родов *Fibrocapsa* и *Heterosigma* – дополнительно бrevetоксин А-типа. В тканях рыбы, отравленной в результате массового размножения микроскопических токсичных водорослей вида *Chattonella cf. verruculosa*, были обнаружены три производных бrevetоксина В-типа – бrevetоксин-2, -3 и -9. Доля бrevetоксина-2 среди перечисленных производных является преобладающей [34, 44, 117, 129, 146, 203].

Метаболизм и токсическое действие

Преобразование токсинов. Бrevetоксины являются циклическими полиэфирами, сгруппированными согласно структуре их основы А- или В-типа. В общей массе бrevetоксинов доминирует бrevetоксин А-типа и его производные – бrevetоксин-1 и -7. Среди производных В-типа преобладают бrevetоксин-2, -3 и -9. Из перечисленных производных бrevetоксина В-типа в тканях моллюсков, питавшихся динофлагеллятами рода *Karenia brevis*, выявлено высокое содержание бrevetоксина-2. Суммарная концентрация производных бrevetоксина В-типа в моллюсках выше, чем А-типа. Бrevetоксины в организме моллюсков подвергаются метаболизму, что может способствовать повышению токсичности тканей моллюсков [44, 91, 146].

Первый из обнаруженных токсинов данной группы был идентифицирован как таурин, сопряжённый с бrevetоксином В типа, который находился в тканях моллюска вида *Austrovenus stutchburyi* и был обозначен как бrevetоксин-В1.

Три новых формы бrevetоксина – бrevetоксин-В2, -В3 и -В4, были выделены из мидий вида *Perna canaliculus*. Бrevetоксин-В2 в положении К кольца сопряжён с цистеином, что приводит к S-окислению и переходу в альдегидную форму. Бrevetоксин-В3 расщеплён в D-кольце и этерифицирован до спирта. В составе бrevetоксина-В4 имеются жирные кислоты, которые сопряжены с токсином посредством амидных связей бrevetоксина-В2 [91, 129, 146, 147].

Метаболиты бrevetоксина А-типа – цистеиновый конъюгат и его окисленная форма, также были обнаружены в тканях моллюсков *Crassostrea virginica* и *Busucon contrarium* в других районах промысла, в том числе Мексиканском заливе. В тканях моллюсков обнаружены различные метаболиты бrevetоксина А- и В-типа, в том числе его цистеиновый метаболит, являющийся окисленной формой цистеинового конъюгата. Кроме того, были идентифицированы вероятные предшественники вышеперечисленных соединений – глицин-цистеин, глутатион и γ -глутамил-цистеиновые конъюгаты. Бrevetоксины А- и В-типа образуют цистеиновый конъюгат в результате гидролиза глутатионного конъюгата. Также удалось обнаружить целый ряд метаболитов бrevetоксина-В4, представляющие собой жирнокислотные цистеиновые конъюгаты, образование которых осуществлялось присоединением жирных кислот к амидной связи (**рис. 3**) [129, 147].

Механизм токсичного действия. Механизм молекулярного действия бrevetоксинов заключается в изменении проницаемости клеточных мембран нейронов посредством воздействия на натриевые каналы, в результате чего изменяется возбудимость нервных клеток. Исследование функциональной активности синтетических производных, идентифицированных как молекулярные части токсина, показало, что они способствуют определённой трансформации мембранного канала в виде четырёх дискретных эффектов ионного состояния. Сродство бrevetоксинов и натриевых каналов посредством различных взаимодействий приводит к мембранной деполаризации и инициации возбудимости нервных и мышечных волокон. Преимущественное действие бrevetоксинов направленно на трансформацию натриевых каналов нейронов, где возбудимость сначала активизируется, а затем ингибируется.

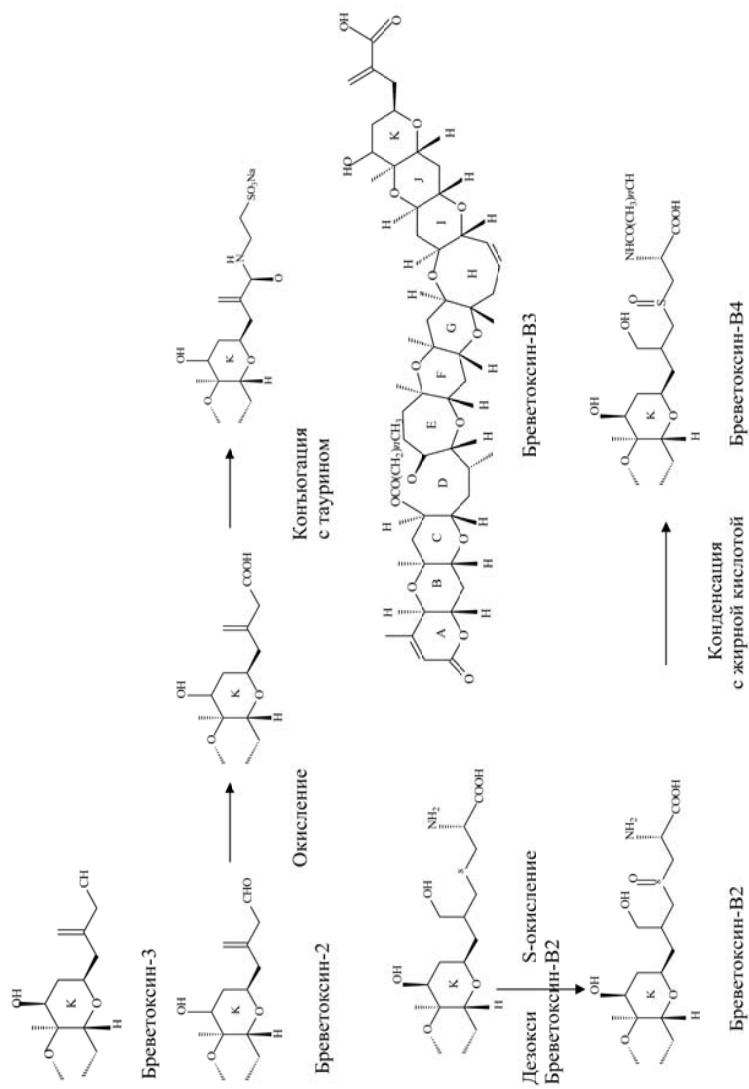


Рис. 3. Структура метаболитов бреветоксинов в организме моллюсков

Воздействие токсинов данной группы через дыхательные пути ведёт к деполаризации холинергических нервных окончаний, где происходит высвобождение химического медиатора или передатчика нервного возбуждения ацетилхолина, что приводит к сокращению гладкой мускулатуры. Токсин, который попадает в организм через желудочно-кишечный тракт, в первую очередь оказывается в печени, где в результате реакций окисления и/или гидролиза, образуется новая биологически активная форма. Затем преобразованные аналоги токсина транспортируются кровью к вегетативным или центральным отделам нервной системы. Наиболее серьезное системное воздействие бреветоксинов установлено на систему дыхания, нарушение которой происходит за счёт воздействия на центростремительные импульсы вегетативного узлового ганглия, регулирующего дыхательные центры среднего мозга. В результате такого воздействия наступает паралич диафрагмы, который может оказывать прямое действие на средний мозг и/или блокировать диафрагмальный нерв [91, 147].

Характеристика опасности. В настоящее время окончательная оценка риска нейротоксинов не установлена, поскольку окончательно не исследовано токсическое действие различных аналогов бреветоксинов, а также метаболитов, образующихся в тканях гидробионтов.

Токсикологическая характеристика. Острая токсичность двух наиболее важных значимых бреветоксинов составляет [34, 146]:

- 1) оральное введение – LD_{50} : бреветоксин-2 – 6600 мкг/кг массы тела; бреветоксин-3 – 520 мкг/кг;
- 2) внутриполостное введение LD_{50} : бреветоксин-2 – 200 мкг/кг; бреветоксин-3 – 170 мкг/кг.

Клиническая картина острого отравления. Отравление нейротоксинами связано с употреблением в пищу гидробионтов, загрязнённых фикотоксинами. Интоксикация сопровождается тошнотой, диареей, болью в животе и неврологическими признаками, а именно ощущением онемения, покалывания, жжения в конечностях, головной болью, слабостью, болью в мышцах и суставах, а также нарушением восприятия горячего и холодного, головокружением, брадикардией, бронхальными и мышечными спазмами. Вдыхание каплей воды, содержащей бреветоксины, приводит к затруднению дыхания и глотания. Неврологические симптомы проявляются в период от нескольких минут до нескольких часов после употребления гидробионтов загрязнённых токсинами и проходят в течение нескольких суток. Смертельные исходы при отравлении нейротоксинами не зарегистрированы, однако в отдельных случаях требуется поддержка дыхания.

Случаи отравления людей. В 1987 г. в Северной Каролине (США) было зарегистрировано массовое отравление людей нейротоксинами при употреблении ими сырых и кулинарно обработанных моллюсков. Среди отравившихся людей доля гастроэнтерологических симптомов составила 23 %, а неврологических – 39 %. Это было обусловлено употреблением моллюсков средней массой 100 и 150 г, содержащих 120 мкг бреветоксин-3/100 г, а значит способствовало потреблению 2-3 мкг эквивалента бреветоксина-3 на кг массы тела и проявлению симптомов отравления нейротоксинами [34, 40, 91, 115].

Безопасный уровень токсинов в пищевых продуктах. Для регулирования отравления нейротоксинами в некоторых странах за предельную концентрацию принято 20 «мышинных единиц» на 100 г мяса моллюска, что соответствует количеству 80 мкг эквивалента бреветоксина-2. В Российской Федерации содержание бреветоксинов в гидробионтах не регламентируется [24, 91, 129, 147].

5.2. Сигуатоксины

Термин «сигуатера» происходит от испанского слова «*ciguá*», широко распространённой в Карибском бассейне морской улитки, которая при потреблении в пищу вызывает расстройство пищеварения, характеризующееся неврологическими, сердечно-сосудистыми и гастроэнтерологическими симптомами. Случаи заболевания сигуатерой были известны ещё в XVIII столетии и, по-видимому, являются самыми распространёнными заболеваниями, вызываемыми токсинами гидробионтов.

Известно, что экосистемы коралловых рифов отличаются обширным видовым разнообразием гидробионтов. Наиболее примитивные представители морской флоры и фауны представлены продуцентами, использующими отпугивающие средства или вырабатывающие вторичные метаболиты, которые демонстрируются для отпугивания и приобретения некоторых конкурентоспособных преимуществ [196].

Вторичные метаболиты не принимают значительного участия в обменных процессах организмов продуцентов, однако их химические структуры и физиологические воздействия разнообразны и способствуют выживанию гидробионтов. Механизм синтеза вторичных метаболитов, возможно, сохраняется путем повышения выживаемости организмов над подобными видами, в которых данные метаболиты не продуцируются. Но биосинтез биологически активных метаболитов может также иметь и другие функции. Некоторые виды динофлагеллят, находящиеся в составе экосистем коралловых рифов, вырабатывают вторичные токсичные метаболиты, разрушительно воздействующие на трофических уровней, которые значительно удалены от предполагаемых исходных продуцентов. Динофлагелляты рода *Gambierdiscus*, а именно вид *Gambierdiscus toxicus*, является продуцентом вторичных метаболитов, вызывающих отравление людей сигуатерой при употреблении рыб. Специфические вторичные метаболиты и их производные, обнаруживаемые в рыбах, были названы сигуатоксинами [25, 32, 75, 81, 202].

Физико-химические свойства

Структура. Сигуатоксин впервые был выделен из морского утря, выловленного в Тихом океане, и был обозначен как основная форма сигуатоксинов – сигуатоксин-1. Источниками сигуатоксинов являются морские бентосные динофлагелляты вида *G. toxicus*, которые живут на водных поверхностях, свободных от коралловых рифов, и являются эпифитными морскими водорослями. Сигуатоксин имеет различные структуры, которые представляют собой состоящие из 13-14 эфирных колец жирорастворимые циклические полиэфирные соединения, без запаха и цвета. В молекуле данного соединения наблюдается наличие нескольких конъюгатных связей и отсутствие гетероциклических атомов. Молекулярная масса этого токсина – 1110,6 Да, формула – $C_{60}H_{86}O_{19}$ [25, 128].

Карибский сигуатоксин имеет молекулярную массу – 1140,6 Да, формулу – $C_{62}H_{92}O_{19}$ и характеризуется высоким уровнем токсичности со средней смертельной дозой, составляющей 3,7 мкг/кг. Данный сигуатоксин почти в 15 раз менее токсичен, чем его тихоокеанский аналог и был выделен из тканей рыб *Sphyræna barracuda* и *C. latus*, где он доминировал. В тканях этих загрязнённых рыб, помимо преобладающей формы токсина, было обнаружено присутствие пяти его производных, в том числе: карибская форма

сигуатоксина-1 с молекулярной массой 1141,6 Да; карибская форма сигуатоксина-2, изомер в положении основной цепи токсина С56.

Производные карибской формы сигуатоксина-1 и -2 только на 40-60 % участвуют в формировании общей токсичности тканей загрязнённых рыб. Кроме указанных выше соединений, в комплекс сигуатоксинов входят три дополнительных производных, а также известно семь структурно близких веществ карибской форме сигуатоксина [75].

Продуценты токсинов и их распространение. Отравление человека, вызванное употреблением рыб, загрязнённых токсинами, обозначено как болезнь сигуатера, которая свойственна для субтропических и тропических регионов, где распространены коралловые рифы. Это заболевание вызвано употреблением рыб, которые аккумулируют в тканях жирорастворимые сигуатоксины, полученные в результате их передвижения по пищевой цепи от динофлагеллят *Gambierdiscus spp.* к хищным рыбам [25, 35, 196].

Токсичность тропической рыбы зависит от места её вылова и продолжительности обитания в районе рифов. Уровень содержания токсинов в ткани рыб, обитающих в солоноватых водоёмах незначителен, поскольку степень загрязнения воды сигуатоксинами невелика. Аналогичное предположение можно сделать и для видов рыб, ответственных за отравление сигуатоксинами, например, *Scomberomorus cavalla* и *Caranx latius*.

Перемещение сигуатоксинов от динофлагеллят до людей, потребляющих морепродукты, начинается в скоплениях различных видов динофлагеллят в толще воды. Наиболее значимыми являются представители рода *Gambierdiscus*, *Prorocentrum*, *Ostreopsis*, *Coolia*, *Amphidinium*. Перечисленные разновидности токсичных водорослей занимают бентос в спокойных, отличающихся незначительным движением, средах обитания и выступают питательным субстратом, в первую очередь, для полипов коралловых рифов и прибрежных мангровых экосистем [51, 100, 127].

Первым продуцентом сигуатоксинов был идентифицирован представитель рода *Diplopsalis*, позднее определённый как новый и единственный вид рода *Gambierdiscus toxicus*. Затем, после обнаружения *G. toxicus*, было установлено несколько новых видов, относящихся к этому роду, которые отличаются по географическим и физиологическим признакам [25, 35].

Таксономические исследования водных акваторий, загрязнённых сигуатерой, позволили описать множество новых видов микроводорослей рода *Gambierdiscus*, включая *Gambierdiscus belizeanus*, *Gambierdiscus yasumotoi*, *Gambierdiscus pacificus*, *Gambierdiscus australes*, и *Gambierdiscus polynesiensis*. Токсичность вида *G. belizeanus* не установлена, а вида *G. yasumotoi* представлена наличием активности экстракта, соответствующей майтотоксину. Установлена активность видов *G. pacificus*, *G. australes* и *G. polynesiensis*, подобная сигуатоксину, виды *G. pacificus*, *G. australes* оказались менее токсичны, а вид *G. polynesiensis* характеризовался исключительно высоким уровнем токсического воздействия.

Уровень токсичности всех представителей рода *Gambierdiscus* может иметь широкий диапазон и зависит от множества факторов, в том числе от уровня освещённости, температуры и содержания соли в воде. Например, повышение температуры выше 28 °C способствует увеличению токсичности динофлагеллят [38].

Характерные для сигуатеры желудочно-кишечные, неврологические и кардиологические симптомы были описаны в литературе ещё в XVIII в. Отравления людей сигуатоксинами, вызванные употреблением загрязнённой токсинами рыбы, распространены на Гавайях, Пуэрто-Рико, Виргинских островах и других регионах [25, 35, 81, 202, 203].

Сфера действия синуатеры постоянно расширяется, в связи с повсеместным увеличением токсичных или вредоносных случаев цветения морских водорослей. Возможно, такие увеличения связаны с антропогенными и природными факторами, которые способствуют изменению окружающей среды, включая глобальное потепление и загрязнение водных акваторий органическими отходами. Безусловно, данные факторы могут явиться причиной возникновения массового размножения динофлагеллят, приводящих к возникновению случаев заболевания синуатерой. Например, увеличение температуры поверхности моря привело бы к массовому размножению динофлагеллят и, в конечном итоге, к повышению токсичности рыбы в Пуэрто-Рико [148].

Известна также положительная корреляция между температурой поверхностных слоёв морской воды и массовым размножением токсичной водоросли *G. toxicus* на острове Таити. Причина данных явлений, возможно, обусловлена хозяйственной деятельностью человека, приводящей к загрязнению прибрежных акваторий органическими отходами, и, в итоге, к повышению уровня заболевания синуатерой. С другой стороны, охлаждение морской воды, вызванное естественными явлениями, способствует снижению жизненной активности динофлагеллят [42].

Механическое разрушение коралловых рифов, например, из-за строительных работ в береговой зоне, также способствует массовому размножению *G. toxicus*. Подводные нефтяные платформы и статичные искусственные рифы, возводимые в пределах субтропических и тропических широт, обеспечивали поддержание кораллов и других организмов тропического бентоса, включая *Gambierdiscus* spp. Данные структуры создают новую среду обитания в зонах поверхностного слоя и служат местами скопления рыбы. Это в определённой степени способствует развитию эпидемиологической ситуации, связанной с синуатерой, поскольку повышение температуры поверхностных слоёв морской воды в течение нескольких десятилетий приводит к существенному изменению видового состава и распределения морских организмов в толще воды, а значит, и пути миграции рыб. Развитие аквакультуры в прибрежных зонах или на сооружениях, расположенных на некотором удалении от береговой зоны, также служит субстратом для бентосной флоры. Другие природные и антропогенные факторы могут стать причиной разрушения экосистемы коралловых рифов, в частности, туризм, отложение осадков из-за эрозии, а также сброс отходов с судов или береговой зоны [75, 100].

Синуатоксины динофлагеллят отличаются от известных токсинов, характерных для «красных приливов» открытых морей умеренных широт. Тропический бентос и эпифитные динофлагелляты не приспособлены к активному перемещению в толще воды и произрастают исключительно в спокойных, относительно закрытых от активного движения воды, участках, а морские течения и волнения способствуют некоторому разрежению этих водорослей. Скопления рыб, загрязнённых синуатоксинами, неоднородно распределяются вокруг тропических островов и некоторых континентальных зон и соответствуют локализации бентосных скоплений динофлагеллят в застойных мангровых системах, на подветренных участках коралловых рифов и атоллов. В данных зонах геофизические условия препятствуют активному движению и смешению водных масс, благодаря чему несколько обособленные экосистемы являются идеальным местом обитания для мальков рыб и беспозвоночных, которые в процессе перехода в более взрослые

особи перемещаются и заселяют участки коралловых рифов с повышенным движением воды.

Причины накопления сигуатоксинов в тропических рыбах кроются, прежде всего, в стимуляции и поддержании переселения мальков рыб из застойных участков рифов в зоны с более активным движением воды, а также хищничество рыб, загрязнённых сигуатоксинами. Динамику движения токсинов можно отследить по пищевой цепи: травоядная или всеядная рыба > хищная рыба > человек.

Кроме того, сигуатоксины нарушают равновесие в экосистемах за счёт развития защитных способностей. Токсины изменяют развитие эмбриональной и личиночной стадий у рыб и снижают их выживаемость личинок, ускоряя тем самым перемещение токсинов от исходных продуцентов *Gambierdiscus spp.* до более высоких трофических уровней [51, 75, 127, 148].

Метаболизм и токсическое действие

Преобразование токсинов. Экстракты природных и культивированных класт *Gambierdiscus toxicus* содержат сигуатероподобные токсины, названные гамбиетоксинами, которые менее полярны, чем сигуатоксины.

Основной токсичный компонент этих неполярных экстрактов был назван сигуатотоксин-4В. При сравнении структур выяснилось, что данное соединение является предшественником тихоокеанской формы сигуатоксина-1, выделенного из морского утря. Эпимер сигуатоксина-4В в положении основной цепи C52 обозначен как сигуатоксин-4А, а диацилированный диоксид сигуатоксина-1 обозначен как тихоокеанская форма сигуатоксина-3С. Данное вещество было выделено из культуры токсичных водорослей вида *G. toxicus*. Все перечисленные производные являются предшественниками, а их окисленная форма имеет вид сигуатоксина-1, обнаруженного в загрязнённой токсинами рыбе. Производные, выделенные из водорослей, менее полярны по сравнению с тихоокеанской формой сигуатоксина-1 и обладает значительно меньшим уровнем токсичности при проведении биотестирования на экспериментальных животных.

В мышечных тканях загрязнённых гидробионтов, помимо вышеописанного токсина, как правило, должны присутствовать производные тихоокеанской формы сигуатоксина-1. В дальнейшем было экспериментально установлено, что содержание этой формы токсинов является преобладающим в профиле соединений этой группы. При этом, тихоокеанская форма сигуатоксина-1 имеет наиболее высокую токсичность, отравляющее действие которой составляет порядка 90 %. В настоящее время известно 29 производных тихоокеанского сигуатоксина-1, являющихся продуктами эпитомеризации, гидроксилирования и окисления исходного соединения [99, 103].

Сигуатоксины в рыбах включают в свой состав основные сигуатоксины и различные структурные изомеры и производные. Структура и уровень токсичности сигуатоксинов, выделенных из культур тихоокеанских водорослей, несколько отличаются от сигуатоксинов, выделенных из карибских водорослей. Сигуатоксины из указанных регионов представляют собой рыбные метаболиты гамбиетоксинов, поскольку ассимилируются и преобразуются в результате метаболизма из различных гидробионтов, постепенно продвигаясь по многоуровневой трофической цепи морских организмов.

Токсичность экстрактов из водорослей на порядок ниже, чем экстрактов, выделенных из загрязнённых токсинами рыб. Кроме того, дополнительно к жирорастворимым гамбиетоксинам, являющимся предшественниками сигуа-

токсина, динофлагелляты вида *G. toxicus* продуцируют растворимые в воде майтотоксины, гамбиорол и гамбиеровые кислоты. Из-за растворимости в воде вышеперечисленные токсины, вероятно, не включаются в состав токсинов, вызывающих заболевание сигуатера при употреблении рыб [35, 75, 127, 128].

Механизм токсичного действия. Сигуатоксин обладает исключительно выраженным действием на центральную нервную систему, что позволяет отнести его к группе сильных нейротропных ядов. Фармакологическое действие сигуатоксина связано с его непосредственным воздействием на мембраны, обуславливающим антихолинэстеразный эффект. Сигуатоксин оказывает сильное деполяризующее влияние, заключающееся в селективном увеличении натриевой проницаемости нервных клеток и поперечнополосатых мышц, чему могут противодействовать ионы кальция [100, 114, 148].

Характеристика опасности. Оценка сигуатеры и её симптомов в настоящее время крайне проблематична. Населённые пункты во многих районах мира находятся в крайне низком социально-экономическом положении, при котором люди не могут позволить себе приобрести безопасную импортную рыбу, а вынуждены употреблять морепродукты местного вылова, подвергая своё здоровье значительной опасности. Действие сигуатеры на здоровье людей особенно сильно в отдельных странах атолла Тихого океана, где рыба, выловленная в прибрежной рифовой зоне, является основным источником пищевого белка и её ежедневное потребление может превышать 100 г на человека [81, 99, 102].

Сигуатера – клинический синдром, но диагностировать его с помощью обычных методов, например, иммунологического исследования, крайне трудно. Однако лабораторные методы *in vitro*, которые успешно устанавливают зависимость от натрия активность мембранных каналов, позволяют выявить сигуатеру в клинических образцах. Диагностика основана на клиническом формулировании как желудочно-кишечных, так и неврологических симптомов, которые могут варьировать от клинического синдрома до тяжёлой болезни. Эти вариации показывают изменяющиеся факторы риска, отражающиеся в профиле сигуатеры в пределах видового разнообразия рыб, загрязнённых сигуатоксинами.

Токсикологическая характеристика. Сигуатоксин – мощный агонист, обладающий сродством к рецепторам натриевых каналов. Отмечена высокая смертность экспериментальных животных, получивших со средней дозой – 0,25 мкг/кг [25, 128]. LD₅₀ сигуатоксина для мышей составляет 0,45 мг/г массы их тела, 0,1 мг может вызывать заболевание у взрослого человека, а доза порядка 1 мг оказаться летальной. В среднем летальность составляет 1%, хотя индекс смертности в отдельных вспышках достигает 12% [41].

Клиническая картина острого отравления. Токсичное действие сигуатеры обычно начинается с желудочно-кишечных признаков отравления в виде тошноты, рвоты, диареи и боли в животе, которые затем развиваются в течение 12 ч и, как правило, ослабевают в пределах 24 ч. Сердечно-сосудистые симптомы характерны для острого периода, при этом понижение частоты сердечных сокращений и артериальной гипотензии является типичным проявлением отравления [42, 51, 100, 148].

Зафиксированы случаи быстрого развития токсичного действия, которое вызывает дыхательную недостаточность и иногда приводит к смерти. Субъективные неврологические симптомы отравления могут проявляться в пределах от нескольких часов до двух недель после отравления рыбной сигуатерой. Для данного заболевания характерно спонтанное возникновение

онемения, покалывания и жжения в конечностях, а также парадоксальное нарушение температурного восприятия, когда холодные объекты воспринимаются горячими, а горячие – холодными. При этом температурное восприятие фактически не повреждено, а необычные ощущения типа покалывание или боль от «удара током» являются скорее эмоциональным. В отдельных случаях наблюдается нарушение сенсорной и моторной проводимости с достаточно продолжительным периодом невосприимчивости, при этом период возбудимости превышал норму [38, 148].

Другими типичными неврологическими признаками могут быть продолжительная сильная головная боль, металлический привкус, зуд, боль в суставах и в мышцах, особенно в ногах и опущение падающих зубов. Мозжечковые признаки и дрожь также являются характерными симптомами отравления и могут проявиться в течение 10 суток с момента воздействия токсинов на организм. У пациентов наблюдается общая слабость, снижение аппетита и нарушение глотания. Несмотря на это, в процесс воздействия токсинов вовлечены преимущественно черепные и периферические нервы, у 11 % пациентов неврологические симптомы указывают на расстройство центральной нервной системы. Признаки паралича, нарушение координации движения, оцепенение, дезориентация и спутанность сознания, обычно являются подтверждением наиболее тяжёлой формы отравления [51, 100, 148].

Таким образом, в результате отравления сигуатоксинами были определены нейрораспорядоченческие симптомы, включая утомление, тревогу, депрессию, истерию, невроз, нарушение памяти и умственную неэффективность. Депрессия у многих пациентов сопровождается медленным возвращением в прежнее состояние, что говорит о наступлении вторичного воздействия, ведущего к хроническому расстройству. Напротив, жалобы на снижение памяти и умственную неэффективность являются признаками первичного действия нейротоксинов, т.е. общая познавательная неспособность обусловлена снижением функционирования мозга, а признаки вторичного воздействия токсинов проявляются в виде усталости, депрессии или общего недомогания.

Острые желудочно-кишечные расстройства обычно прекращаются в пределах одного или двух суток, а сердечно-сосудистые нарушения проявляются от двух до трёх суток. Выздоровление организма и восстановление неврологических функций является продолжительным и плохо предсказуемым процессом, который может продолжаться от одной недели до 6 мес. Для хронического расстройства характерны неопределённость и тяжело распознаваемое сочетание повторяющихся неврологических и нейрофизиологических симптомов. Кроме того, зуд, боль в суставах и усталость могут сохраняться в течение нескольких месяцев или даже лет. Усталость может быть настолько изнурительна, что напоминает хронический синдром усталости. Причинами хронического состояния может быть длительное нахождение сигуатоксинов в организме, снижение порога нервной восприимчивости продуктов питания в рационе человека, а также поведенческие раздражители, не связанные с сигуатоксинами [41, 51, 148].

Таким образом, многократно повторяющееся воздействие сигуатоксинов способствует развитию более тяжёлых клинических расстройств, причина которых предположительно связана с кумулятивными свойствами жирорастворимых токсинов и снижением пороговой терпимости. С повышением возраста и веса человека наблюдается значительное увеличение продолжительности воздействия токсинов и возможности их накопления в организме. Вероятно, что сигуатоксины воздействуют медленно или причиняют необратимые бессимптомные повреждения. Физические нагрузки или особенно-

сти пищевого рациона, например, тренировка, чрезмерное употребление алкоголя или кофеина, а также повторное воздействие предпорогового уровня сигуатоксинов могут вызвать рецидив. В крайне тяжелых случаях смерть наступает от остановки дыхания или прекращения кровоснабжения [41].

Случаи отравления людей. Характерные для сигуатеры желудочно-кишечные, неврологические и кардиологические симптомы были описаны в литературе еще в XVIII в. Отравления людей сигуатоксинами, вызванные употреблением загрязнённой токсинами рыбы, распространены на Гавайях, Пуэрто-Рико, Виргинских островах и других регионах [25, 35, 202, 203].

В одних регионах сигуаинтоксикации регистрируется регулярно, в других наблюдаются вспышки заболеваний, связанные цветением токсичных водорослей. Годичный уровень заболеваемости колеблется от 3,6 до 30 случаев на 1000 человек на островах Кука, Виргинии, Соломоновых островах. В США отмечен 22 % уровень отравления сигуатерой в общей доле всех заболеваний, вызванных химическими и пищевыми отравлениями.

Единичные факты отравления сигуатерой отмечаются за пределами географического пояса, характерного для обитания *Gambierdiscus toxicus* и отлова сигуатоксичных видов рыб. Так, во Франции причиной крупной вспышки пищевых отравлений была мороженная рыба доставленная с Тайваня, в Канаде – филе барракуды, произведённой на Ямайке, а в Мэриленде (США) – рыба-гупер, приобретенная во Флориде.

Из-за недостаточности эпидемиологических данных общее количество отравлений этими токсинами несколько условно. В целом фиксируется от 50 до 500 тыс. отравлений в год во всём мире. По некоторым данным, происходит от 20 до 40 тыс. случаев отравления в год в Пуэрто-Рико и американских Виргинских островах. До 10 % местного населения этих островов болеют ежегодно [148].

Безопасный уровень токсинов в пищевых продуктах. Содержание сигуатоксинов в рыбе в настоящее время не регламентируется [24, 162].

5.3. Майтотоксины

Отравления свежей рыбой с последующим проявлением неврологических симптомов было замечено ещё в начале XIV в. моряками, путешествовавшими через Атлантический океан. Большинство неврологических симптомов заболеваний были обусловлены наличием майтотоксинов.

В 1965 г. было установлено, что признаки, вызывающие пищевые отравления при потреблении травоядных и плотоядных рыб, отличаются. При употреблении травоядных рыб отравление вызывает преимущественно желудочно-кишечного недомогания, а употребление плотоядных рыб способствует развитию неврологических нарушений. Новый токсин был обнаружен в тканях рыбы-хирурга *Ctenochaetus striatus* и назван майтотоксином, поскольку тайтянское название этой рыбы «майто». Майтотоксины в незначительной степени способствуют появлению токсичного действия, вызываемого сигуатерой при отравлении травоядными рыбами [127, 200].

Физико-химические свойства

Структура. Майтотоксин представляет собой наиболее токсичный небиополимерный токсин, обладающий молекулярным весом 3422 Да и формулой – $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$. Майтотоксин по массе превышает палитоксин, чья молекулярная масса составляет 748 Да, а структура представляет собой

полициклический эфир, составленный из четырёх структур, объединённых в кольцо. Эти токсины наиболее эффективно воздействуют на мужские половые клетки млекопитающих [200, 203].

Продуценты токсинов и их распространение. Сигуатера – достаточно распространённая болезнь в тропических областях во всём мире и является причиной отравления более чем 20 тыс. человек в год. В конце 60-х гг. XX столетия было выдвинуто предположение, что причиной этих отравлений являются аккумулярованные в рыбе токсичные вещества, загрязнение которыми происходит из-за перемещения токсинов по пищевой цепи. В кишечнике морской рыбы вида *C. striatus* были обнаружены морские микроскопические водоросли динофлагелляты *Gambierdiscus toxicus*, имеющие дисковидную плоскую форму и являющиеся пищевым субстратом для этого вида рыб [203].

Метаболизм и токсическое действие

Механизм токсичного действия. Токсическое действие майтотоксина обусловлено его способностью активизировать проходимость Ca^{2+} различных видов клеток, токсин стимулирует массивный приток кальция к разным клеткам.

Опасности. Майтотоксины проявляют чрезвычайно сильную биологическую активность. Например, смерть экспериментальных животных наступает при внутриполостном введении 50 нг/кг данного токсина [65, 203].

Безопасный уровень токсинов в пищевых продуктах. Содержание фикотоксинов данной группы в гидробионтах в настоящее время не регламентируется [24].

6. ТОКСИНЫ, НЕ ОБЛАДАЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Йессотоксины и пектенотоксины обнаружены в тканях двусторчатых моллюсков во многих частях мира и первоначально были включены общую группу токсинов, вызывающих диарейное отравление, так как были выделены вместе с окадаевой кислотой и динофизистоксинами. Позднее эти соединения были выделены в отдельную группу фикотоксинов, поскольку не вызывают диарею, что стало причиной исключения данных веществ и их аналогов из группы токсинов диарейного действия.

Отличительной особенностью токсинов является способность разрушать клетки печени, однако они не ингибируют белковые фосфатазы как окадаевая кислота и не стимулируют диарею. Гепатотоксичность данных соединений является следствием накопления их в печени, где осуществляется процесс детоксикации токсинов и выведения их метаболитов из организма. Однако механизм разрушения клеток печени под воздействием йессотоксинов и пектенотоксинов отличается. Кроме того, установлено мутагенное действие производных йессотоксинов.

6.1. Йессотоксины

Йессотоксины были обнаружены в тканях моллюсков вместе с токсинами группы окадаевой кислоты в 1987 г. По результатам биотестирования воздействие йессотоксинов было признано действенным, аналогичному токсинов диарейного действия, поэтому данные соединения первоначально были отнесены к данной группе токсинов. Тем не менее, эксперты Европейской ко-

миссии в 2001 г. установили, что йессотоксины не входят в группу токсинов диарейного действия.

Йессотоксины совместно с токсинами диарейного действия накапливаются в моллюсках, питающихся токсичными микроскопическими водорослями, но они не вызывают диарею и по сравнению с оокадевой кислотой имеют низкую ингибирующую активность относительно белковой фосфатазы-2А [33, 126].

Физико-химические свойства

Структура. Йессотоксины представляют группу полициклических эфиров, их структура близка к бреветоксинам и сигуатоксинам. Исходный компонент данных морских токсинов – йессотоксин, структура которого была установлена первым, а затем структуры его производных – других йессотоксинов.

В настоящее время идентифицировано более 30 производных йессотоксинов в тканях загрязнённых моллюсков и в культуре динофлагеллят, которые являются продуцентами токсинов этой группы (табл. 6 и 7).

Названия всех йессотоксинов, имеют общий корень, который установлен по названию моллюска – эскалоп *Patinopecten yessoensis*, из которого был выделен исходный токсин этой группы [81, 126, 202].

По структуре йессотоксины, выделенные из моллюсков, представляют собой сульфатированные циклические полиэфиры, структурной особенностью которых является расположение циклов основного скелета токсинов в форме лестницы [45].

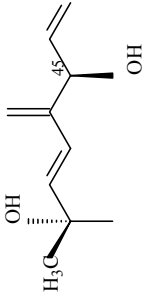
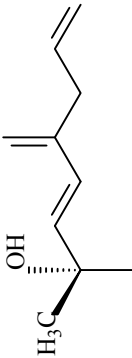
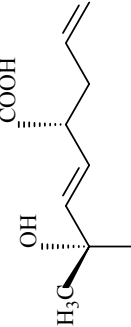
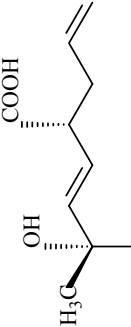
Синтез йессотоксина клетками динофлагеллят *Protoceratium reticulatum* у разных культур отличается, поскольку некоторые культуры водорослей продуцируют токсичные йессотоксины, другие – соединения, не проявляющие токсичность. Подобное явление было установлено и для таких динофлагеллят, как *Dinophysis spp.* и *Alexandrium spp.*, продуцирующих токсины диарейного и паралитического действия соответственно. В составе культуры водорослей *Pr. reticulatum* также были обнаружены аналоги йессотоксинов: гомойессотоксин, 45-гидроксийессотоксин, карбоксий йессотоксин и нор-оксийессотоксин (табл. 8) [47, 157].

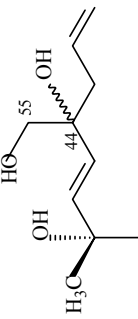
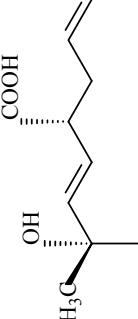
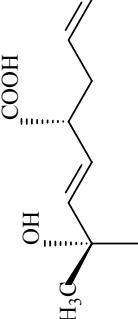
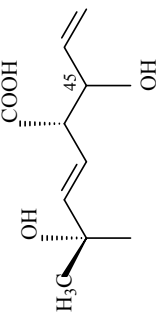
Продуценты токсинов и их распространение. Впервые в 1997 г. у побережья Новой Зеландии был обнаружен йессотоксин в составе морских микроскопических водорослей – динофлагеллят вида *Protoceratium reticulatum*, что подтвердило факт токсичности этого вида микроскопических водорослей и помогло установить источник загрязнения моллюсков соединениями этой группы. Позднее токсины этой группы были обнаружены в составе культуры динофлагеллят *Pr. reticulatum*, произрастающих в водах Японского и Адриатического морей [45, 126, 157].

Токсины этой группы были выделены в составе другой культуры динофлагеллят *Lingulodinium polyedrum*, однако по сравнению с водорослями вида *Pr. reticulatum* их концентрация была на порядок меньше. Йессотоксин главным образом концентрируется внутри клеток и незначительно в межклеточной среде. Сравнение синтеза токсинов в двух видах водорослей на разных стадиях клеточного роста помогло установить, что основное количество токсинов обнаруживается в клетках и межклеточной среде на заключительной стадии роста [47, 157].

Радикалы йессотоксинов

№ п/п	Токсин	Радикал		
		R ₁	R ₂	R ₃
1	Йессотоксин	OSO ₃ H	OSO ₃ H	
2	45-Гидроксиессотоксин	OSO ₃ H	OSO ₃ H	
3	45,46,47- Тринорйессотоксин	OSO ₃ H	OSO ₃ H	
4	Гомойессотоксин	OSO ₃ H	OSO ₃ H	

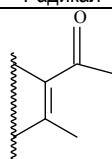
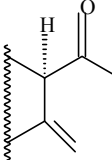
№ п/п	Токсин	Радикал		
		R ₁	R ₂	R ₃
5	45-Гидроксигомеосотоксин	OSO ₃ H	OSO ₃ H	
6	1-Десульфойеосотоксин	ОН	OSO ₃ H	
7	Карбоксийеосотоксин	OSO ₃ H	OSO ₃ H	
8	Карбоксигомеосотоксин	OSO ₃ H	OSO ₃ H	
9	Нороксигомеосотоксин	OSO ₃ H	OSO ₃ H	

№ п/п	Токсин	Радикал		
		R ₁	R ₂	R ₃
10	Нороксийессотоксин	OSO ₃ H	OSO ₃ H	
11	44,55-Дигидроксийессотоксин	OSO ₃ H	OSO ₃ H	
12	1-Дисульфосарбоксигомойессотоксин	ОН	OSO ₃ H	
13	4-Дисульфосарбоксигомойессотоксин	OSO ₃ H	ОН	
14	45-Гидроксикарбоксийессотоксин	OSO ₃ H	OSO ₃ H	

Обнаружение и распространение йессотоксинов в моллюсках

№ п/п	Токсин	Год и страна	Вид	Ткань
1	Йессотоксин	1987 г., побережье Японии	Моллюска	Моллюска
2	45-Гидроксиессотоксин	1996 г., побережье Италии	<i>Patinopecten yessoensis</i>	Пищеварительная железа
3	45,46,47-Тринорьессотоксин			
4	Гомойессотоксин			
5	45-Гидроксигомойессотоксин	1997 г., побережье Италии		
6	Адриатоксин	1998 г., северное Адриатическое море		
7	1-Дисульфойессотоксин	1998 г., Норвегия	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Пищеварительная железа
8	Карбоксиессотоксин	2000 г., побережье Италии		
9	Карбоксигомойессотоксин			
10	Нороксигомойессотоксин	2001 г., Адриатическом побережье Италии	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Пищеварительная железа
11	Нороксиессотоксин		<i>Mytilus edulis</i> , <i>M. Galloprovincialis</i>	
12	44,55-Дигидроксиессотоксин	2005 г., побережье Норвегии и Канада	<i>Perna canaliculus</i>	Пищеварительная железа
13	1-Дисульфосарбоксигомойессотоксин	2005 г., побережье Новой Зеландии	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Пищеварительная железа
14	4-Дисульфосарбоксигомойессотоксин	2006 г., Адриатическое море		
15	45-Гидроксикарбоксиессотоксин	2006 г., побережье Норвегии	<i>M. edulis</i>	Пищеварительная железа

Радикалы йессотоксинов из динофлагеллят вида *Protoceratium reticulatum*

№ п/п	Токсин	Радикал
1	1,3-еныйессотоксин	
2	40-эпи-нороксийессотоксин	

Продуцентами токсинов этой группы также являются микроводоросли вида *Gonyaulax spinifera*. В табл. 8 представлены данные относительного содержания йессотоксина и его аналогов в культуре динофлагеллят вида *Protoceratium reticulatum*, обитающих в Адриатическом море [47, 157]

Йессотоксины обнаружены в моллюсках, собранных на побережье Японии, Норвегии, Чили, Новой Зеландии, Италии и других стран, что говорит о повсеместном распространении токсинов этой группы [45, 81, 126, 202].

Метаболизм и токсическое действие

Преобразование токсинов. Профили продуцентов йессотоксинов в морских водорослях и загрязнённых моллюсках имеют значительные различия. Йессотоксин в большинстве случаев является доминирующим компонентом в составе водорослей, за исключением культуры *Pr. reticulatum*, где преобладает аналог гомойессотоксин. Это может быть объяснено генетической изменчивостью продуцентов, стимулирующих небольшую модификацию генов, обеспечивающих синтез йессотоксинов [46, 126, 139].

Профиль токсинов, содержащихся в загрязнённых моллюсках, указывает на структурную модификацию адсорбированных йессотоксина или гомойессотоксина в их организме. Кроме того, степень изменения йессотоксина в организме моллюска сильно зависит от вида самого животного. Так, некоторые аналоги, например, 45-гидроксиёссотоксин, карбоксиёссотоксин, нороксиёссотоксин и/или их гомоаналоги, содержатся в незначительных количествах в культуре водорослей, а в тканях моллюсков накапливаются в значительных количествах.

При аккумуляровании йессотоксина в организме моллюсков он достаточно быстро окисляется до гидроксильных и значительно медленнее до карбоксильных аналогов йессотоксина. Процесс преобразования токсинов осуществляется в пищеварительной железе моллюсков.

Преобразование йессотоксина или гомойессотоксина в их производные типа 45-гидрокси-, карбокси-, норокситоксины, обнаруженное в пищеварительной железе моллюсков, в меньшей степени осуществляется продуцентами токсинов – микроскопическими водорослями. Здесь возможны два варианта их преобразования: водоросли и моллюски одновременно участвуют в процессе биологического окисления токсинов или окисление токсинов в организме моллюсков частично осуществляется морскими водорослями и/или симбиотически [46, 47].

В составе пищеварительной железы обнаружен дисульфидный аналог йессотоксина, идентифицированный в культуре микроскопических водорослей. Более того, в некоторых моллюсках именно эти аналоги составляют большую часть в суммарном содержании соединений данной группы. Следовательно, данные аналоги продуцируются либо ещё не известным видом динофлагеллят, либо это продукты биотрансформации йессотоксина или гомойессотоксина, возникающие в результате метаболизма совместной деятельности продуцентов и/или моллюсков.

Таким образом, в организме моллюсков накапливаются йессотоксины, относящиеся к исходным токсинам этой группы – йессотоксину и/или гомойессотоксину. В результате биотрансформации образуются различные аналоги исходных форм, часто в следовых количествах, однако в отдельных случаях доля данных производных становится преобладающей в их суммарном содержании.

Следует учесть, что йессотоксины оказывают меньшую токсичность при оральном введении по сравнению с внутриполостным, поэтому Европейская комиссия определяет допустимую дозу в моллюсках. В настоящее время негативные свойства токсинов не изучены полностью и данный вопрос остается открытым. Это особенно актуально для дисульфидных производных йессотоксинов, где недостаток сульфидных групп уменьшает их гидрофильность по сравнению с другими производными йессотоксинов. Данное обстоятельство может сильно повлиять на их проходимость через клеточные мембраны и, следовательно, на уровень токсичности [139, 173].

Механизм токсичного действия. Гепатотоксичность данных соединений является следствием накопления их в печени, где осуществляется процесс детоксикации токсинов и выведения их метаболитов из организма. Однако механизм разрушения клеток печени под воздействием йессотоксинов и пектенотоксинов отличается.

Ионные каналы, вторичные посредники и ферменты. Мембранные ионные каналы – молекулярная «мишень» нескольких токсинов, которые стимулируют быструю реакцию клеток. Химическая структура йессотоксинов состоит из более 10 смежных колец эфира и сходна со структурой бреветоксинов и сигуатооксинов. Токсины данных групп являются быстрыми и сильными активаторами градиентных натриевых каналов. Однако йессотоксин не взаимодействует с натриевыми каналами клеточных мембран и не вызывает никаких конкурирующих вытеснений бреветоксинов относительно данных каналов [53, 59, 139, 156].

Ионы кальция в цитозоле и кальциевые каналы также являются структурами, обеспечивающими клеточную активацию. Действие йессотоксинов вызывает небольшое увеличение ионов кальция в цитозоле лимфоцитов человека, что обусловлено активацией потока кальция через мембранные каналы. Напротив, йессотоксин блокирует проводимость кальция через мембранные каналы внутри клетки [53].

Майтотоксин – растворимый в воде морской фикотоксин, относящийся к группе токсинов, вызывающих синдром синуатеры при пищевых отравлениях, стимулирует массивный приток кальция к разным клеткам. В лимфоцитах человека в присутствии йессотоксина приток кальция под воздействием майтотоксина увеличивается на 25-30 %, поскольку эти соединения воздействуют на различные виды кальциевых каналов.

Таким образом, роль йессотоксина в гомеостазе кальция значительна, однако оказываемое действие слабее, поэтому его воздействие должно быть вторичным, но необходимым для действия других токсинов.

Йессотоксины часто присутствуют вместе с токсинами диарейного действия, при этом не вызывают диарею и не способствуют накоплению жидкости в кишечнике при полостном или оральном введении. Токсины диарейного действия являются специфичными и сильными ингибиторами серин/траонин фосфатазы-1 и -2A. Эти ферменты играют приоритетную роль в процессе фосфорилирования/дефосфорилирования в эукариотических клетках. Йессотоксины также ингибируют фосфатазы, однако их воздействие слабее в четыре раза по сравнению с токсинами диарейной группы. Кроме того, при сравнении клеточной токсичности соединений обеих групп установлено, что йессотоксины менее ядовиты. Это позволяет сделать вывод, что действие йессотоксинов осуществляется не через ингибирование этих ферментов [53, 156, 179].

Циклический нуклеотид аденозин 3'-5'-цикломонофосфат и гуанозин 3'-5'-цикломонофосфат являются необходимыми вторичными посредниками, которые заблаговременно устанавливают путь активации во внутриклеточном возбуждении. Клеточное регулирование уровней циклических нуклеотидов устанавливается с помощью баланса между аденилатциклазой, которая катализирует образование аденозин-3'-5'-цикломонофосфата из АТФ и принадлежит к классу синтетаз, и фосфодиэстеразой, относящейся к классу гидролаз. При исследовании содержания аденозин-3'-5'-цикломонофосфата в присутствии йессотоксина, было установлено его уменьшение, зависящее от концентрации ионов кальция.

Снижение содержания аденозин-3'-5'-цикломонофосфата в присутствии йессотоксина наблюдалось даже после модуляции аденилатциклазы. Однако это уменьшение было изменено ингибитором фосфодиэстеразы, т.е. возможно речь идёт о воздействии йессотоксина на активность фосфодиэстеразы. В дальнейшем было установлено, что по сравнению с другими известными модуляторами этого фермента, йессотоксин усиливает действие фосфодиэстеразы, и степень воздействия зависит от концентрации этого токсина [51, 156].

Таким образом, фосфодиэстераза является клеточной «мишенью» для йессотоксинов, а ионы кальция – важным ключевым фактором действия токсинов. Для установления взаимодействия между фосфодиэстеразой и токсином применили иммобилизацию фермента в биосенсорные поверхности, в результате чего были установлены различные виды связи токсина и фермента. Это взаимодействие зависит от структуры токсина. Так, аналог йессотоксина с гидроксильным радикалом в положении С9 основной цепи воздействовал на фермент сильнее, чем йессотоксин, а карбоксильный радикал в этом положении усиливал степень данного воздействия. Всё вышесказанное подтверждает структурно-избирательную связь между фосфодиэстеразой и йессотоксином, что согласуется с различной летальностью, установленной для разных аналогов йессотоксина.

Существует 11 различных групп фосфодиэстеразы с различной субстратной специфичностью, сродством, чувствительностью к ингибиторам и локализацией в тканях. Кроме того, есть экзонуклеазы типа 5'-нуклеотид фосфодиэстераза-1 и 3'-нуклеотид фосфодиэстераза-2, которые гидролизуют фосфодиэстеразные связи. Йессотоксины связываются с циклической нуклеотидфосфодиэстеразой-1 (процесс, зависящий от присутствия ионов кальция), с фосфодиэстеразой-3 и -4. Установлено высокое сродство соединений этой группы с экзонуклеазой фосфодиэстеразой-1 [156, 187].

Другие механизмы. Поскольку молекула йессотоксина представляет собой гидрофобный полиэфирный остов, он может проявлять некоторую гемолитическую активность. Однако токсин не вызывает разрушения эритроцитов.

Действие йессотоксинов на двусторчатые моллюски заключается преимущественно в их локализации в иммунocyтах и пищеварительной железе моллюсков. Период полураспада йессотоксина и его аналогов в результате метаболизма токсинов составляет 20-24 ч. Йессотоксин вызывает изменение клеточной формы в мышечных иммунocyтах, не активизирует их, но усиливает активность за счёт пептидов. Этот эффект обусловлен вовлечением как сверхклеточного кальция, так и аденозин-3'-5'-цикломонофосфата, поэтому даже в клетках млекопитающих действие йессотоксинов осуществляется за счёт вторичных посредников – ионов кальция и аденозин-3'-5'-цикломонофосфата [53, 59].

Характеристика опасности. Характеристика или профиль соответствующих количеств различных йессотоксинов как в загрязнённых моллюсках, так и в организме продуцентов необходимо для определения приоритетной роли соединений в токсичности моллюсков, а также выяснения метаболизма аккумулированных токсинов в тканях морепродуктов. Имеющихся на сегодняшний день сведений количественного содержания йессотоксинов в продуцентах не достаточно для окончательных выводов, так как в полном объёме были исследованы только динофлагелляты вида *Prorocentrum reticulatum* [47].

Токсикологическая характеристика. Йессотоксины и их аналоги по химической структуре являются полиэфирами и обладают высокой острой токсичностью при воздействии на организм. Концентрация, не оказывающая неблагоприятного воздействия на потребителя йессотоксинов, при единовременном оральном введении составляет 1 мг/кг массы тела. Ввиду недостаточности данных хронического воздействия токсинов этой группы при очевидном высоком факторе риска рекомендовано использовать запас прочности 600, который применим для веществ, повреждающих сердечные мышцы. Используя среднюю массу моллюска 100 г, эксперты Европейской комиссии рекомендовали допустимый уровень содержания йессотоксина 1 мг эквивалента йессотоксина на кг мяса моллюсков.

В 2004 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения на основе результатов исследований хронического действия токсинов на организм при оральном введении установили предельную концентрацию йессотоксина, не оказывающую неблагоприятного воздействия, равную 5 мг/кг массы тела. В случае использования запаса прочности 100 величина острой рекомендуемой дозы составляет 50 мкг/эквивалент йессотоксина на кг массы тела. Определяющий уровень в моллюске средней массой 250 г составил 12 мг /эквивалент йессотоксина на кг [33, 179, 187].

Йессотоксины гораздо токсичнее по сравнению с токсинами диарейного действия. Так, при внутриполостном введении доза, вызывающая смерть 50 % экспериментальных животных (LD_{50}), составляет 100 мкг/кг. Однако в

случае орального введения токсичность значительно снижается и LD_{50} составляет 1 мг/кг [33, 81, 126].

В настоящее время Европейское общество безопасности продовольствия полагает, что йессотоксины нельзя отнести к группе токсинов диарейного действия и значение предельно допустимой дозы йессотоксинов в морепродуктах (1 мг/кг) гораздо выше, чем токсинов группы окадаевой кислоты. Однако отмечено, что йессотоксины все же оказывают неблагоприятное токсическое действие на регулирование концентрации ионов Ca^{2+} в клетках и баланс фосфодиэстеразной активности, поэтому постоянный контроль содержания этих токсинов в морепродуктах необходим для предотвращения интоксикаций при их употреблении [72, 97].

Установлены величины острой токсичности при внутриполостном введении для восьми аналогов йессотоксина. Величина летальной дозы для йессотоксина находится между 100 и 705 мкг/кг массы тела. Такой диапазон воздействия объясняется возможным отличием чувствительности между линиями экспериментальных животных или чистотой и стабильностью молекул токсина. Токсичность при внутриполостном введении для большинства аналогов йессотоксина равнозначна.

Тот факт, что йессотоксин при оральном введении является менее токсичным, чем при внутриполостном введении, объясняется низкой степенью всасывания в пищеварительном тракте, а также тем, что желудочно-кишечный тракт не является целевым органом для проявления токсичности этой группы. При проведении экспресс биотестирования не было установлено никаких патологических изменений даже при введении достаточно высокой дозы.

Клиническая картина острого отравления. Йессотоксины избирательно воздействуют на изолированные клетки, не ингибируют белковые фосфатазы, как токсины окадаевой кислоты и не стимулируют диарею, однако возможно значительное жировое вырождение и разрушение клеток печени и поджелудочной железы. Наконец, результаты недавних исследований сообщают о возможном наличии мутагенного действия дисульфопроизводных йессотоксинов [33, 81, 173].

Установлено, что йессотоксины поражают сердечную мышцу, причём это происходит как при оральном, так и при инъекционном введении этих токсинов в организм. Эти изменения относятся только к кардиомиоцитам – клеткам сердца и, судя по всему, являются обратимыми. Другие мышцы йессотоксины не затрагивают.

При оральном введении йессотоксинов в экспериментах на мышцах не наблюдалось смертельных отравлений. Иная ситуация возникала при инъекционном введении этих веществ: йессотоксин в дозировке 0,75–1,0 мг/кг массы тела вызывала у мышей дрожь и судороги. Животные погибали в течение 2 часов. Экспериментальные данные свидетельствуют о нейротоксичности йессотоксинов, выражающейся в повреждении клеток коры мозжечка, что приводит к нарушению координации движения и чувства равновесия. Кроме того, в некоторых экспериментах эти фикотоксины вызывали поражение таламуса.

Тем не менее, в настоящее время не известно действуют ли йессотоксины на подобным образом и на людей; информация о хронической токсичности также отсутствует [26, 33, 60, 188].

Случаи отравления людей. Эскалопы вида *Patinopecten yessoensis* явились причиной массового диарейного отравления жителей Японии. Йессотоксины обнаружены в моллюсках, собранных на побережье Норвегии, Чили, Но-

вой Зеландии, Италии и других стран [45, 81, 126, 202]. Тем не менее, на сегодняшний день не было зафиксировано случаев острого отравления человека именно этим фикотоксином.

Безопасный уровень токсинов в пищевых продуктах. В Евросоюзе содержание йессотоксина в тканях живых двусторчатых моллюсков ограничено. Согласно регла № 786/2013, оно не должно превышать 3,75 мг/кг. В Российской Федерации содержание йессотоксинов в гидробионтах не регламентируется [24, 113].

6.2. Пектенотоксины

Присутствие пектенотоксинов в моллюсках было обнаружено вследствие их острой токсичности при внутриполостном введении липофильного экстракта экспериментальным животным. Пектенотоксины были объединены с группой токсинов диарейного действия, включающую окадаевую кислоту, динофизистоксины, так как были выявлены некоторые схожие признаки в химической структуре и по причине совместного существования с диарейными токсинами в биологических объектах.

В процессе биотестирования выяснилось, что пектенотоксины обладают значительно меньшей токсичностью при оральном введении, чем при внутриполостном и не вызывают диарею, в связи с чем они рассматриваются как отдельная группа фикотоксинов [81, 201, 202].

Пектенотоксин-2 присутствует в токсичных микроскопических водорослях рода *Dinophysis spp.*, которые широко известны как продуценты токсинов диарейной группы. В последнее время были обнаружены новые виды пектенотоксинов в *Dinophysis spp.* – пектенотоксин-11, -12, -13 и -14. Следует отметить, что такие аналоги пектенотоксина, как пектенотоксин-6 и пектенотоксин-2-секо кислота образовались в результате метаболизма пектенотоксина-2 в организме моллюсков [55, 170, 172].

Физико-химические свойства

Соединения. Химически пектенотоксины являются макроциклическими полуэфирами. Химическая структура этих токсинов сходна со структурой токсинов окадаевой кислоты по наличию циклических эфиров и карбоксильных групп, но отличаются от неё тем, что во многих пектенотоксинах карбоксильная группа находится в форме макроциклического лактона (макролида).

Все пектенотоксины поглощают ультрафиолетовый свет при длине волны от 235 до 239 нм, так как в молекуле присутствует 1, 3-диеновый участок в положениях от C28 до C31 основной цепи. В молекуле пектенотоксинов присутствуют также пятичленные кольца кетона и эфирные кольца лактона. Пектенотоксины устойчивы к нагреванию, однако химически лабильны как в сильнощелочной, так и в кислой среде. Пектенотоксины восприимчивы к изомеризации из-за присутствия в положении C38 атома кислорода и нескольких кислородных центров в положениях C7 и C21 наряду с кетоном α -связанным с эфиром. Атом кислорода в положении C7 особенно чувствителен к реакции эпитеризации в кислой среде. Пектенотоксины легко разрушаются при гидролизе ацильных эфиров токсинов окадаевой кислоты, в то время как пектенотоксин-2 устойчив и не разрушается более 24 ч при pH 4,5-9,1 [55, 172].

Пектенотоксин-1 и -2 были выделены из загрязнённых динофлагеллятами эскалопов вида *Patinopecten yessoensis*, обитающих в акватории Японии. Идентифицированы также его аналоги:

- | | |
|----------------------|------------------------|
| 1) пектенотоксин-1; | 8) пектенотоксин-8; |
| 2) пектенотоксин-2; | 9) пектенотоксин-9; |
| 3) пектенотоксин-2b; | 10) пектенотоксин-11; |
| 4) пектенотоксин-3; | 11) пектенотоксин-11b; |
| 5) пектенотоксин-4; | 12) пектенотоксин-12; |
| 6) пектенотоксин-6; | 13) пектенотоксин-13. |
| 7) пектенотоксин-7; | |

Пектенотоксин-6 – фенилглициновый метилированный эфир конденсированный с карбоксилком кислотной группой в положении C18 основной цепи токсина, причем по этому признаку идентифицирован как S-стереоизомер в положении C18, т.е. 18S. Пектенотоксин-4 и -7 в положении основной цепи токсина C7 – S-стереоизомеры пектенотоксина-1 и -6 соответственно, которые являются R-изомерами [55, 170, 202].

Производные данных соединений пектенотоксин-8 и -9 были идентифицированы как продукты кислотного преобразования исходных составляющих пектенотоксина-6 и -7. Производные пектенотоксина-2, а именно пектенотоксин-2-секо кислота и его эпимер 7-эпи-пектенотоксин-2-секо кислота были выделены из культуры динофлагеллят *Dinophysis acuta* и из загрязнённой микроскопическими водорослями мидии *Perna canaliculus* [172].

Продуценты токсинов и их распространение. Как и йессотоксины, пектенотоксины были обнаружены при исследовании комплекса токсинов диарейного действия, выделенных из тканей моллюсков. Пектенотоксины, как правило, выявляются вместе с токсинами группы окадаевой кислоты динофлагеллят рода *Dinophysis*.

Синтез пектенотоксинов осуществляется токсичными динофлагеллятами рода *Dinophysis*, которые является также продуцентами токсинов диарейного действия, а именно окадаевой кислоты и динофизистоксинов. Так, пектенотоксин-2 был обнаружен в динофлагеллятах следующих видов: *D. fortii*, *D. acuminata*, *D. norvegica*, *D. rotundata*, и *D. acuta*.

В последнее время пектенотоксин-11, -12 и -13 были обнаружены в микроскопических водорослях вида *D. acuta*, обитающих в водах Новой Зеландии и Норвегии [172, 203]. Пектенотоксины обнаружены в культуре динофлагеллят и/или двустворчатых моллюсках в Японии, Новой Зеландии, Австралии, Португалии, Испании и Норвегии [32, 81, 172, 201, 202].

Метаболизм и токсическое действие

Преобразование токсинов. Пектенотоксин-2 – исходная форма этой группы токсинов, а также некоторые ранее перечисленные производные был обнаружен в динофлагеллятах. Другие производные пектенотоксина, например пектенотоксин-6, пектенотоксин-2-секо кислота вырабатываются из пектенотоксина-2 в результате метаболизма моллюсков [172, 203].

Пектенотоксин-2 поглощается вместе с морскими водорослями, фильтрующими двустворчатыми моллюсками и преобразуется в результате метаболизма моллюсков посредством двух процессов, проиллюстрированных на рис. 4.

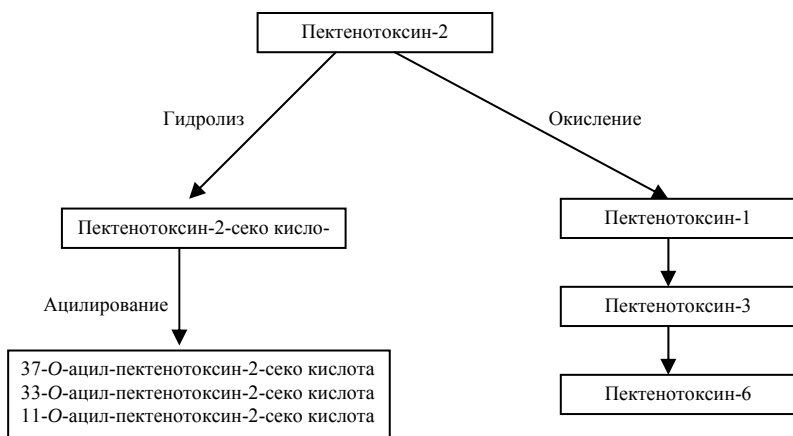


Рис. 4. Схема метаболизма пектенотоксина-2 в организме моллюсков

В печени эскалопа *P. yessoensis* пектенотоксин-2 подвергается постепенному окислению метильных групп в положении основной цепи токсина С18. В результате метильная группа в положение С18 преобразуется в спиртовую – пектенотоксин-1, альдегидную – пектенотоксин-3 и, наконец, в карбоксильную группу – пектенотоксин-6. Этот процесс биотрансформации был доказан посредством установления баланса между содержанием пектенотоксина-6 в моллюске и поступлением его предшественника пектенотоксина-2, при этом токсичные водоросли практически не содержали пектенотоксин-6, что доказывает факт биотрансформации пектенотоксина-2 в -6 в организме моллюска. Кроме того, окисление метильной группы пектенотоксина-2 в положении С18 до пектенотоксина-6 ведёт к двукратному снижению токсичности, что было доказано биотестированием на экспериментальных животных. Данный процесс можно обозначить как своеобразное обезвреживание токсинов в результате метаболизма моллюсков. В тканях моллюсков обнаружены незначительные количества пектенотоксина-7, которые являются S-стереоизомером пектенотоксина-6, образующиеся в результате неферментативной изомеризации пектенотоксина-6 [170-172].

В организме других моллюсков – эскалопе *Pecten novaezelandia*, мидиях *P. canaliculus* и *M. galla provincialis* и *M. edulis* – процесс биотрансформации пектенотоксина-2 осуществлялся посредством гидролиза. Кольцо лактона в составе пектенотоксина-2 трансформировалось в производное – пектенотоксин-2-секо кислоту. В результате такой биотрансформации до 90 % пектенотоксина-2 преобразуется в пектенотоксин-2-секо кислоты. Дополнительно была выявлена 7-эпи-пектенотоксин-2-секо кислота, которая образуется в результате неферментативной изомеризации пектенотоксинов. Ферментативный гидролиз пектенотоксина-2 до пектенотоксина-2-секо кислоты является основным способом биотрансформации в организме большинства исследованных моллюсков. Вместе с тем такое преобразование является механизмом детоксикации пектенотоксинов, поскольку токсичность, полученная в результате метаболизма пектенотоксина-2-секо кислоты, не проявилась

лась в дозах, многократно превышающих токсичные дозы пектенотоксина-2 [121, 171, 172].

Пектенотоксин-11 является более устойчивым к ферментативному гидролизу по сравнению с пектенотоксином-2, что, вероятно, определяется химическим строением пектенотоксина-11. Возможно, этому препятствует иное пространственное положение гидроксильной группы в положении основной цепи токсина С34, а также водородная связь, образованная между этой гидроксильной группой, и атомом кислорода карбоксильной группы соединения.

Таким образом, пектенотоксин-11 не может являться субстратом для ферментов, которые осуществляют гидролиз кольца лактона других пектенотоксинов. Из-за отсутствия эффективного механизма преобразования пектенотоксин-11 накапливается в организме моллюсков гораздо в больших количествах, чем пектенотоксин-2, поскольку последний подвергается гидролизу в печени моллюсков. Кроме того, подобная устойчивость установлена для другого производного токсинов этой группы – пектенотоксина-12 [172].

Механизм токсичного действия. Механизм токсичного действия пектенотоксинов основан на их воздействии на цитоскелет клеток. Пектенотоксины взаимодействуют с актином – белком, участвующим в формировании цитоскелета, а также входящим в состав сократительных элементов мышцы – саркомеров. Однако не установлена ингибирующая активность пектенотоксинов относительно белковых фосфатазы, подобно токсинам диарейного действия [121, 202, 203].

Взаимодействие структуры и активности пектенотоксинов. Фармакологическая активность пектенотоксинов определяется их химической структурой. Данные о взаимодействии структуры и активности токсинов этой группы имеют большое значение для установления безопасных уровней потребления морепродуктов, содержащих эти вещества. Такое взаимодействие доказано существованием двух механизмов метаболизма этих токсинов в организме моллюсков. В результате биотрансформации исходные формы пектенотоксинов, обнаруженные в составе продуцентов токсинов этой группы – динофлагеллят, преобразуются в менее токсичные производные.

Пектенотоксин-2 и два его других аналога имеют самый высокий уровень токсичности при внутриполостном введении по сравнению с другими производными. LD₅₀ составляет 230 мкг/кг массы тела мыши. Пектенотоксин-2 был обнаружен в культуре морских водорослей и тканях моллюсков и является исходной формой для токсинов этой группы. В организме эскалопа *Patinopecten yessoensis*, выловленного у берегов Японии, в результате метаболизма пектенотоксин-2 последовательно окисляется метильной группой в положении основной цепи С43 сначала до пектенотоксина-1, токсичность которого несколько снижается относительно исходной формы, а затем до пектенотоксина-3 и -6. Токсичность этих производных значительно ниже [87, 125].

Следует отметить, что не только степень окисления функциональной группы в положении основной цепи С43 имеет значение, но и пространственное положение некоторых частей молекулы токсина. Пектенотоксин-4 и -7 в положении основной цепи токсина С7 являются S-стереоизомерами пектенотоксина-1 и -6, которые, соответственно, являются R-изомерами и имеют уровень токсичности намного выше, чем их S-стереоизомеры. Модификация области В-кольца в структуре молекулы пектенотоксина-8 и -9 также является фактором, определяющим их низкий уровень токсичности [125].

Кроме окисления, пектенотоксин-2 трансформируется гидролизом, что наблюдается в организме большинства моллюсков [87, 171]. Гидролиз, действующий на связи лактона в положениях основной цепи токсина от C1 до C33, является более эффективным процессом обезвреживания данных соединений, начиная с продуктов гидролиза: пектенотоксин-2-секо кислоты и 7-эпи-пектинотоксин-2-секо кислота, являющиеся продуктами биотрансформации пектенотоксина-2-секо кислоты, не проявляют токсичности даже при внутриполостном введении. Другие пектенотоксины аналогично пектенотоксину-2, являются исходными формами соединений данной группы, обнаруженных в морских водорослях, – это пектенотоксин-11, -12 и -13. Токсичность пектенотоксина-11 сопоставима с таковой пектенотоксина-1 и -2 [171, 174].

Структурные особенности этих производных значимы для процесса обезвреживания посредством ферментативного гидролиза в тканях моллюсков. Пектенотоксин-11 не гидролизуетсся с образованием S-кислотной формы под воздействием ферментов печени моллюсков в условиях, когда пектенотоксин-2 практически полностью подвергается гидролизу. Пространственное расположение гидроксильной группы в положении основной цепи C34, вероятно, препятствует сродству с гидролитическим ферментом. Экзоциклическая олефильная метиленовая группа в положении основной цепи C38 пектенотоксина-12 не устраняет полностью, а только ослабляет сродство ферментами, осуществляющими гидролиз. Продукт гидролиза пектенотоксина-12 его S-изомер – пектенотоксина-12 -секо кислота [87, 121].

Недостаточная эффективность процесса обезвреживания пектенотоксина-11 в моллюсках определяет необходимость его мониторинга в период массового размножения токсичных динофлагеллят, продуцирующих в большом количестве пектенотоксины.

Органы, подверженные воздействию пектенотоксинов, и фармакокинетика. Пектенотоксины являются веществами, разрушающими печень. Гистологические исследования показали, что внутриполостное введение пектенотоксина-1 вызывает макроскопические изменения печени, в частности, гранулирование и приводит к отмиранию кисток печени в областях печёночных долей. Учитывая, что пектенотоксин-1 при воздействии не вызывал никаких заметных патологических изменений в кишечнике или других внутренних органах, то с большой долей вероятности пектенотоксины можно отнести к группе гепатотоксичных веществ. Действие пектенотоксина-2 вызывает уменьшение массы печени без других макроскопических или микроскопических изменений. Однако увеличение действующей дозы этого токсина повышает уровень аланина аминотрансферазы, аспартата аминотрансферазы и сорбитола дегидрогеназы в сыворотке, что связано с повреждением ферментов сыворотки. Последнее показывает, что пектенотоксин-2 также оказывает отравляющее действие на печень экспериментальных животных [178].

В настоящее время установлено, что пектенотоксин и его аналоги, очищенные от сопутствующих токсинов, не вызывают признаков диарейного отравления при оральном или внутриполостном введении в критических дозах [121, 174].

Поскольку оокадаевая кислота традиционно сопутствует пектенотоксинам, которые совместно синтезируются токсичными динофлагеллятами, то диарейная токсичность этой фракции была связана с тем, что оокадаевая кислота экстрагируется совместно с пектенотоксинами и стимулирует эффект

диареи. При неоднократном введении пектенотоксина-2 экспериментальных животных негативному воздействию подвергалась также почка, что сопровождалось увеличением уровня мочевины в сыворотке животных. Ежедневное введение дозы пектенотоксинов в количестве 200 мг/кг вызывает гибель 50 % экспериментальных животных и увеличение печени, которое происходит в результате повреждения ферментов сыворотки [150].

При оральном введении пектенотоксин-2 и пектенотоксин-2-секо кислоты были обнаружены в содержимом просвета желудочно-кишечного тракта, небольшое их количество было найдено в его тканях и чрезвычайно низкое количество – в печени. После внутриполостного введения распределение токсинов было таким же, как и при оральном введении, за исключением несколько большего количества этих токсинов в печени и присутствия их в крови и почках. Кроме того, значительное количество пектенотоксина-2 было преобразовано в пектенотоксин-2-секо кислоту и/или 7-эпипектинотоксин-2-секо кислоту.

Следовательно, пектенотоксины не поглощаются тканями экспериментальных животных при оральном введении, что объясняется отчасти их недостаточной токсичной активностью при таком введении в организм.

Пектенотоксины при внутриполостном введении быстро попадают в печень. Гепатотоксичность этих соединений является следствием накопления их в печени, где осуществляется процесс обезвреживания и выведения токсинов и их метаболитов через желчь. Преобразование пектенотоксина-2 в пектенотоксин-2-секо кислоту осуществляется посредством их метаболизма, наличие которого подтверждается быстрым исчезновением суммарной фракции пектенотоксинов.

В настоящее время механизм метаболизма пектенотоксинов в организме экспериментальных животных полностью не изучен. Возможно, значительная доля пектенотоксинов при попадании в организм экспериментальных животных распределяется по тканям организма в такой концентрации, которая не может быть установлена известными высокочувствительными методами. Нельзя однозначно утверждать, что печёночная недостаточность может вызывать смерть экспериментальных животных при внутриполостном введении пектенотоксинов, поскольку есть данные о нахождении в печени пектенотоксина-1 в концентрациях, значительно больших, чем необходимо для гибели 50 % экспериментальных животных [174, 178].

Характеристика опасности. Исходная форма пектенотоксинов, обнаруженных в составе динофлагеллят, – это пектенотоксин-2. В составе моллюсков обнаружено несколько аналогов данной формы, которые образуются в результате их метаболизма.

Токсикологическая характеристика. Токсичность наиболее значимых аналогов – пектенотоксина-1, -2, -3 и -11 проявляется при внутриполостном их введении в диапазоне концентраций от 219 до 411 мг/кг массы тела, а для пектенотоксина-6 концентрация увеличивается до – 500-770 мг/кг. При внутриполостном введении пектенотоксина-2 и его аналогов печень больше других органов подвергается токсичному воздействию. В печени моллюска пектенотоксин-2 под воздействием ферментов преобразуется в пектенотоксин-2-секо кислоту, токсичность которой при внутриполостном введении намного ниже, чем токсичность исходной формы и составляет более 5000 мг/кг [105, 172].

Дозы, определяющие токсичность пектенотоксинов при оральном и внутриполостном введении, различаются незначительно. Самая низкая концентрация пектенотоксина-2, которая оказывает неблагоприятное воздейст-

вие при оральном введении, составляет 250 мкг/кг массы тела. Для расчёта концентрации, не оказывающей неблагоприятного воздействия, использовали запас прочности 10, т.е. эта величина составила 25 мкг/кг массы тела.

Для расчёта безопасной величины для человека использовали запас прочности 100, соответственно концентрация, не оказывающая неблагоприятного воздействия, составила 0,25 мкг/кг. Поэтому допустимый уровень этих токсинов при употреблении моллюсков человеком массой 60 кг составляет 15 мкг/кг мяса моллюска [178, 202].

Клиническая картина острого отравления. Пектенотоксины первоначально обнаружены в организме эскалопа *Ratunopecten yessoensis*, выловленном в Японии. Пектенотоксины накапливаются в моллюсках и вызывают отравления их потребителей. Токсины этой группы выделены в отдельную группу фикотоксинаов, поскольку химическая структура пектенотоксинов и их свойства отличаются от группы веществ диарейного действия. Токсичность пектенотоксинов незначительна при оральном введении, но достаточно высока при внутриполостном введении.

В природе пектенотоксины, как упоминалось ранее, содержатся в моллюсках вместе с токсинами группы оокадаевой кислоты, оказывающими диарею и повреждения эпителия кишечника. Теоретически такие повреждения способны привести к тому, что пектенотоксины попадут в организм в активной форме и вызовут отравление.

Данные об острой токсичности пектенотоксинов при оральном введении противоречивы. В некоторых исследованиях эти вещества не проявляли острой токсичности, в других вызвали отравление, сопровождающееся отеком кишечника и повреждением печени.

Исследование токсичности этих веществ при инъекционном введении показало, что пектенотоксин-1, -2, -3, -4 и -6 обладают гепатотоксическими свойствами. Кроме того, выяснилось, что пектенотоксины разрушают цитоскелет клеток, вступая во взаимодействие с актином (белок, участвующий в формировании цитоскелета и сократительных элементов – саркомеров). Такое взаимодействие приводит к гибели клеток. Данных о хронической токсичности пектенотоксинов, в том числе, об их генотоксическом и канцерогенном потенциале, в настоящее время нет [121, 168].

Безопасный уровень токсинов в пищевых продуктах. В Евросоюзе содержание пектенотоксинов в тканях съедобных моллюсков регламентируется. Их содержание, как и токсинов группы оокадаевой кислоты (токсины диарейного действия) не должны превышать 0,16 мг/кг. В Российской Федерации содержание йессотоксинов в гидробионтах не регламентируется [24, 111].

7. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ ТОКСИНАМИ

Рыба, моллюски и ракообразные представляют собой важную часть мировых запасов продовольствия и рассматриваются как существенный источник белков, пищевых веществ и биологически активных соединений, при этом могут быть источником бактериальных инфекций и интоксикаций, вирусных и паразитарных болезней, а также тяжёлых интоксикаций, вызванных их токсинами.

Способы детоксикации морепродуктов. Уменьшение вредоносного цветения микроскопических водорослей является одним из наиболее эффективных способов снижения загрязнения морепродуктов токсинами. К настоящему времени разработаны мероприятия, позволяющие минимизировать воздействие данных токсинов, повысить безопасность употребле-

ния морепродуктов и снизить экономические потери при их промышленном вылове.

Обработка моллюсков. В процессе консервирования некоторых моллюсков можно уменьшить содержание токсинов паралитического действия, в случае незначительного загрязнения гидробрионтов. Для этого необходимо удаление пищеварительной железы, поскольку именно в этой ткани максимально аккумулируются токсины. Изготовленные продукты из моллюсков вида *Acanthocardia tuberculatum* реализуются исключительно в консервированном виде и при условии их вылова в акватории, где предельно допустимый уровень токсинов паралитического действия не превышает 80 мг/100 г. Этот вид моллюсков допускается в переработку в случае, если содержание токсинов в съедобных частях не превышает 300 мг/100 г, так как переработка моллюсков включает термическую обработку, которая эффективно ингибирует токсины в тканях полуфабрикатов.

Промышленный вылов других моллюсков, реализуемых только в консервированном виде, допускается в акватории с предельно допустимым уровнем токсинов 80-160 мг/100 г при этом обязателен контроль остаточного содержания данных соединений в готовой продукции, предназначенной для потребителей. Моллюски, вылавливаемые на Тихоокеанском побережье, законсервированные с использованием масла, допускаются к реализации с предельно допустимым уровнем токсинов 300-500 мг/100 г при условии удаления шейки [193].

Процесс консервирования уменьшает содержание токсинов паралитического действия в загрязнённых эскалопах и мидиях. Однако высокая скорость перемещения домоевой кислоты в ткани эскалопа в упаковке, превышающая скорость его разрушения, ставит под сомнение безопасность его употребления [101, 130].

Таким образом, способы обработки моллюсков должны быть скоординированы с видом сырья и специфичностью токсинов с целью определения эффективности их действия на общее содержание токсинов в продукции и их распределения в тканях.

Детоксикация химическими веществами. Известно, что озонирование широко используется для очистки двустворчатых моллюсков от патогенных микроорганизмов, а также для инактивации токсинов динофлагеллят в тканях гидробрионтов. Однако при озонировании морской воды высока вероятность того, что не возникает контакта с токсинами, содержащимися в тканях гидробрионтов. В то же время, в некоторых исследованиях установлен факт обезвреживания ряда токсинов под воздействием озона [135].

Из химических методов дезактивации токсинов паралитического действия, распространён метод, заключающийся в погружении загрязнённых гидробрионтов в щелочной раствор, нагревании и последующем промывании. В результате такого воздействия эффективно удаляется большинство токсинов из тканей гидробрионтов, что способствует обеззараживанию до 99 % всего вылова [142].

Биологический контроль. Бактериальная флора моллюсков, в частности, некоторые виды бактерий из их внутренностей, в определённой степени способствует инактивации, удалению или трансформации токсинов, особенно паралитического и амнезийного действия. Однако при бактериальном методе необходимо учитывать биологический вид моллюсков, поскольку известны значительные отличия в способности накапливать токсины среди различных видов двустворчатых моллюсков [166].

Обработка избытком диоксида углерода. Обезвреживание токсинов избытком диоксида углерода является эффективным методом стерилизации пищевых и медицинских объектов, позволяющих уничтожить бактерии, вирусы и даже инактивировать термоустойчивые белки. Например, осуществлено частичное удаление или инактивация токсинов диарейного действия этим методом. В результате обработки моллюсков смесью избытка диоксида углерода и уксусной кислоты биологическая активность оокасовой кислоты была инактивирована. Денатурирующее и инактивирующее действие некоторых пищевых добавок может быть использовано для инактивации токсинов диарейного действия. Исследование альтернативных низкотемпературных способов воздействия на гидробионты возможно окажутся эффективными для обеспечения безопасности морепродуктов при их загрязнении токсинами диарейного действия [71].

Другие виды обработки. Окисление или биологическое разрушение токсинов с помощью гранулированных активизированных углеродистых фильтров является эффективным и перспективным методом для обезвреживания моллюсков, использование которого позволяет в определённой мере разрушать или обезвреживать токсины в морепродуктах [135, 142].

Меры предупреждения отравления токсинами. Особенностью рассматриваемой проблемы являются все возрастающее её значение, носящее международный характер, что требует четкой взаимосвязи между национальными институтами и координирующими учреждениями Всемирной организации здравоохранения. В этой связи должны быть разработаны и неукоснительно соблюдаться мероприятия по профилактике и контролю за отравлениями, причиной которых являются загрязненные токсинами гидробионты. Прежде всего, акватории должны быть по возможности разделены на токсичные, сезонно токсичные и хронически токсичные. Все страны, даже если заболевания, связанные с употреблением гидробионтов, в них не регистрировались, должны быть проинформированы о возможном риске. Безусловно, ограничительные меры должны быть прежде всего направлены на прекращение промысла и запрета употребления рыбы с высоким содержанием токсичных соединений [1, 18, 32, 51, 81, 91, 115, 148, 158].

Особая роль в диагностике накопления токсинов в теле промысловой ихтиофауны отводится специальным токсикологическим лабораториям. В США и Канаде, где существует опыт профилактики и борьбы с паразитическими отравлениями, ограничиваются визуальным контролем. Например, о приближении периода максимальной токсичности морских жгутиконосцев свидетельствуют появление красных пятен в море, гибель чаек и уток.

Следующим этапом в профилактике заболеваний может быть лабораторный контроль, который должен предусматривать определение токсинов в продуктах питания, тканях и жидкостях человека и животных. Лабораторная служба должна быть оснащена необходимым оборудованием и укомплектована высококвалифицированными кадрами. В лабораториях должны быть технические возможности для определения ядовитых рыб, а также подопытные животные, на которых можно испытывать как рыбу, так и изолированные токсины, яды, микробные токсины.

Актуальным является изучение безвредности ряда новых промысловых видов гидробионтов при условии их длительного употребления в пищу, а также изыскание путей детоксикации объектов, обладающих токсичностью, в том числе и высокой степени. Чрезвычайно важной задачей в настоящее время представляется разработка детальной гигиенической классификации

отравлений токсинами, а также унификация регламентов содержания токсинов в морской воде, рыбном сырье и продуктах питания из него, методов их биологического и химического тестирования [2, 19, 151, 180, 189].

Требует совершенствования весь комплекс региональных профилактических мероприятий, к которым следует отнести разработку методики прогнозирования и контроля за начинающимся «цветением» воды, токсичностью индикаторных водорослей и пищевых гидробионтов, а также взаимосооповещение о гигиенической ситуации и случаях заболеваний. Необходимым условием эффективной профилактики является широкое ознакомление санитарных врачей и специалистов рыбного хозяйства с современным состоянием проблемы. И, наконец, в рамках международного сотрудничества необходимо разработать уточнённую клиническую классификацию алиментарных интоксикаций биогенной природы морскими продуктами и унифицировать систему дифференциального диагноза с учётом других пищевых отравлений и заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время одной из основных причин постоянного роста заболеваемости и смертности населения РФ является неудовлетворительное состояние объектов внешней среды, прежде всего продуктов питания. Учитывая важность получения высококачественных продуктов в последнее время, благодаря исследованиям зарубежных и отечественных учёных, резко расширились и углубились сведения качественного состава и количественного содержания основных компонентов пищевых продуктов. Одновременно произошло резкое расширение сведений о содержании в пищевом сырье и готовых изделиях различных загрязнителей природного и антропогенного происхождения [18, 32, 51, 65, 91, 97, 99, 100, 102, 105, 115, 148, 151, 158, 180, 189, 201-203].

Наличие загрязнений различной природы особенно актуально для гидробионтов, уровень потребления которых в последние десятилетия мире, в том числе и РФ, резко возрос, что связано в первую очередь с их пищевой и биологической ценностью, а также уникальными органолептическими свойствами. Однако гидробионты являются наиболее скоропортящимися продуктами и любые изменения при их хранении сразу же отражаются на показателях качества, и, прежде всего, на уровне безопасности [1, 51, 81, 91, 115, 122, 135, 142, 193, 201, 203].

Спектр загрязнителей гидробионтов, как правило, аналогичен составу загрязнителей пищевых продуктов. Отличительной особенностью некоторых морепродуктов является наличие различных токсинов, продуцируемых некоторыми водорослями и отдельными морскими организмами, которые передаются по «пищевым цепям» и в итоге аккумулируются в тканях съедобных моллюсков и некоторых видах рыб. Употребление данных гидробионтов в пищу может явиться причиной тяжёлых алиментарных токсикозов, в отдельных случаях со смертельным исходом. В частности, в мире ежегодно фиксируется около 150 тыс. случаев отравлений, вызванных потреблением гидробионтов, загрязнённых различными токсинами [18, 32, 51, 65, 91, 97, 99, 100, 102, 105, 115, 148, 151, 158, 180, 189, 203].

Для ограничения присутствия различных токсичных веществ в морепродуктах до безопасных пределов необходимо, прежде всего, тщательно контролировать сырьё и готовую продукцию, а также разрабатывать соответствующие технические и технологические усовершенствования, направ-

ленные на снижение их негативного потенциала до безопасного уровня. В этой связи, начиная с 2000 г. во многих странах производится активная работа, направленная на оценку риска морских токсинов из водорослей и других гидробиев, питающихся бентосом. Промежуточным итогом данных исследований стала оценка негативного влияния различных токсинов морского происхождения в зависимости от уровня токсического воздействия самих соединений, уровня их аккумуляции в гидробиях, а также особенностей метаболизма загрязнителей в организме человека. В результате к настоящему времени уже разработаны определённые мероприятия, позволяющие минимизировать негативное воздействие морских токсинов, повысить безопасность употребления морепродуктов и снизить экономические потери при их промышленном вылове. При этом предлагаемые усовершенствования способов обработки гидробиев осуществляются с учётом их нативных свойств и химического состава и направлены на получение готовой продукции, гарантирующей сохранение полезных свойств морепродуктов и ингибирующей проявление различных загрязнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бремнер Г.А. Безопасность и качество рыбо- и морепродуктов. – СПб.: Профессия, 2009. – 512 с.
2. Донченко Л.В., Надыкта В.А. Безопасность пищевой продукции. – М.: ДеЛи принт, 2007. – 539 с.
3. Ким И.Н., Кращенко В.В., Ткаченко Т.И., Штанько Т.И. Микробиологические аспекты производства продуктов из гидробиев // ВИНТИ. Серия «Экологическая экспертиза», 2009. – Вып. 3. – С. 2-106.
4. Коновалова Г.В. Морфология трех видов *Alexandrium (Dinophyta)* из прибрежных вод восточной Камчатки // Ботанический журнал.- 1989. – Т. 74. – № 10. – С. 1401-1409.
5. Коновалова Г.В. Динофлагелляты (*Dinophyta*) дальневосточных морей России и сопредельных акваторий Тихого океана. Владивосток: Дальнаука, 1998. – 300 с.
6. Коновалова Г.В. Красные приливы в дальневосточных морях России и прилегающих акваториях Тихого океана (Обзор) // Альгология.- 1992. – Т. 2. – № 4. – С. 87-93.
7. Коновалова Н.В., Могильникова Т.А. Токсичный фитопланктон и содержание биотоксинов в тканях гребешка // Фундаментальные исследования.- 2006. – № 9. – С. 100-103.
8. Коханова Ю.А., Хотимченко С.А. Биобезопасность, Фикотоксины // Вопросы питания.- 2006. – № 2. – С. 3-8.
9. Коханова Ю.А., Хотимченко С.А. Биобезопасность: Фикотоксины (Сообщение 2)* // Вопросы питания.- 2006. – № 3. – С. 3-8.
10. Коханова Ю.А., Хотимченко С.А. Биобезопасность: Фикотоксины (Сообщение 3) // Вопросы питания.- 2006. – № 4. – С. 16-19.
11. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989. – 447 с.
12. Куценко С.А. Основы токсикологии. – Сб.: Фолиант, 2004. – 720 с.
13. Могильникова Т.А., Мотылькова И.В., Коновалова Н.В. О развитии масовых токсичных видов фитопланктона и содержание фикотоксинов в тканях гребешка *Mizuhopecten yessoensis* (Jay) в прибрежных водах о. Сахалин //

Труды Сахалинского научно-исследовательского института рыбного хозяйства и океанографии.- 2007. – Т. 9. – С. 207-222.

14. Общая токсикология / Под ред. А.О. Лойта. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 224 с.

15. Орлова Т.Ю., Стоник И.В. Виды рода *Pseudo-nitzschia* (Bacillariophyta), найденные в дальневосточных морях России // Ботанический журнал.- 2001. – Т. 86. – № 4. – С. 47-52.

16. Орлова Т.Ю. Красные приливы и токсические микроводоросли в дальневосточных морях России // Вестник ДВО РАН.- 2005. – № 1. – С. 27-31.

17. Ошурков В. Есть ли мидию? // Химия и жизнь.- 1990. – № 6. – С. 56-57.

18. Рогов И.А., Дуниченко Н.П., Поздняковский В.М., Берзутина А.В., Купцова С.В. Безопасность продовольственного сырья и пищевых продуктов. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2007. – 227 с.

19. Родина Т.Г. Товароведение и экспертиза рыбных товаров и морепродуктов. – М.: Академия, 2007. – 400 с.

20. Селина М.С. Распределение потенциально токсичных динофитовых водорослей рода *Dinophysis* в заливе Восток Японского моря // Биология моря.- 1993. – № 5-6. – С. 23-29.

21. Селина М.С., Коновалова Г.В. Морфология *Alexandrium pseudogonyaulax* (Dinophyta) из дальневосточных морей // Ботанический журнал.- 2001. – Т. 86. – № 10. – С. 22-25.

22. Селина М.С., Морозова Т.В. Первые находки динофлагеллят *Alexandrium margalefi* Balech, 1994 и *Alexandrium tamutum* Montresor, Beran et John, 2004 в дальневосточных морях России // Биология моря.- 2005. – Т. 31. – № 3. – С. 213-217.

23. Стоник И.В., Орлова Т.Ю., Шевченко О.Г. Морфология и экология видов рода *Pseudo-nitzschia* (Bacillariophyta) из залива Петра Великого Японского моря // Биология моря.- 2001. – Т. 27. – № 6. – С. 416-420.

24. Электронная база КОМПАКТ24 (<http://www.compact24.com>)

25. Adachi R., Fukuyo Y. The thecal structure of a marine toxic dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* gen. et sp. nov. collected in a ciguatera-endemic area // Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries.- 1979. – Vol. 45. – P. 67-71.

26. Alfonso A., De la Rosa L., Vieytes M.R., Yasumoto T., Botana L.M. Yessotoxin, a novel phycotoxin, activates phosphodiesterase activity. Effect of yessotoxin on cAMP levels in human lymphocytes // Biochemical Pharmacology.- 2003. – Vol. 65. – № 2. – P. 193-208.

27. Ambrose Furey, Sinead O'Doherty, Keith O'Callaghan, Mary Lehan, Kevin J. James. Azaspiracid poisoning (AZP) toxins in shellfish: Toxicological and health considerations // Toxicon.- 2010. – Vol. 56. – P. 173-190.

28. Amzil Z., Fresnel J., Le Gal D., Billard C. Dominic acid accumulation in French shellfish in relation to toxic species of *Pseudo-nitzschia multiseries* and *P. pseudodelicatissima* // Toxicon.- 2001. – Vol. 39. – № 8. – P. 1245-1251.

29. Ananth C., Thameem Dheen S., Gopalakrishnakone P., Kaur C. Dominic acid-induced neuronal damage in the rat hippocampus: Changes in apoptosis related genes (bcl-2, bax, caspase-3) and microglial response // Journal of Neuroscience Research.- 2001. – Vol. 66. – № 2. – P. 177-190.

30. *Ananth C., Thameem Dheen S., Gopalakrishnakone P., Kaur C.* Distribution of NADPH-diaphorase and expression of nNOS, N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR1) and non-NMDA glutamate receptor (GlutR2) genes in the neurons of the hippocampus after domoic acid-induced lesions in adult rats // *Hippocampus*.- 2003. – Vol. 13. – № 2. – P. 260-272.
31. *Appel N.M., Rapoport S.I., O'Callaghan J.P., Bell J.M., Freed L.M.* Sequelae of parenteral domoic acid administration in rats: comparison of effect on different metabolic markers in brain // *Brain Research*.- 1997. – Vol. 754. – № 1-2. – P. 55-64.
32. *Anne T.* Risk assessment of toxins associated with DSP, PSP and ASP in seafood. In: *Mycotoxins and Phycotoxins in Perspective at the Turn of the Millennium. Proceedings of the 10th International IUPAC Symposium on Mycotoxins and Phycotoxins*, Guarujá, Brazil, May 21–25, 2000. Koe W.J., Samson R.A., Egmond H.P., Gilbert J., and Sabino M., Eds., Ponsen and Looyen Wageningen, The Netherlands, 2001. – P. 515–526.
33. *Anne T., Surby R., Yasumoto T., Ramstad H., Landsverk T.* Comparison of oral and intraperitoneal toxicity of yessotoxin towards mice // *Toxicon*.- 2002. – Vol. 40. – № 1. – P. 77–82.
34. *Baden D.G., Mende T.J.* Toxicity of two toxins from the Florida red tide marine dinoflagellate, *Gymnodinium breve* // *Toxicon*.- 1982. – Vol. 20. – P. 457–461.
35. *Bagnis R., Chanteau S., Chungue E., Hurtel J.M., Yasumoto T., Inoue A.* Origins of ciguatera fish poisoning: a new dinoflagellate, *Gambierdiscus toxicus* Adachi and Fukuyo, definitively involved as a causal agent // *Toxicon*.- 1980. – Vol. 18. – P. 199–208.
36. *Bates S.S., Garrison D.L., Hornem R.A.* Physiological ecology of harmful algal blooms / eds. D.M. Anderson, A.D. Cembella, G.M. Hallegraeff. – Heidelberg: Springer – Verlag.- 1998. – P. 267-292.
37. *Blanco J., Acosta C.P., Bermudez de la Puente M., Salgado C.* Depuration and anatomical distribution of the amnesic shellfish poisoning (ASP) toxin domoic acid in the king scallop *Pecten maximus* // *Aquatic Toxicology*.- 2002. – Vol. 60. – № 1-2. – P. 111-121.
38. *Bomber J.W., Guillard R.R.L., Nelson W.G.* Roles of temperature, salinity, and light in seasonality, growth, and toxicity of ciguatera-causing *Gambierdiscus toxicus* Adachi et Fukuyo (*Dinophyceae*) // *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*.- 1988. – Vol. 115. – P. 53–65.
39. *Bricej M., et al.* Sodium channel mutation leading to saxitoxin resistance in clams increases risk of PSP // *Nature*.- 2005. – Vol. 434. – P. 763-772.
40. *Catterall W.A.* From ionic currents to molecular review mechanisms: The structure and function of voltage-gated sodium channels // *Neuron*.- 2000. – Vol. 26. – P. 13-19.
41. *Chan T.Y.K., Kwok T.C.Y.* Chronicity of neurological features in ciguatera fish poisoning // *Human and Experimental Toxicology*.- 2001. – Vol. 20. – P. 426–428.
42. *Chateau-Degat M.-L., M. Chinain, N. Cerf S. Gingras B. Hubert, Dewailly E.* Seawater temperature, *Gambierdiscus* spp. variability and incidence of ciguatera poisoning in French Polynesia // *Harmful Algae*.- 2005. – Vol. 4. – P. 1053–1062.

43. *Chen C.Y., Chou H.N.* Transmission of the paralytic shellfish poisoning toxins, from dinoflagellate to gastropod // *Toxicon*.- 1998. – Vol. 36. – № 3. – P. 515-522.
44. *Chou H.-N., Shimizu Y., Van Duyne G., et al.* Isolation and structures of two new polycyclic ethers from *Gymnodinium breve* Davis (*Ptychodiscus brevis*) // *Tetrahedron Letters*.- 1985. – Vol. 26. – P. 2865-2871.
45. *Ciminiello P., Fattorusso E., Forino M., Magno S., Poletti R., Satake M., Viviani R., Yasumoto T.* Yessotoxin in mussels of the northern Adriatic sea // *Toxicon*.- 1997 – Vol. 35. – P. 1991-2010.
46. *Ciminiello P., Fattorusso E., Forino M., Poletti R., Viviani R.* Structure determination of carboxyhomoyessotoxin, a new yessotoxin analog isolated from Adriatic mussels // *Chemical Research in Toxicology*.- 2000. – Vol. 3. – P. 770-791.
47. *Ciminiello P., Dell'Aversano C., Fattorusso E., Forino M., Magno S., Guerrini F., Pistocchi R., Boni L.* Complex yessotoxins profile in *Protoceratium reticulatum* from north-western Adriatic sea revealed by LC–MS analysis // *Toxicon*.- 2003. – Vol. 42. – P. 7-38.
48. Commission Decision of 15 march 2002 laying down detailed for the implementation of Council Directive 91/492/EEC as regards the maximum levels and the methods of analysis of certain marine biotoxins in bivalve molluscs, echinoderms, tunicates and marine gastropods // *Official Journal of the European Communities*, Geneva, 2003. – № 1. – 81 p.
49. *Costa P.R., Rodrigues S.M., Botelho M.J., Sampayo M.A.* A potential vector of domoic acid: the swimming crab *Polydora henslowii* Leach (Decapoda-brachyura) // *Toxicon*.- 2003. – V. 42. – № 2. – P. 135-141.
50. *Daranas A. H., Fernandez J. J., Norte M., Gavon J. A., Suarez-Gomez B., Souto M. L.* Biosynthetic studies of the DSP toxin skeleton // *The Chemical Record*.- 2004. – Vol. 4. – P. 1–9.
51. *Davin W.T., Kohler C.C., Tindall D.R.* Effects of ciguatera toxins on the Bluehead // *Transaction of the American Fisheries Society*.- 1986. – Vol. 115. – P. 908–912.
52. *Davio J.R.* Neutralization of saxitoxin by anti-saxitoxin rabbit serum // *Toxicon*. – 1985. – Vol. 23. – № 4. – P. 669-675.
53. *De la Rosa L.A., et al.* Modulation of cytosolic calcium levels of human lymphocytes by yessotoxin, a novel marine phycotoxin // *Biochemical Pharmacology*.- 2001. – Vol. 61. – P. 827-863.
54. *Dounay A. B., Forsyth C. J.* Okadaic acid: The archetypal serine/threonine protein phosphatase inhibitor // *Current Medicinal Chemistry*.- 2002. – Vol. 9. – P. 1939–1980.
55. *Draisci R., Lucentin L., Giannetti L., Boria P., Poletti R.* First report of pectenotoxin-2 (PTX-2) in algae (*Dinophysis fortii*) related to seafood poisoning in Europe // *Toxicon*. 1996. – Vol. 34. – P. 923-939.
56. *Fernandez J.J., et al.* Okadaic acid, useful tool for studying cellular processes // *Current Medicinal Chemistry*.- 2002. – Vol. 9. – P. 229-241.
57. *Fiorentini C., et al.* Okadaic acid induces changes in the organization of F-actin in intestinal cells // *Toxicon*.- 1996. – Vol. 34. – P. 937-944.
58. *Frace A.M., Hall S., Brodwick M.S., Eaton D.C.* Effect of saxitoxin analogues and ligand competition on sodium currents of squid axons // *American*

Journal Physiology: Cell Physiology.- 1986. – Vol. 251. – № 2. – Pt.1. – P. 159-166.

59. *Franchini, A. et al.* Immunolocalization of yessotoxins in the mussel *Mytilus galloprovincialis* // *Toxicon*.- 2003. – Vol. 41. – P. 967-978.

60. *Franchini A., Marchesini E., Poletti R., Ottaviani E.* Acute toxic effect of the algal yessotoxin on Purkinje cells from the cerebellum of Swiss CD1 mice // *Toxicon*.- 2004. – Vol. 43. – № 3. – P. 347-352.

61. *Freudenthal A.R., Jijina J.* Shellfish poisoning episodes involving or coincidental with dinoflagellates // *Toxic dinoflagellates: Proc. 3rd Int. Conf., St. Andrews, June 8-12, 1985.* – New York etc.: Elsevier. P. 461-466.

62. *Friedberg E.B., Ross D.T.* Degeneration of rat thalamic reticular neurons following intrathalamic domoic acid injection // *Neuroscience Letters*.- 1993. – Vol. 151. – № 1. – P. 115-119.

63. *Gallacher S., Flynn K.J., Franco J.M. et al.* Evidence for production of paralytic shellfish toxins by bacteria associated with *Alexandrium* spp. (Dinophyta) in culture // *Journal of Applied & Environmental Microbiology*.- 1997. – Vol. 63. – № 1. – P. 239-245.

64. *Gallacher S., Smith E.A.* Bacteria and paralytic shellfish toxins // *Protins*.- 1999. – Vol.150. – P.245-255.

65. *Gallimore A.R., Spencer J.B.* Stereochemical uniformity in marine polyether ladders-implications for the biosynthesis and structure of maitotoxin // *Angewandte Chemie International Edition in English*.- 2006. – Vol. 45. – № 27. – P. 4406–4413.

66. *Garsia C., Carmen D. Bravo M., Lagos M., Lagos N.* Paralytic shellfish poisoning: post-mortem analysis of tissue and body fluid samples from human victims in the Patagonia // *Toxicon*. 2004. – Vol. 43. – № 2. – P. 149-158.

67. *Garsia C., Truan, D., Lagos M., Santelices J. P., Dkasz J.C., Lagos N.* Metabolic transformation of dinophysistoxin-3 into dinophysistoxin-1 causes human intoxication by consumption of *O*-acyl derivatives dinophysistoxins contaminated shellfish // *Journal of Toxicological Science*.- 2005. – Vol. 30. – № 4. – P. 287–296.

68. *Gill S.S., Pulido O.* Glutamate receptors in peripheral tissues: current knowledge, future research, and implications for toxicology // *Journal of Toxicologic Pathology*.- 2001. – Vol. 29. – № 2. – P. 208-223.

69. *Goldberg J.D.* A Thesis Presented to The Faculty of California State University Monterey Bay through Moss Landing Marine Laboratory Fulfillment of the Requirements for the Degree Master of Science in Marine / / *Science*.- 2003. – Vol. 33. – P. 34. (http://www.seafloor.csUMB.edu/publications/capstones/goldberg_thesis.pdf. Search. Goldberg. 20thesis 20domoic.20acid)

70. *Goldin A.L., et al.* Nomenclature of voltage-gated sodium channels // *Neuron*.- 2000. – Vol. 28. – P. 365-371.

71. *González J.C., Fontal O.I., Vieytes M.R., Botana L.M.* Basis for a new procedure to eliminate diarrhetic shellfish toxins from a contaminated matrix // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.- 2002. – Vol. 50. – P. 400–405.

72. *Goto, H., Igarashi, T., Yamamoto, M., Yasuda, M., Sekiguchi, R., Watai, M., Tanno, K., Yasumoto, T.* Quantitative determination of marine toxins associated with diarrhetic shellfish poisoning by liquid chromatography couple with mass spectrometry // *Journal of Chromatography A*.- 2001. – Vol. 907. – P. 181–189.

73. Grimmelt B., Nijjar M.S., Brown J., Macnair N., Wagner S., Johnson G.R., Amend J.F. Relationship between domoic acid levels in the blue mussel (*Mytilus edulis*) and toxicity in mice // *Toxicon*.- 1990. – Vol. 28. – № 5. – P. 501-508.
74. Hall S., et al. Toxin extracted from an Alaskan isolate of *Protogonyaulax* sp. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*.- 1980. – Vol. 97. – P. 649-654.
75. Hamilton B., Hurbungs M., Jones A., Lewis R.J. Multiple ciguatoxins present in Indian Ocean reef fish // *Toxicon*.- 2002. – Vol. 40. – P. 1347-1353.
76. Harada T., et al. Structures of two paralytic shellfish toxins, gonyautoxins-V and VI, isolated from a tropical dinoflagellate, *Pyrodinium bahamense* var. *compressa* // *Agricultural and Biological Chemistry*.- 1982. – Vol. 46. – P. 1861-1872.
77. Harada T., Oshima Y., Yasumoto T. Assessment of potential activation of gonyautoxin V in the stomach of mice and rats // *Toxicon*.- 1984. – Vol. 22 – № 3. – P. 476-478.
78. Hesp B.R., et al. Kainate receptor agonists and antagonists mediate tolerance to kainic acid and reduce high-affinity GTPase activity in young, but not aged, rat hippocampus // *Journal of Neurochemistry*.- 2004. – Vol. 90. – P. 70-83.
79. Hong H.Z., Lam P.K., Hsieh D.P. Interactions of paralytic shellfish toxins with xenobiotic-metabolizing and antioxidant enzymes in rodents // *Toxicon*.- 2003. – Vol. 42. – № 4. – P. 425-431.
80. Honkanen R.E., et al. Development of a protein phosphatase-based assay for the detection of phosphatase inhibitors in crude whole cell and animal extract // *Toxicon*.- 1996. – Vol. 34. – P. 1385-1404.
81. Hungerford J.M. General referee report. Marine and freshwater toxins // *Journal of AOAC International*.- 2006. – Vol. 89. – P. 248-280.
82. Hwang D.F., Lu Y.H. Influence of environmental and nutritional factors on growth, toxicity, and toxin profile of dinoflagellate *Alexandrium minutum* // *Toxicon*.- 2000. – Vol. 38. – № 11. – P. 1491-1503.
83. Ito E., Satake M., Ofuji K., Higashi M., Harigaya K., McMahon T., Yasumoto T. Chronic effects in mice caused by oral administration of sublethal doses of azaspiracid, a new marine toxin isolated from mussels // *Toxicon*.- 2002. – Vol. 40. – P. 193-203.
84. Iverson F., Truelove J., Tryphonas L., Nera E.A. The toxicology of domoic acid administered systemically to rodents and primates // *Canada Diseases Weekly Report*.-1990. – Vol. 16. – Suppl. 1E. – P. 15-18.
85. Iverson F., Truelove J. Toxicology and seafood toxins: domoic acid // *Natural Toxins*. 1994. – Vol. 2. – № 5. – P. 334-339.
86. Jakobsen B., Tasker A., Zimmer J. Domoic acid neurotoxicity in hippocampal slice cultures // *Amino Acid*.- 2002. – Vol. 23. – № 1-3. – P. 37-44.
87. James K.J., Bishop A.G., Draisci R., Palleschi L., Marchiafava C., Ferretti E., Satake M., Yasumoto T. Liquid chromatographic methods for the isolation and identification of new pectenotoxin-2 analogues from marine phytoplankton and shellfish. // *Journal of Chromatography*.- 1999. – Vol. A 844. – P. 53-71.
88. Kodama M., Ogata T., Sakamoto S., Sato S., Honda T., Mawatani T. Production of paralytic shellfish toxins by a bacterium *Moraxella* sp. isolated from *Protogonyaulax tamarensis* // *Toxicon*.- 1990. – Vol. 28. – № 6. – P. 707-714.

89. Kononova G.V. Toxic and potentially toxic dinoflagellates from the Far East coastal waters of Russia // Toxic phytoplankton blooms in the sea. Amsterdam: Elsevier Sci. Publ.- 1993. – P. 275-279.
90. Lagos N., Onodera H., Zagatto P.A. et al. The first evidence of paralytic shellfish toxins in the fresh water cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii*, isolated from Brazil // Toxicon.- 1999. – Vol. 37. – № 10. – P. 1359-1373.
91. Landsberg J.H. The effects of harmful algal blooms on aquatic organisms // Reviews in Fisheries Science.- 2002. – Vol. 10. – P. 113-390.
92. Lassus P., Fremy J.M., Ledoux M., Bardouil M., Bobec M. Patterns of experimental contamination by *Protogonyaulax tamarensis* in some French commercial shellfish // Toxicon.- 1989. – Vol. 27. – № 12. – P. 1313-1321.
93. Lassus P., Ledoux M., Bardouil M., Bobec M. Influence of initial toxicity and extraction procedure on paralytic toxin changes in the mussel // Toxicon.- 1993. – Vol. 31 – № 3. – P. 237-242.
94. Lassus P., Ledoux M., Bardouil M., Bobec M., Erard E. Kinetics of *Alexandrium minutum* Halim toxin accumulation in mussels and clam // Natural Toxins.- 1994. – Vol. 2. – № 5. – P. 329-333.
95. Lassus P., Bardouil M., Masselin P., Naviner M., Truquet P. Comparative efficiencies of different non-toxic microalgal diets in detoxification of PSP-contaminated oysters (*Crassostrea gigas* Thunberg) // Journal of Natural Toxins.- 2000. – Vol. 9. – № 1. – P. 1-12.
96. Lawrence J.F., Maher M., Warson-Wright W. Effect of cooking on the concentration of toxins associated with paralytic shellfish poison in lobster hepatopancreas // Toxicon.- 1994. – Vol. 32. – N 1. – P. 57-64.
97. Lee J., et al. Determination of diarrhetic shellfish toxins in various dinoflagellate species // Journal of Applied Phycology.- 1989. – Vol. 1. – P. 147-176.
98. Lefebvre K.A., Bargu S., Kieckhefer T., Silver M.W. From sanddabs to blue whales: the pervasiveness of domoic acid // Toxicon.- 2002. – Vol. 40. – № 7. – P. 971-977.
99. Legrand A.-M., M. Fukui P. Cruchet and Yasumoto T. Progress on chemical knowledge of ciguatoxins // Bull. Soc. Pathol. Exot.- 1992. – Vol. 85. – P. 467-469.
100. Lebane L., Lewis R.J. Ciguatera: recent advances but the risk remains // International Journal of Food Microbiology.- 2000. – Vol. 61. – P. 91-125.
101. Leira F.J., Vieites J.M., Botana L.M., Vieites M.R. Domoic acid levels of naturally contaminated scallops as affected by canning // Journal of Food Science.- 1998. – Vol. 63. – № 5. – P. 1081-1083.
102. Lewis N.D. Epidemiology and impact of ciguatera in the Pacific: a review // Marine Fisheries Review.- 1986. – Vol. 48. – P. 6-13.
103. Lewis R.J., Sellin M., Poli M.A., Norton R.S., MacLeod J.K., Sheil M.M. Purification and characterization of ciguatoxins from moray eel (*Lycodontis javanicus*, Muraenidae) // Toxicon.- 1991. – Vol. 29. – P. 1115-1127.
104. Lu Y.H., Hwang D.F. Effects of toxic dinoflagellates and toxin biotransformation in bivalves // Journal of Natural Toxins.- 2002. – Vol. 11. – № 4. – P. 315-322.
105. Lau H.A., et al. Quantification of diarrhetic shellfish toxins and identification of novel protein phosphatase inhibitors in marine phytoplankton and mussels // Toxicon.- 1993. – Vol. 31. – P. 75-89.

106. *Maeda M., et al.* Structures of isodomoic acids A, B and C, novel insecticidal amino acids from the red alga *Chondria armata* // Chemical and Pharmaceutical Bulletin.- 1986. – Vol. 34. – P. 4892-4909.
107. *Marien K.* Establishing tolerable dungeness crab (*Cancer magister*) and razor clam (*Siliqua patula*) domoic acid contaminant levels // Environmental Health Perspectives.- 1996. – Vol. 104. – № 11. – P. 1230-1236.
108. Marine Biotoxins 11 FAO Food and nutrition paper 80 // Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 2004. – 295 p.
109. Marine biotoxins in shellfish – Azaspiracid group. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain // The European Food Safety Authority (EFSA) Journal.- 2008. – Vol. 723. P. 1-52 (<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/723>).
110. Marine biotoxins in shellfish – Domoic acid. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain // The European Food Safety Authority (EFSA) Journal.- 2009. – Vol. 1181. P. 1-61 (<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/1181>).
111. Marine biotoxins in shellfish – Pectenotoxin group. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain // The European Food Safety Authority (EFSA) Journal. – 2009. – Vol. 1109. – P. 1-47 (<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/1109> [fsa.europa.eu/it/efsajournal/pub](http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub)).
112. Marine biotoxins in shellfish – Saxitoxin group. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain, 2009 (<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/1019>).
113. Marine biotoxins in shellfish – Yessotoxin group. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain // The European Food Safety Authority (EFSA) Journal.- 2008. – Vol. 907. – P. 1-62 (<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/907>).
114. *Mattei Cesar, Molgo Jordi, Legrand Anne-Marie, Benoit.* Ciguatoxines et brevetoxines: Dissection de leurs actions neurobiologiques // Journal Soc. Biol.- 1999. – № 3. – Vol. 193. – P. 329-344.
115. *Masy M. and Garcis E.* Harmful microalgae blooms (HAB); problematic and conditions that induce them. // Marine Pollution Bulletin.- 2006. – Vol. 53. – P. 620-629.
116. *McCluskey A., Sim A.T.R., Sakoff J.A.* Serine/threonine protein phosphatase inhibitors: development of potential therapeutic strategies // Journal of Medicinal Chemistry.- 2002. – Vol. 45. – P. 1151-1163.
117. *McFarren E. F., Tanabe H., Silva F. J., et al.* The occurrence of a ciguatera-like poison in oysters, clams, and *Gymnodinium breve* cultures // Toxicon.- 1965. – Vol. 3. – P. 111-121.
118. *McMahon T., Silke J.* Winter toxicity of unknown aetiology in mussels // Harmful Algae News.- 1996. – Vol. 14. – P. 2-19.
119. *Michael J. Twiner, Nils Rehmman, Philipp Hess, Gregory J. Doucette.* Azaspiracid Shellfish Poisoning: A Review on the Chemistry, Ecology, and Toxicology with an Emphasis on Human Health Impacts Review // Marine Drugs.- 2008. – Vol. 6. – P. 39-72.
120. *Michael J. Twiner, Gregory J. Doucette, Andrew Raskey, Xi-Ping Huang, Bryan L. Roth, Michael C. Sanguinetti.* The marine algal toxin azaspiracid is an open state blocker of hERG potassium channels // Chemical Research Toxicology.- 2012. – Vol. 25. - № 9. – P. 1975-1984.

121. Miles C. O., Wilkins A. L., Munday R., Dines M. H., Hawkes A. D., Briggs L. R., Sandvik M., et al. Isolation of pectenotoxin-2 from *Dinophysis acuta* and its conversion to pectenotoxin-2 seco acid, and preliminary assessment of their acute toxicities // *Toxicon*.- 2004.- Vol. 43. - № 1. - P. 1-9.
122. Montojo U.M. Study on paralytic shellfish poisoning in the Philippines. - PhD thesis of Kitasato University, 2006. - 139 p.
123. Mos L. Domoic acid: a fascinating marine toxin // *Environmental Toxicology and Pharmacology*.- 2001. - Vol. 9. - № 3. - P.79-85.
124. Murata M., Shimatani M., Sugitani H., Oshima Y., Yasumoto T. Isolation and structural elucidation of the causative toxin of the diarrhetic shellfish poisoning // *Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries*.- 1982. - Vol. 48. - P. 549-552.
125. Murata M., et al. The structure of pectenotoxin-3, a new constituent of diarrhetic shellfish toxins // *Agricultural and Biological Chemistry*.- 1986. - Vol. 50. - P. 2693-2729.
126. Murata, M., Kumagai, M., Lee, J.S., Yasumoto T. Isolation and structure of yessotoxin, a novel polyether compound implicated in diarrhetic shellfish poisoning // *Tetrahedron Letters*.- 1987. - Vol. 28. - P. 5869-5889.
127. Murata, M., Legrand A.M., Ishibashi Y., Yasumoto T. Structures of ciguatoxin and its congener // *Journal of American Chemical Society*.- 1989. - Vol. 111. - P. 8929-8931.
128. Murata M., Legrand A.-M., Ishibashi Y., Fukui M., Yasumoto T. Structures and configurations of ciguatoxin from the moray eel *Gymnothorax javanicus* and its likely precursor from the dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* // *Journal of American Chemical Society*.- 1990. - Vol. 112. - P. 4380-4386.
129. Murata K., Satake M., Naoki H., et al. Isolation and structure of a new brevetoxin analog, brevetoxin B2, from greenshell mussels from New Zealand // *Tetrahedron*.- 1998. - Vol. 54. - P. 735-742.
130. Nagashima, Y., Noguchi, T., Tanaka, M., Hashimoto, K. Thermal degradation of paralytic shell fish poison // *Journal of Food Science*.- 1991. - Vol. 56. - P. 1572-1575.
131. Nagashima, Y., Arakawa O., Shiomi K., Noguchi T. Paralytic shellfish poisons of ormer, *Haliotis tuberculata* From Spain // *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*.- 1995. - Vol. 36. - № 5. - P. 627-631.
132. Natural Toxins (A Chemical Hazard) // *Fish and fishery production Hazard and Controls Guidance*. - FDA, 1995 (<http://www.cfsan.fda.gov/~acrcibat/haccp4f.pdf>).
133. Negri A.P., Jones C.J. Bioaccumulation of paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins from the cyanobacterium *Anabaena circinalis* by the freshwater mussel *Alathyria condola* // *Toxicon*. - 1995. - Vol. 33. - № 5. - P. 667-678.
134. Negri A.P., Jones C.J., Hindmarsh M. Sheep mortality associated with paralytic shellfish poisons from the cyanobacterium *Anabaena circinalis* // *Toxicon*. - 1995. - Vol. 33. - № 10. - P. 1321-1329.
135. Newcombe G., Nicholson B. Water treatment options for dissolved cyanotoxins // *Journal of Water Supply Research and Technology-Aqua*.- 2004 - Vol. 53. - № 4. - P. 227-239.
136. Nijjar M.S., Nijjar S.S. Domoic acid-induced neurodegeneration resulting in memory loss is mediated by Ca^{2+} overload and inhibition of Ca^{2+} calmodulin-

stimulated adenylate cyclase in rat brain (review) // International Journal of Molecular Medicine.- 2000. – Vol. 6. – № 4. – P. 377-389.

137. Novelli A., Kispert J., Fernandez-Sanchez M.T., Torreblanca A., Zitko V. Domoic acid-containing toxic mussels produce neurotoxicity in neuronal cultures through a synergism between excitatory amino acid // Brain Research. - 1992. – Vol. 577. – N 1. – P. 41-48.

138. Ogata T., et al. The occurrence of *Protogonyaulax* spp. In Ofunato Bay, in association with the toxification of the scallop *Patinopecten yessoensis* // Nippon Suisan Gakkaishi.- 1982. – Vol. 48. – P. 563-567.

139. Ogino, H., Kumagai, M., Yasumoto T. Toxicologic evaluation of yesso-toxin // Natural Toxins.- 1997. – Vol. 5. – P. 255-267.

140. Orlova T.Yu., Zhukova N.V., Stonik I.V. Bloom-forming diatom *Pseudonitzschia pungens* in Amurskii Bay (the Sea of Japan): morphology, ecology and biochemistry // Harmful and toxic algal blooms. Sendai: IOC of UNESCO. – 1996. – P. 147-150.

141. Orlova T.Yu., Konovalova G.V., Stonik I.V., Selina M.S., Mozogova T.V., Shevchenko O.G. Harmful algal blooms on the eastern coast of Russia // Harmful algal blooms in the PICES region of the North Pacific. PICES Sci. Rep. –2002. – № 23. – P.47-73.

142. Orr P.T., Jones G.J., Hamilton G.R. Removal of saxitoxins from drinking water by granular activated carbon, ozone and hydrogen peroxide-implications for compliance with the Australian drinking water guidelines // Water Research.- 2004. – Vol. 38. – № 20. – P. 4455–4461.

143. Oshima Y. // In: Hallegraeff, G.M., Anderson, D.M. & A.D. Cembella, eds. Manual on harmful marine microalgae. – IOC Manuals and Guides, UNESCO.- 1995. – № 33. – P. 81-94.

144. Pereira P., Dias E., Franca S., Pereira E., Carolino M., Vasconcelos V. Accumulation and depuration of cyanobacterial paralytic shellfish toxins by the freshwater mussel *Anodonta cygnea* // Aqua Toxicol.- 2004. – Vol. 68. – № 4. – P. 339-350.

145. Perl T.M., et al. An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid // The New England Journal of Medicine.- 1990. – Vol. 322. – P. 1775-1796.

146. Poli M. A., Mende T. J., Baden D. G. Brevetoxins, unique activators of voltage-sensitive sodium channels, bind to specific sites in rat brain synaptosomes // Molecular Pharmacology.- 1986. – Vol. 30. – P. 129-136.

147. Poli M. A., Musser S. M., Dickey R. W., et al. Neurotoxic shellfish poisoning and brevetoxin metabolites: a case study from Florida // Toxicon.- 2000. – Vol. 38. – P. 981-996.

148. Poon-King C.M., Chen A., Poon-King T. Ciguatera fish poisoning in industrial ship crewmembers: a retrospective study in a seaport general practice in Trinidad and Tobago // West Indian Medical Journal.- 2004. – Vol. 53. – P. 220–226.

149. Prakash A., Medcof J.C., Tennant A.D. Paralytic shellfish poisoning in eastern Canada // Fisheries Research Board of Canada, Ottawa, Bull.- 1971. – Vol. 177. – P. 1–87.

150. Puente P.F., et al. Studies of polyether toxins in the marine phytoplankton, *Dinophysis acuta*, in Ireland using multiple tandem mass spectrometry // Toxicon - 2004. – Vol. 44. – P. 919-932.

151. *Renwick A.G.* Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants // *Food Additives and Contaminants*.- 1993. – Vol. 10. – № 3. – P. 275–305.
152. *Ross L.A., Johnson W., Sapienza P.P., Kim C.S.* Effect of the seafood toxin domoic acid on glutamate uptake by rat astrocytes // *Food and Chemical Toxicology*.- 2000. – Vol. 38. – № 11. – P. 1005-1011.
153. *Sakamoto S., et al.* Formation of intermediates conjugates in the reductive transformation of gonyautoxins to saxitoxins by thiol compounds // *Fisheries Science*.- 2000. – Vol. 66. – P. 136-142.
154. *Sasaki K., et al.* Affinity of okadaic acid to type-1 and type-2A protein phosphatases is markedly reduced by oxidation of its 27-hydroxyl group // *Research Communications*.- 1994. – № 298. – P. 259-267.
155. *Sasaki K., Onodera H., Yasumoto T.* Applicability of the phenylglycine methyl ester to the establishment of the absolute configuration of dinophysistoxin-1, a polyether toxins responsible for diarrhetic shellfish poisoning // *Enantiomer*.- 1998. – Vol. 3. – P. 59–63.
156. *Satake M. et al.* Relative configuration of yessotoxin and isolation of two new analogs from toxic scallops // *Tetrahedron Letters*.- 1996. – Vol. 37. – P. 5955-5978.
157. *Satake M., MacKenzie L., Yasumoto T.* Identification of *Protoceratium reticulatum* as the biogenetic origin of yessotoxin // *Natural Toxins*.- 1997. – Vol. 5. – P. 164-183.
158. *Satake M., Ofuji K., Naoki H., James K.J., Furey A., McMahon T., Silke J., Yasumoto T.* Azaspiracid, a new marine toxin having unique spiro ring assemblies, isolated from Irish mussels // *Journal of American Chemical Society*.- 1998. – Vol. 120. – P. 9967–9968.
159. *Sato S., Ogata T., Kodama M.* Trace amounts of saxitoxins in the viscera of chum salmon *Oncorhynchus keta* // *Marine Ecology Progress Series*.- 1998. – Vol. 175. – P. 295-298.
160. *Sato S., et al.* Identification of thioether intermediates in the reductive transformation of gonyautoxins into saxitoxins by thiols // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*.- 2000. – Vol. 10. – P. 1787-1799.
161. *Scallet A.C., Binienda Z., Caputo F.A., Hall S., Paule M.G., Rountree R.L., Schmued L., Sobotka T., Slikker W.* Domoic acid-treated cynomolgus monkeys (*M. fascicularis*): effect of dose on hippocampal neuronal and terminal degeneration // *Brain Research*. – 1993. – Vol. 627. – № 2. – P. 307-313.
162. Scientific Opinion on marine biotoxins in shellfish – Emerging toxins: Ciguatera group. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain // The European Food Safety Authority (EFSA) Journal. – 2010. – Vol. 1627 – P. 1-38 (<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/1627>).
163. *Sekiguchi, K., et al.* Accumulation and depuration kinetics of paralytic shellfish toxins in the scallop *Patinopecten yessoensis* fed *Alexandrium tamarense* // *Marine Ecology Progress Series*.- 2001. – Vol. 220. – P. 213-221.
164. Shellfish toxins in food. A Toxicological Review and Risk Assessment. Technical report series № 14. Australia New Zealand Food Authority, 2001. – 16 p.
165. *Sivonen K., Jones G.* In: Toxic Cyanobacteria in water: A guide to their public health consequences, monitoring and management // edited by Chorus I., Bartram J., WHO.- 1994. – 416 p.

166. *Smith E.A., Grant F., Ferguson C.M.J., Gallacher S.* Biotransformation of paralytic shellfish toxins by bacteria isolated from bivalve mollusks // *Applied and Environmental Microbiology*.- 2001. – Vol. 67. – № 5. – P. 2345–2353.
167. *Stewart J.E., Marks L.J., Gilgan M.W., Pfeiffer E., Zwicker B.M.* Microbial utilization of the neurotoxin domoic acid: blue mussels (*Mytilus edulis*) and soft shell clams (*Mya arenaria*) as sources of the microorganisms // *Canadian Journal of Microbiology*.- 1998. – Vol. 44. – № 5. – P. 456–464.
168. *Suzanne C., Butler, Christopher O. Miles, Amna Karim, Michael J. Twiner.* Inhibitory effect of pectenotoxins from marine algae on the polymerization of various actin isoforms // *Toxicology in Vitro*. – 2012. – Vol. 26. - № 3. – P. 493–499.
169. *Suzuki C.A., Hierlihy S.L.* Renal clearance of domoic acid in the rat // *Food and Chemical Toxicology*.- 1993. – Vol. 31, – P. 578–580.
170. *Suzuki T., Mitsuy, T., Matsubara H., Yamasaki M.* Determination of pectenotoxin-2 after solid phase extraction from seawater and from the dinoflagellate *Dinophysis fortii* by liquid chromatography with electrospray mass spectrometry and ultraviolet detection: evidence of oxidation of pectenotoxin-2 to pectenotoxin-6 in scallops // *Journal of Chromatography*.- 1998. – Vol. A 815. – P. 155–169.
171. *Suzuki T., et al.* Pectenotoxin-2 seco acid: a toxin converted from pectenotoxin-2 by the New Zealand Greenshell mussel, *Perna canaliculus* // *Toxicon*.- 2001. – Vol. 39. – P. 507–512.
172. *Suzuki T., Beuzenberg V., Mackenzie L., Quilliam M.A.* Liquid chromatography-mass spectrometry of spiroketal stereoisomers of pectenotoxins and the analysis of novel pectenotoxin isomers in the toxic dinoflagellate *Dinophysis acuta* from New Zealand // *Journal of Chromatography*.- 2003. – Vol. A 992. – P. 141–161.
173. *Suzuki T., Igarashi T., Ichimi K., Watai M., Suzuki M., Ogiso E., Yasumoto T.* Kinetics of diarrhetic shellfish poisoning toxins, okadaic acid, dinophysistoxin-1, pectenotoxin-6 and yessotoxin in scallops *Patinopecten yessoensis* // *Fisheries Science*.- 2005. – Vol. 71. – P. 948–961.
174. *Suzuki T., et al.* Identification of pectenotoxin-11 as 34S-hydroxypectenotoxin-2, a new pectenotoxin analogue in the toxic dinoflagellate *Dinophysis acuta* from New Zealand // *Chemical Research in Toxicology*.- 2006. – Vol. 19. – P. 310–327.
175. *Taleb H., Vale P., Blaghen M.* Spatial and temporal evolution of PSP toxins along the Atlantic shore of Morocco // *Toxicon*.- 2003. – Vol. 41. – № 2. – P. 199–205.
176. *Taroncher-Oldenburg G., Kulis D.M., Anderson D.M.* Coupling of saxitoxin biosynthesis to the G1 phase of the cell cycle in the dinoflagellate *Alexandria imdyense*: temperature and nutrient effect // *Natural Toxins*.- 1999. – Vol. 7. – № 5. – P. 207–219.
177. *Tasker R.A., Strain S.M., Drejer J.* Selective reduction in domoic acid toxicity *in vivo* by a novel non-N-methyl-D-aspartate receptor antagonist // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*.- 1996. – Vol. 74. – P. 1047–1061.
178. *Terao K., et al.* Histopathological studies of experimental marine toxin poisoning: I. Ultrastructural changes in the small intestine and liver of suckling mice induced by dinophysistoxin-1 and pectenotoxin-1 // *Toxicon*.- 1986. – Vol. 24– P. 1141–1162.

179. Terao K. *et al.* Histopathological studies on experimental marine toxin poisoning 5. The effects in mice of yessotoxin isolated from *Patinopecten yessoensis* and of a desulfated derivative // *Toxicon*.- 1990. – Vol. 28. – P. 1095-1117.
180. Todd E.C.D. Domoic acid and amnesic shellfish poisoning – a review // *Journal of Food Protection*.- 1993. – Vol. 56. – № 1. – P. 69–83.
181. Torgersen T., Aasen J., Aune T. // Diarrhetic shellfish poisoning by okadaic acid esters from Brown crabs (*Cancer pagurus*) in Norway // *Toxicon*.- 2005. – Vol. 46. – N. 5. – P. 572-578.
182. Truelove J., Mueller R., Pulido O., Iverson F. Subchronic toxicity study of domoic acid in the rat // *Food and Chemical Toxicology*.- 1996. – Vol. 34. – N 6. – P. 525-529.
183. Truelove J., Mueller R., Pulido O., Martin L., Fernie S., Iverson F. 30-day oral toxicity study of domoic acid in cynomolgus monkeys: lack of overt toxicity at doses approaching the acute toxic dose // *Natural Toxins*.- 1997. – Vol. 5. – N3. – P.111-114.
184. Tryphonas L., Truelove J., Iverson F. Acute parenteral neurotoxicity of domoic acid in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) // *Toxicologic Pathology*.- 1990. – Vol. 18. – N 2. – P. 297-303.
185. Tryphonas L., Truelove J., Todd E., Nera E., Iverson F. Experimental oral toxicity of domoic acid in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) and rats. Preliminary investigations // *Food and Chemical Toxicology*.- 1990. – Vol. 28. – N 10. – P. 707-715.
186. Tsai Y-H., Hwang D-F., Chai T-J., Jeng S.S. Occurrence of paralytic shellfish toxin in Taiwanese crab *Atergatis germaini* // *Toxicon*.- 1996. – Vol. 34. – № 4. – P. 467-474.
187. Tubaro, A. *et al.*, Oral and intraperitoneal acute toxicity studies of yessotoxin and homoyessotoxins in mice // *Toxicon*.- 2003. – Vol. 41. – P. 783-798.
188. Tubaro A., Dell'Oro V., Sosa S., Florio C. Yessotoxins: A toxicological overview // *Toxicon*. – 2010. – Vol. 56. – P. 163-172.
189. Twiner M.J., Hess P., Dechraoui M.Y., McMahon T., Samons M.S., Satake M., Yasumoto T., Ramsdell J.S., Doucette G.J. Cytotoxic and cytoskeletal effects of Azaspiracid-1 on mammalian cell lines // *Toxicon*.- 2005. – Vol. 45. – P. 891–900.
190. Vale P. Differential dynamics of dinophysistoxins and pectenotoxins, part II: Offshore bivalve species // *Toxicon*.- 2006. – Vol. 47. – P. 163-185.
191. Van Dolah E.M. Marine algal toxins: origins, health effects, and their increased occurrence // *Environment Health Perspectives*.- 2000. – Vol.108. – № 1. – P. 133-141. (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1637787).
192. Verdoorn T.A., *et al.* Structural determinants of ion flow through recombinant glutamate receptor channels // *Science*.- 1991. – Vol. 252. – P. 1715-1721.
193. Vieites J.M., Botana L.M., Vieytes M.R., Leira F.J. Canning process that diminishes paralytic shellfish poison in naturally contaminated mussels (*Mytilus galloprovincialis*) // *Journal of Food Protection*.- 1999. – Vol. 62. – № 5. – P. 515–519.
194. Wang G.J., Schmued L.C., Anderews A.M., Scallet A.C., Slikker W.Jr., Binienda Z. Systemic administration of domoic acid-induced spinal cord lesions in neonatal rats // *Journal of Spinal Cord Medicine*.- 2000. – Vol. 23. – N 1. – P.31-39.

195. *Wichmann C.F., et al.* Structure of two novel toxins from *Protogonyaulax* // Journal of American Chemical Society.- 1981.— Vol. 103. — P. 6977-6989.
196. *Williams D.H., Stone M.J., Hauck P.R., Rahman S.K.* Why are secondary metabolites (natural products) biosynthesized? // Journal of Natural Products.- 1989. — Vol. 52. — P. 1189–1208.
197. *Windust A. J., Wright Hu T., Quilliam J. L. C., McLachlan J. L.* Oxidative metabolism by *Thalassiosira weissflogii* (Bacillariophyceae) of a diol-ester of okadaic acid, the diarrhetic shellfish poisoning // Journal of Phycology. - 2000. — Vol. 36. — P. 342–350.
198. *Xi D., Peng Y.G., Ramsdell J.S.* Domoic acid is a neurotoxin to neonatal rats // Natural Toxins.- 1997. — Vol. 5. — № 2. — P. 74-79.
199. *Yanagi T., Murata M., Torigoe K., Yasumoto T.* Biological activities of semi-synthetic analogs of DTX-3 and major diarrhetic shellfish toxins // Agricultural and Biological Chemistry.- 1989. — Vol. 53. — P. 525–529.
200. *Yasumoto T., Bagnis R., Vernoux J.P.* Toxicity of surgeon fish. 2. Properties of the principle watersoluble toxin // Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries.- 1976. — Vol. 42. — P. 359-367.
201. *Yasumoto T., Murata M., Oshima Y., Sano M., Matsumoto G.K., Clardy J.* Diarrhetic shellfish toxins // Tetrahedron.- 1985. — Vol. 41. — P. 1019-1028.
202. *Yasumoto T., Seino N., Murakami Y., Murata M.* Toxins produced by benthic dinoflagellates // Biological Bulletin.- 1987. — Vol. 172. — P. 128–131.
203. *Yasumoto T.* The chemistry and biological function of natural marine toxins // The Chemical Record.- 2001. — Vol. 1. — № 3. — P. 228–242.

О НЕОБХОДИМОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ В ЖИЛОМ СЕКТОРЕ СЕЛЕКТИВНОГО СБОРА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ЛАМП

И.В. Тимошин ¹, Е.П. Янин ²

¹ Ассоциация предприятий по обращению с ртутьсодержащими и другими опасными отходами (НП «АРСО»), Москва

² Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН, Москва

Федеральный закон РФ «Об энергосбережении и о повышении энергетической эффективности и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» (№ 261-ФЗ от 23 ноября 2009 года) определяет поэтапный отказ от использования в России ламп накаливания, что уже привело к широкому использованию в бытовом секторе ртутных, прежде всего, люминесцентных ламп и (после потери ими потребительских свойств) к увеличению количества их поступления в общий поток твердых коммунальных отходов. Это обуславливает необходимость повсеместного практического внедрения принципа раздельного сбора и последующего обезвреживания выпавших из строя люминесцентных ламп (как ртутьсодержащих отходов 1-го класса опасности) на специализированных предприятиях. В то же время, отсутствие во многих регионах и городах нашей страны раздельного сбора и последующего обезвреживания ртутьсодержащих отходов, образующихся в бытовом секторе, не только существенно затрудняет безопасную утилизацию основной массы твердых коммунальных отходов, но и имеет далеко идущие негативные санитарно-гигиенические, экологические и экономические последствия, а также противоречит существующему российскому законодательству и международным обязательствам Российской Федерации.

Люминесцентная лампа (ЛЛ) является разновидностью ртутных ламп и представляет собой газоразрядный источник света низкого давления, в котором ультрафиолетовое излучение электрического разряда в парах ртути превращается при помощи слоя люминофора, нанесенного на внутреннюю поверхность стеклянной колбы (трубки) лампы, в видимое оптическое излучение различной цветности [10, 18]. Массовое применение ртутных, особенно люминесцентных, ламп обусловлено их большой энергосберегаемостью, универсальностью, высокой световой отдачей, длительным сроком службы (по сравнению с обычными лампами накаливания) и возможностью получения разнообразных спектров излучения, широкого диапазона мощностей и яркости. Ртутные лампы обеспечивают в развитых странах от 50 до 80% (в России до 65–70%) световой энергии, генерируемой искусственными источниками света. Особую группу составляют ртутные лампы задней подсветки (*backlighting*), которые являются неотъемлемой частью мультимедиа-мониторов, мониторов с ЖК-дисплеем, телевизоров с ЖК-экраном, цифровых фоторамок, ноутбуков, факсов, сканеров, копиров и т. п., а также ртутьсодержащие неоновые трубки для световой рекламы [17].

В настоящее время мировой электроламповой промышленностью в наибольшем объеме выпускаются различные виды трубчатых линейных

(ЛЛЛ) и компактных (КЛЛ) люминесцентных ламп. Именно эти лампы находят сейчас все большее применение в жилом секторе нашей страны. Типичные содержания ртути в различных лампах приведены в табл. 1.

Необходимо отметить, что словосочетание «энергосберегающая лампа», широко используемое сейчас, особенно в СМИ, – это маркетинговый (проще говоря, торговый) термин, под которым чаще всего подразумеваются так называемые компактные люминесцентные лампы (КЛЛ, или, в английском варианте, CFL, т. е. *Compact Fluorescent Lamps*), что с электротехнической, экономической и экологической точек зрения не совсем правильно. Дело в том, что энергосберегающие лампы – это, прежде всего, оптические источники света (электрические лампы), обладающие существенно большей светоотдачей (соотношением между световым потоком и потребляемой мощностью) в сравнении с наиболее распространёнными лампами накаливания (или, как их иногда называют, «вольфрамовыми лампами»). С этой точки зрения, к энергосберегающим лампам относятся практически все виды ртутных (газоразрядных) ламп (включая КЛЛ), галогенные, светодиодные и индукционные лампы, светоотдача которых существенно выше, нежели обычных ламп накаливания. В табл. 2 и 3 приведены усредненные (по данным справочной литературы) характеристики различных источников света. Как видим, по удельной световой энергии, вырабатываемой за срок эксплуатации, первое место (по сравнению с обычными лампами накаливания) занимают натриевые лампы высокого давления, далее следуют люминесцентные лампы, металлогалогенные лампы, компактные люминесцентные лампы и дуговые ртутные лампы.

Таблица 1

Содержания ртути в ртутных лампах [23]

Лампы	Количество ртути в одной лампе, мг
люминесцентные (трубчатые)	< 10 – 50
люминесцентные компактные	< 3 – 5
высокого давления (типа ДРЛ)	15 – 350
высокого давления (типа ДРТ)	30 – 600
металлогалогенные	2,5 – 60
натриевые высокого давления	11 – 50
неоновые трубки для световой рекламы	от ≤ 10 до 500

Таблица 2

Основные характеристики различных источников света

Лампы	Средний срок службы, тыс. час.	Светоотдача, лм/Вт	Удельная световая энергия, вырабатываемая за срок службы, относительные единицы
накаливания	1	8–17	1
люминесцентные	10–20	48–104	88
компактные люминесцентные	5–15	65–87	60
дуговые ртутные	12–24	19–63	57
натриевые высокого давления	11–28	66–150	157
металлогалогенные	3,5–20	68–105	78

Оценка эффективности различных источников света, %

Лампа	Потребление электроэнергии	Экономия электроэнергии
накаливания	100	–
типа ДРЛ	55	45
люминесцентная	46	54
металлогалогенная	35	65
натриевая высокого давления	29	71

Входящая в состав ЛЛ ртуть отличается широким спектром проявлений токсического действия на живые организмы и экосистемы в целом [6]. Наряду с общетоксическим действием (отравлениями) ртуть и ее соединения вызывают гонадотоксический (воздействие на половые железы), эмбриотоксический (воздействие на зародыши), тератогенный (пороки развития и уродства) и мутагенный (возникновение наследственных изменений) эффекты. Именно поэтому Федеральный классификационный каталог отходов (ФККО) определяет ртутьсодержащие отходы (РСО), к которым относятся и выпшедшие из строя (использованные, перегоревшие) ртутные лампы, как чрезвычайно опасные отходы (отходы I-го класса опасности). РСО – как подчеркивается в нормативных документах – обладают очень высокой степенью воздействия на окружающую среду, в результате которого экосистемы необратимо нарушаются, причем период их естественного восстановления отсутствует [19, 22]. Это, в сущности, и определяет необходимость селективного сбора использованных ртутных ламп и их последующего обезвреживания на специальных предприятиях.

Если в новых (неиспользованных) ЛЛ ртуть присутствует в основном в элементарной форме (в виде жидкого металла или амальгамы, что определяется технологией их производства) [10, 29], то в использованных («перегоревших») лампах она, выделяясь в ходе эксплуатации в виде паров в колбу лампы, преимущественно находится в адсорбированных на люминофоре различных формах (химических соединениях) и, в существенно меньшей степени, связывается со стеклом колбы и другими компонентами лампы [7, 26, 29]. Установлено, что не менее 94–97% ртути в ЛЛ, бывшей в эксплуатации, связано с люминофором и лишь 3–6% со стеклом и прочими деталями. Такое распределение ртути объясняется электрохимическими эффектами и наличием плазмы «ртуть/разряженный газ» в колбе работающей лампы; люминофор же является своеобразным барьером («депо») для ртути и постоянно фиксирует ее в разнообразных соединениях, существенная часть из которых в конечном счете достаточно прочно связывается его веществом и может эмитировать из него в окружающую среду лишь при высоких температурах. Это, между прочим, положено в основу современных технологий утилизации ЛЛ, которые базируются на «холодных и сухих» процессах дробления и сепарации изделий в системе с пониженным давлением, разделяющих лампы на три компонента: 1) цоколи, 2) стеклянная смесь (стеклобой), 3) ртутьсодержащий люминофор (с последующим его обезвреживанием). Сейчас такие способы получают все большее развитие во многих странах мира, включая Россию [13, 15, 23, 25].

Важно отметить, что определенное (обычно незначительное) количество ртути в использованных лампах связывается люминофором в относительно подвижных соединениях, способных (при нарушении целостности стеклянной колбы лампы) даже при комнатной температуре выделять в окружающий воздух пары металла [7, 29]. В последние годы были проведены экспериментальные исследования, в которых оценивалась интенсивность эмиссии (выделения) в среду обитания ртути из разбитых ЛЛ [27–29]. Обобщение результатов этих исследований свидетельствует о том, что определенное количество (до 10% от общего содержания ртути в лампе) способно выделяться из разбитой лампы в виде парогазовой фракции в окружающий воздух даже при комнатной температуре в течение первых суток, создавая в экспериментальном помещении «ртутную» атмосферу с концентрациями ртути в воздухе, превышающими существующие ее гигиенические нормативы [24]. Как известно, что ингаляция (вдыхание) паров ртути – важнейший путь ее поступления в живой организм, причем 80–97% поступившей таким образом ртути абсорбируется [6]. Результаты этих исследований, в сущности, однозначно указывают на необходимость раздельного сбора и последующего обезвреживания всех видов ЛЛ (независимо от содержания в них ртути) на специализированных предприятиях. В противном случае использованные ЛЛ, поступая в мусоропроводы, мусорные баки и т. п., будут являться существенными источниками загрязнения жилой, производственной и окружающей среды ртутью, осложняя при этом, процесс дальнейшей переработки основной массы твердых коммунальных отходов.

Именно на принципе раздельного сбора и последующего обезвреживания РСО потребления создаются соответствующие системы обращения с отходами во многих странах мира. В частности, Директива ЕС (Directive 2002/96/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 on waste electrical and electronic equipment) обязывает производителей, продавцов и импортеров электротехнического и электронного оборудования, в том числе ртутных ламп, раздельно собирать, повторно использовать, перерабатывать или утилизировать соответствующие отходы. Принцип раздельного сбора и последующего обезвреживания РСО потребления устанавливается Базельской конвенцией и принятыми ей в 2011 г. «Техническими руководящими принципами экологически обоснованного регулирования отходов, состоящих из элементарной ртути, и отходов, содержащих ртуть или загрязненных ею» [11]. Именно такой принцип закрепляется Минаматской конвенцией о ртути (имеющим обязательную юридическую силу глобальным документом по ртути) [9], которую к январю 2016 г. подписали 128 стран (включая Россию) и 21 страна ее ратифицировала.

В настоящее время во многих регионах нашей страны разрабатываются стратегии, программы и проекты, направленные на сокращение объемов направляемых на захоронение твердых коммунальных отходов, прежде всего, за счет их утилизации, включая рециклинг, регенерацию и рекуперацию. Это, в свою очередь, также определяет необходимость раздельного сбора вышедших из строя люминесцентных ламп (как и других РСО потребления), их изъятия из общего потока бытовых отходов и последующего селективного обезвреживания на специальных предприятиях, что позволит исключить попадание токсичной ртути в производимые из отходов товары и материалы, резко снизит вероятность ее повторного рассеивания в окружающей среде и включения в биогеохимические циклы и пищевые цепи.

Анализ существующей ситуации свидетельствует о том, что в России имеются соответствующие нормативно-правовые и нормативно-технические до-

кументы, а также организационные предпосылки, вполне достаточные для осуществления работ по селективному изъятию люминесцентных и других видов ртутных ламп, потерявших свои потребительские свойства, из общего потока ТКО, образующихся в многоквартирных домах и частном секторе, и их последующему обезвреживанию на специализированных предприятиях [14]. Так, для организации и проведения работ по сбору, вывозу и обезвреживанию отработанных люминесцентных ламп Постановлением Правительства РФ № 860 от 01.10.2013 г. внесены изменения в «Правила обращения с отходами производства и потребления в части осветительных устройств, электрических ламп, ненадлежащий сбор, накопление, использование, обезвреживание, транспортирование и размещение которых может повлечь причинение вреда жизни, здоровью граждан, вреда животным, растениям и окружающей среде», определяющие требования, порядок сбора, накопления и транспортирования отработанных ртутных ламп. Согласно указанному Постановлению, обязанность по реализации соответствующих требований и оказанию услуг по сбору и утилизации ртутьсодержащих отходов потребления возложена на: 1) органы местного самоуправления в части сбора и утилизации ртутьсодержащих отходов потребления, образующихся в частном жилом секторе; 2) лиц, осуществляющих управление многоквартирными домами, в части сбора и утилизации ртутьсодержащих отходов потребления, образующихся в многоквартирных домах. Действующими российскими (федеральными и региональными) законодательными и нормативными документами установлены требования к организации раздельного сбора, накопления, транспортирования, обезвреживания и размещения РСО независимо от их происхождения. В частности, при обращении с РСО необходимо и обязательно:

- 1) использование специальной тары для сбора и транспортировки РСО;
- 2) применение транспортных средств, обеспечивающих безопасную доставку РСО к местам их переработки и обезвреживания;
- 3) использование специального технологического оборудования для переработки и обезвреживания РСО;
- 4) проведение мониторинга окружающей среды с использованием ртутных анализаторов и специальных методик при выполнении работ, связанных со сбором, накоплением, обезвреживанием и размещением РСО;
- 5) привлечение к работам лиц, которые имеют соответствующие сертификаты, дающие право на работу с РСО.

Важно отметить, что наряду с нормативно-правовой базой в нашей стране существуют организационные и технические условия и необходимая инфраструктура для создания эффективных селективных систем сбора и обезвреживания РСО потребления. В ряде регионов страны уже созданы и функционируют региональные система сбора и обезвреживания вышедших из строя ртутных, причем не только ориентированных на промышленные организации и предприятия, но и на бытовой сектор [3, 12, 20, 21]. Более того, сейчас в России функционирует достаточное количество (формально – около 100) предприятий по раздельному сбору РСО потребления (прежде всего, ртутных ламп). Более 40 таких предприятий, расположенные во всех федеральных округах Российской Федерации, создали собственное профессиональное объединение: Некоммерческое партнерство «Ассоциация предприятий по обращению с ртутьсодержащими и другими опасными отходами» (НП «АРСО») [16]. Эти предприятия имеют многолетний опыт работы в сфере обращения со всеми видами РСО, в разработке и изготовлении демеркуризационных установок, контейнеров для отходов, демеркуризаци-

онных препаратов (в том числе, для использования в бытовых условиях), в выполнении демеркуризационных мероприятий, в экологической оценке загрязнения окружающей среды ртутью, разработке методических документов по ртутной безопасности. Показательно, что практически все российские демеркуризационные предприятия оснащены отечественным оборудованием (установками по переработке ртутных ламп и других РСО), которое по своим техническим, технологическим и экологическим характеристикам не уступает лучшим зарубежным образцам и даже поставляется за рубеж. Это, прежде всего, эффективная, энергоэкономичная и экологически безопасная технология вибропневматической переработки ЛЛ, реализованная в установке «Экотром-2» и ее различных модификациях [2, 8, 13, 15, 23]. Хорошо известна также малогабаритная вакуумная термодемеркуризационная установка «УРА-2м» для переработки широкого спектра РСО, принцип действия которой основан на вакуумной дистилляции ртути с вымораживанием (конденсацией) ее паров на поверхности криогенной ловушки [1]. Практический интерес представляет совместное использование установок «УРА-2м» и «Экотром-2». Для сбора, временного хранения и транспортирования различных видов РСО, включая отработанные ртутные лампы, отечественными предприятиями производится и широко используется на практике специальная тара (контейнеры, боксы). Для населения разработаны демеркуризационные комплекты, предназначенные для устранения ртутного загрязнения в виде капельной ртути, возникающего при разрушении термометра, и/или для устранения ртутного загрязнения в виде люминофора с атомарной ртутью, образующегося при разрушении люминесцентной лампы в офисных, учебных, медицинских и жилых помещениях [4, 5].

По оценкам НП «АРСО», из всего количества ежегодно выводимых в России из строя ртутных ламп (на производстве и в быту) обезвреживается порядка 50% (табл. 4). Исключение составляют такие субъекты Российской Федерации, как г. Москва и Московская область, г. Санкт-Петербург и Ленинградская область, Краснодарский край, Республика Чувашия и некоторые другие, где достаточно успешно функционируют региональные системы сбора и утилизации отработанных ртутных ламп, а уровень сбора и переработки последних достигает 65–85%. Например, в г. Москве ежегодно собирается и обезвреживается более 90% выпшедших из строя ртутных ламп разного типа (более 9 млн. шт., в том числе более 2 млн. шт. из бытового сектора).

Таблица 4

Ориентировочная оценка ежегодного использования ртутных ламп в современной России, млн. шт.

Лампы	Присутствие на рынке	Вышли из строя	Собраны и обезврежены	Доля обезвреженных, %
люминесцентные	114	90	50	55
люминесцентные компактные	100	30	6	20
люминесцентные прочие	8	5	1	20
газоразрядные ртутные	9	7	4	57
натриевые *	2	1,5	0,5 ?	33?
металлогалогенные *	1,2	1	0,2 ?	20?

* Включая «безртутные» разновидности.

Отметим, что вопреки существующему мнению о невероятно высокой степени сбора и переработки вышедших из строя ртутных ламп в зарубежных странах, в реальности доля сбора и переработки их там не так уж велика и в среднем не отличается от российских показателей, а во многих странах – даже существенно ниже. К тому же надо понимать, что организовать систему сбора отработанных ламп в небольшой (по площади) европейской стране (например, в Дании или Люксембурге) намного проще, нежели в такой огромной стране, как наша Россия. Кстати, во многих странах разделения ламп по происхождению (от физических лиц или от юридических лиц) не производится, а существующие системы сбора ламп от физических лиц во многом основаны на добровольной сдаче перегоревших ламп в специальные места их приёма. Из доступных зарубежных источников информации можно узнать, что в таких странах, как, например, Франция, объём переработки ежегодно выходящих из строя ртутных ламп составляет примерно 36%, в Польше – 30%, в Венгрии и Чехии – 20%, в Бразилии, Южной Корее, Японии и Индонезии – 10%, в Канаде – 7%. По данным Ассоциации светотехников и переработчиков ртути (*Association of Lighting and Mercury Recyclers*), в США ежегодно выходят из строя 700 млн. ртутных ламп, из которых всего лишь 24% собираются и тем или иным способом перерабатываются, причём в жилом секторе этот показатель составляет всего лишь 2%. Остальные лампы в лучшем случае попадают на свалки или сжигаются в составе общих бытовых отходов. Даже в Германии, где существует лучшая, по крайней мере, в Европе система сбора отработанных ламп, собирается и перерабатывается не более 40% последних, причем промышленными предприятиями и госучреждениями сдаётся на утилизацию 90% ламп, а домохозяйствами – всего лишь порядка 10%.

Безусловно, отдельный сбор в жилом секторе отработанных люминесцентных ламп будет способствовать еще большему развитию систем их обезвреживания и утилизации, направленных на обеспечение санитарно-эпидемиологической и экологической безопасности нашей страны.

Литература

1. Альперт В.А. Двадцатилетний летний опыт производства и эксплуатации вакуумного термомеркуризационного оборудования УРЛ-2 // Светотехника, 2010, № 3, с. 40–42.
2. Альперт В.А., Макаренко Г.В., Тимошин В.Н., Янин Е.П. Обращение с отработанными ртутными лампами: ловушки для дилетантов // Экология производства, 2011, № 10, с. 48–53.
3. Бессонов В.В. Опыт работы малого предприятия в сфере утилизации люминесцентных ламп и других ртутьсодержащих отходов потребления // Ресурсосберегающие технологии, 2007, № 4, с. 3–17.
4. Косорукова Н.В., Янин Е.П. Проблемы и способы демеркуризации городских помещений // Научные и технические аспекты охраны окружающей среды, 2006, № 1, с. 2–23.
5. Косорукова Н.В., Макаренко Г.В., Тимошин В.Н., Тияков К.М., Янин Е.П. Оценка эффективности практического применения различных демеркуризационных препаратов // Экономика природопользования. 2012, № 4, с. 44–51.
6. Критерии санитарно-гигиенического состояния окружающей среды. Вып. 1. Ртуть. – Женева: ВОЗ, 1979. – 149 с.

7. Макаренченко Г.В., Косорукова Н.В., Волох А.А. Демеркуризация объектов городской среды // Эколого-геохимические проблемы ртути. – М.: ИМГРЭ, 2000, с. 153–160.

8. Макаренченко Г.В., Тимошин В.Н., Тияков К.М., Янин Е.П. «Экотром-2У» – новый технологический мини-комплекс по обезвреживанию и утилизации люминесцентных ламп // Экологические системы и приборы, 2012, № 7, с. 8–12.

9. Минаматская конвенция. Текст и приложения. ЮНЕП. 2013. – 65 с. // www.mercuryconvention.org.

10. Справочная книга по светотехнике. – М.: Энергоатомиздат, 1995. – 528 с.

11. Технические руководящие принципы экологически обоснованного регулирования отходов, состоящих из элементарной ртути, и отходов, содержащих ртуть или загрязненных ею. – 72 с. // www.basel.int.

12. Тимошин В.Н., Кочуров А.В. Утилизация энергосберегающих люминесцентных ртутьсодержащих ламп в Московском регионе // Информационный бюллетень «ЭНЕРГОСОВЕТ». 2010. № 6. С. 41–43.

13. Тимошин В.Н., Кочуров А.В. Утилизация энергосберегающих ртутьсодержащих ламп // Экология производства, 2010, № 5, с. 49–51.

14. Тимошин В.Н., Латышенко А.В., Тимошин П.В., Янин Е.П. Методические рекомендации по организации сбора отработанных энергосберегающих люминесцентных ламп у населения. – М.: НП «АРСО», 2014. – 39 с.

15. Тимошин В.Н., Тияков К.М., Макаренченко Г.В., Кочуров А.В., Янин Е.П. Пневмовибрационные способы утилизации энергосберегающих люминесцентных ламп // Экономика природопользования, 2011, № 6, с. 67–71.

16. Тимошин П.В., Янин Е.П. Ассоциация предприятий по обращению с ртутьсодержащими и другими опасными отходами и ее возможности в решении проблем ртутного загрязнения // Сборник трудов Второго международного симпозиума «Ртуть в биосфере: эколого-геохимические аспекты». – Новосибирск: ИНХ СО РАН, 2015, с. 341–345.

17. Тимошин В.Н., Янин Е.П. Ртуть в отходах электронного оборудования // Сборник трудов Второго международного симпозиума «Ртуть в биосфере: эколого-геохимические аспекты». – Новосибирск: ИНХ СО РАН, 2015, с. 349–351.

18. Федоров В.В. Люминесцентные лампы. – М.: Энергоатомиздат, 1992. – 128 с.

19. Янин Е.П. Ртутные лампы как источник загрязнения окружающей среды. – М.: ИМГРЭ, 2005. – 28 с.

20. Янин Е.П. Состояние и проблемы утилизации использованных ртутных ламп в Южном федеральном округе России // Ресурсосберегающие технологии, 2007, № 18, с. 9–14.

21. Янин Е.П. Система обращения с отработанными ртутными лампами в городе Москве // Ресурсосберегающие технологии, 2009, № 5, с. 3–7.

22. Янин Е.П. Ртутные лампы: опасность для окружающей среды // Экология производства, 2010, № 2, с. 53–55.

23. Янин Е.П. Состояние и проблемы утилизации ртутных ламп в России // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов, 2010, № 2, с. 25–84.

24. Янин Е.П. К оценке локальной эмиссии ртути из отработанных люминесцентных ламп // Научные и технические аспекты охраны окружающей среды, 2013, № 6, с. 17–24.
25. Янин Е.П. Особенности обращения с ртутьсодержащими отходами в зарубежных странах // Экологическая экспертиза, 2014, № 1, с. 16–77.
26. Doughty D.A., Wilson R.H., Thaler E.G. Mercury-glass interaction in fluorescent lamps // J. Electrochem. Soc., 1995, v. 142, № 1, p. 3542–5351.
27. Hall F.D., Kominsky J.R. Model to Predict Airborne Concentrations of Mercury from Broken Compact Fluorescent Lights // http://www.eqm.com/eq/publications/FHall_CFL_Hg_Extended_Abstract_AWMA_2010.pdf.
28. Johnson N.C., Manchester S., Sarin L., Gao Y., Kulaots I., Hurt R.H. Mercury vapor release from broken compact fluorescent lamps and in situ capture by new nanomaterial sorbents // Environ. Sci. Technology, 2008, v. 42, p. 5772–5778.
29. Raposo C., Windmüller C.C., Durão Junior W.A. Mercury speciation in fluorescent lamps by thermal release analysis // Waste Manag., 2003, v. 23, p. 879–886.

СЕРЕБРО В ГОРОДСКОЙ СРЕДЕ: ИСТОЧНИКИ ПОСТУПЛЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

К.г.-м.н. Е.П. Янин

(Институт геохимии и аналитической химии
им. В.И. Вернадского РАН, Москва)

Серебро находит применение во многих отраслях промышленности. Кроме традиционного использования его в ювелирном деле (в том числе, при чеканке монет и медалей), в медицине, при производстве серебряной посуды и светотехнических материалов, серебро или его сплавы применяются в химической (сетчатые и кристаллические катализаторы для получения ряда органических соединений, особенно формальдегида) и пищевой промышленности, при изготовлении некоторых лекарственных препаратов, в вакуумной технике, электротехнике, электронике, радиотехнике, приборостроении (серебрение деталей, припой для сварки и пайки, производство проводников, выключателей, контактов, предохранителей, экранирующих плеток проводов, электроплат, электронных переключателей для компьютерных клавиатур, обогревателей для стекол машин, гальванических элементов), при изготовлении зеркал и других отражающих поверхностей из стекла, целлофана и металлов, серебросодержащих фильтров для очистки воды [2, 6, 8, 9, 15, 36]. Ежегодное мировое потребление серебра в середине 1990-х гг. составляло около 25 тыс. т [8], в 2012 г., по данным The Silver Institute, оно достигло примерно 32,6 тыс. т [9]. Заметная часть производимого серебра покрывается за счет его рециклинга (повторного использования).

В последние годы серебро активно применяется в нанотехнологии. Согласно [32], мировое производство nano-Ag достигает 500 т, которое используется в изготовлении красок (35%), косметики (25%), аэрозолей и чистящих средств (15%), текстиля (10%), пластмассы (10%), металлической продукции (5%). По данным [35], около 14% современных «серебряных» продуктов нанотехнологии способны эмитировать серебро в воздух в ходе их использования. Подавляющая часть высвобождающихся частиц nano-Ag поступает в водные системы (через канализацию) и в почву. Воздействие наночастиц серебра на человека еще практически не изучено [35, 37].

Надежные доказательства того, что серебро является эссенциальным элементом для человека и других живых организмов в настоящее время отсутствуют. Тем не менее серебро включают в группу элементов интенсивного и среднего биологического накопления [11]. В водной среде присутствие поливалентных соединений серебра существенно ускоряет реакции окисления и восстановления органических соединений [31]. Это, в определенной мере, может играть положительную роль в связи с катализирующей способностью этого металла для ускорения разложения органики, например в сточных водах. В то же время, установлено его биохимическое действие на ферментные системы живых организмов, описаны случаи негативного воздействия соединений серебра на человека в условиях производства [2], известны случаи смертельного отравления людей [12] и животных [34], правда, крайне высокими дозами этого металла или его соединений. В рядах так называемой представительной последовательности молярной токсичности

металлов серебро стоит на первом месте (или на одном из первых мест) для грибов, рыб, млекопитающих [10]. Серебро, особенно его ионная форма, является очень токсичным для пресноводных рыб и водных беспозвоночных [26, 29]. Токсичность серебра связывают с выраженным антагонизмом его по отношению к витаминам Е и В₁₂, а также к селену и особенно к меди [33]. Поэтому нетоксичные при слабосбалансированном рационе дозы серебра могут быть токсичными для живых организмов при дефиците этих компонентов. Минимальной дозой для человека, способной вызвать аргирию (обесцвечивание кожи, волос и ногтей), считается доза в 1 г серебра [2], летальная доза составляет 1,3–6,2 г, токсическая – 60 мг [15]. Высказывались предположения о канцерогенности серебра. В экспериментах установлено влияние серебра на нитрификационную способность почвы [14]. Интенсивность процесса нитрификации зависела от концентрации внесенных солей серебра и времени действия. В частности, с повышением концентрации металла интенсивность процесса менялась от стимулирования к ингибированию. Важно отметить, что на фоне азотного удобрения эти изменения проходят с большой амплитудой. При разовом внесении большой дозы серебра в процессе нитрификации не происходило необратимых изменений. По мере нейтрализации серебра почвой ее нитрификационная способность восстанавливалась.

Считается, что в биосфере серебро в основном рассеивается. Среднее содержание его в литосфере оценивается в 0,07 мг/кг; фоновая концентрация в атмосфере – в 1 нг/м³, в почвах – 0,05 мг/кг, в пресных водах – 0,3 мкг/л [25], типичный (фоновый) уровень в городском воздухе не превышает 50 нг/м³, в питьевой воде концентрации этого металла обычно ниже 1 мкг/л [12]. Есть сведения, что грибы могут содержать серебро в количествах, достигающих несколько сотен мг/кг. Серебро способно образовывать в окружающей среде метилированные соединения [38].

В настоящее время существует обоснованная точка зрения, что серебро входит в группу металлов (Cu, Zn, Ag, Cd, Sb, Sn, Hg, Pb), представляющих собой наибольшую потенциальную опасность не только в региональном, но даже в глобальном масштабе. По некоторым оценкам, природные источники ежегодно поставляют в окружающую среду около 220 т этого металла; техногенные источники существенно больше (до 6500 т/год). Расчеты так называемого фактора обогащения для серебра показывают, что в системе воздух-земля для всего мира он составляет 1420 (на втором месте ртуть – 394), для территории Европы – 2367 (на первом месте кадмий – 5917, на третьем месте ртуть – 1972) [10]. Есть все основания утверждать, что серебро является типичным индикатором практически любого техногенного воздействия. Действительно, в тех или иных количествах серебро присутствует в каменном угле (среднее 0,007 мг/кг), в нефти (0,0001 мг/кг) [2], содержится в выбросах и сточных водах не только предприятий, использующих этот металл и его соединения в технологических циклах [4, 5], но и в выбросах, твердых отходах и сточных водах практически любых производств и интенсивно накапливается в компонентах среды обитания промышленно-урбанизированных районов, часто являясь ведущим элементом формирующихся здесь техногенных геохимических аномалий в почвах, снеговом покрове, воздухе, воде и донных отложениях рек и водоемов [13, 18–20, 22]. Определенное значение для поставки серебра в окружающую (особенно производственную и жилую) среду может иметь коррозия различных приборов, в которых в качестве контактов используются сплавы с серебром [27].

Изучение распределения серебра по глубине снежно-ледового покрова толщиной 140 м на высоте 4250 м во Франко-Итальянских Альпах (Монблан) показало четкое увеличение его содержаний – с 0,2 до 12 пг/г, причем наибольшее увеличение его концентраций характерно для слоев, датируемых последними (на момент изучения) десятилетиями, начиная с 1960-х гг. [39]. Авторы цитируемой работы связывают данный факт с влиянием не только вулканической деятельности (например, вулкан Этна в Италии выбрасывает в год до 3 т серебра [24]), но в большей степени с техногенными факторами (горно-металлургические производство и т. д.).

В атмосферу городов серебро выбрасывается промышленными источниками в виде металла, карбоната, нитрата, оксида и хлорида серебра [5]. Считается, что в городской атмосфере серебро преимущественно связано с аэрозолями очень малых размеров, и поэтому может достаточно длительное время находится в воздухе [38]. Важным источником поступления серебра в окружающую среду являются пылевые выбросы, причем, что принципиально, самых разнообразных предприятий. Это, в частности, подтверждается результатами исследований, выполненных на промышленных предприятиях г. Саранска (Республика Мордовия) [17, 19, 21, 23]. Здесь на предприятиях исследовалось распределение серебра в следующих разновидностях пыли, образующейся в ходе производственных процессов: 1) технологической пыли, поступающей в атмосферу преимущественно с организованным выбросом предприятия; пробы пыли отбирались из газоходов и очистных установок (циклоны, фильтры и т. п.); 2) вентиляционной пыли, поступающей в атмосферу главным образом с неорганизованными выбросами (через местные системы вентиляции, окна, двери); пробы пыли отбирались из указанных систем вентиляции; 3) пыли, осаждающейся непосредственно в рабочих помещениях (так называемые пылесметы); пробы ее отбирались с различных поверхностей – эстакад, столов, подоконников и т. п. Одновременно исследовалось распределение серебра в почвах и почвогрунтах промышленных площадок предприятий. Установлено, что практически все разновидности пыли многих предприятий отличаются уровнями серебра, заметно, нередко значительно, превышающими его содержание в верхнем горизонте природных (фоновых) почв (табл. 1). Особенно высокими концентрациями данного металла отличается пыль типографии, заводов полупроводниковых изделий, специальных источников света, силовой электроники, приборостроительного, медпрепаратов, медоборудования, консервного, пивоваренно-безалкогольных напитков и некоторых других. Необходимо отметить, что промышленная пыль характеризуется резко неоднородным распределением серебра в разных цехах одного и того же предприятия. Например, в пыли цеха производства высокой печати (типография) уровни серебра составляли 20 мг/кг, в пыли литьевого цеха – 1 мг/кг. Высокие уровни серебра в промышленной пыли определяют формирование в верхнем горизонте почв и почвогрунтов промзон его достаточно интенсивных техногенных аномалий.

Техногенные аномалии серебра в почвах формируются и в пределах жилой застройки г. Саранска, особенно в прилегающих к промышленным предприятиям городских районах. Так, результаты площадной почвенной съемки (16 проб на 1 км², отобранных по равномерной сетке) территории города показали, что в городских почвах для серебра в общем случае фиксируются незначительные по площади и относительно слабые по интенсивности концентрирования аномалии (типичные K_c 1,5-3), преимущественно приуроченные к северной и северо-западной части города, в меньшей степени к жилым микрорайонам и центру города [1]. Однако вблизи

промышленных зон стабильно фиксировались концентрации серебра, превышающие фон в 3–10 и более раз. Существующая дискретность распределения серебра в пыли и его поставки с выбросами, наличие в пределах промзон и жилых территорий города различных по мощности источников, неоднородности ветрового поля, химического и гранулометрического состава почв определяют и крайне высокую неоднородность распределения серебра в почвах промышленных и жилых зон. Например, в пределах промзоны электролампового завода концентрации серебра в верхнем слое почв варьировались в пределах 0,05–15 мг/кг (при фоновом уровне в 0,05 мг/кг).

Таблица 1

Среднее содержание серебра в технологической (1), вентиляционной (2) пыли, в пылесметах (3) и почвах промышленных зон (4), мг/кг *

Завод, предприятие, организация	1	2	3	4	Пылевывбросы, т/год	
					в атмосферу	уловлено
Типография	10	14	6	5,45	-	-
Полупроводниковых изделий	8	-	-	0,097	0,04	-
Специальных источников света и электровакуумного стекла	6,4	9	0,15	1,8	242	70,2
Приборостроительный	2	1	1	-	2,7	1,7
Механический	0,7	0,05	0,13	0,09	17	57
Силовых преобразователей	0,5	-	23	0,053	14,04	45,08
Медицинских препаратов	0,3	0,1	0,08	0,525	2	2
Медицинского оборудования	0,3	-	-	-	5,5	13
Инструментальный	0,23	-	-	0,138	206	130
Опытный силовой электроники	0,2	-	16	0,057	0,16	2,83
Электровыпрямитель	0,2	-	0,05	1,3	8,8	7,3
Электроламповый	0,2	0,06	0,05	0,845	68,8	239,6
Литейный	0,18	0,1	0,1	0,071	2916	10174
Крупнопанельного домостроения	0,14	0,08	-	0,059	299	337
НИИ источников света	0,1	2,5	0,2	-	-	-
Авторемонтный	0,1	8	2	-	2,2	0,6
Пивобезалкогольных напитков	0,1	8	0,08	0,1	19,3	751,1
Железобетонных конструкций	0,1	0,5	0,1	-	708,8	3902
Тепловозоремонтный	0,08	0,2	-	0,08	52	0,9
Городская котельная	0,06	-	-	0,104	-	-
Автосамосвалов	0,05	-	0,15	0,08	33,6	139
Резинотехнический	0,05	-	1,5	0,074	9,5	65,6
Керамико-кирпичный	0,04	-	0,05	0,084	5	-
Консервный	-	3	3	0,064	-	-
Кабельный	-	1,3	0,6	-	0,07	-
Теплоизоляционных изделий	-	1	0,2	0,08	475	-
Автоколонна	-	-	23	0,05	-	-
Хладокомбинат	-	-	0,4	0,578	-	-
Автотранспортное	-	-	0,1	0,05	-	-
Стройтранс	-	-	0,08	0,088	-	-
Горводканал (хозяйственная база)	-	-	0,05	0,15	-	-
Мясокомбинат	-	-	-	0,07	4,9	4,6
Точных приборов	-	-	-	0,052	-	-
Городские очистные сооружения	-	-	-	0,19	-	-
Природные почвы	0,05					

* Здесь и далее в таблицах прочерк означает, что данные отсутствуют.

Разрозненные данные, известные в литературе и обобщенные ранее [23], свидетельствуют о том, что серебро в повышенных и даже высоких концентрациях присутствует в пылевых выбросах многих других производств. Например, в вентиляционной пыли химического завода «Карбид» (г. Темиртау, Карагандинская обл.), его уровни составляли 0,1–0,17 мг/кг, в пылесметах в градирне 0,05–0,09 мг/кг, в пылесметах из цеха регенерации 1,2 мг/кг (при фоновом уровне в почвах в 0,05 мг/кг).

По данным [13], в пыли, осажденной со снегом в пределах г. Москвы, уровни серебра варьировались в пределах 0,05–20 мг/кг, что, в первую очередь, обусловлено высокими уровнями этого металла в пылевых выбросах различных предприятий. Среднее содержание серебра в почвах г. Минска (выборка 189 проб) достигало 0,17 мг/кг (пределы – 0,02–8 мг/кг, коэффициент вариации составлял 395,6%) [7].

Установлено, что серебро присутствует в цементе [42]. Действительно, как показано выше (см. табл. 1), пыль заводов крупнопанельного домостроения и железобетонных конструкций отличается повышенными содержаниями этого металла. Изучение автором этих строк распределения серебра в почвах г. Актау (Карагандинская обл.), где расположен крупный цементный завод, отличающийся большими объемами пылевых выбросов, показало, что уровни этого металла в верхнем горизонте почв находились в пределах 0,92–0,96 мг/кг. Концентрации серебра в почвах других городов Карагандинской области были заметно ниже: в почвах г. Шахан – 0,46 мг/кг, в почвах Караганды – 0,05–0,53 мг/кг (фоновый уровень в верхнем горизонте фоновых почв составлял 0,05 мг/кг). Показательно, что пространственная вариация серебра в природных почвах (около 50%) существенно ниже, нежели в загрязненных почвах.

Аммонийно-апатная вытяжка извлекала из промышленной пыли в среднем не более 0,22–0,24% валового содержания серебра [23]. Это указывает на то, что серебро в промышленной пыли присутствует преимущественно в прочносвязанных формах, судя по всему, в виде металлического серебра и его оксидов. Подвижные формы (представленные, видимо, преимущественно карбонатами, хлоридами и нитратами серебра) имеют резко подчиненное значение. Это, в частности, свидетельствует о потенциальной устойчивости формирующихся в городских почвах зон техногенного загрязнения этим металлом.

Универсальность серебра как индикатора техногенного воздействия особенно наглядно демонстрируется составом техногенных геохимических ассоциаций, формирующихся в донных отложениях (особенно в техногенных илах) водотоков в зонах влияния различных промышленных предприятий [20]. Как следует из табл. 2, практически во всех изученных случаях серебро является ведущим или одним из ведущих элементов установленных геохимических ассоциаций. Аналогичная ситуация установлена для зон влияния многих других промышленных источников загрязнения [18]. Это свидетельствует о том, что серебро в том или ином количестве присутствует в сточных водах практически любых промышленных предприятий, интенсивно накапливаясь в формирующихся в реках промышленно-урбанизированных районах техногенных илах. Более того, очень часто серебро выступает одним из ведущих элементов техногенных геохимических ассоциаций, формирующихся в донных отложениях рек и ручьев сельскохозяйственных территорий, особенно в зонах влияния животноводческих объектов и агропоселков [22].

**Геохимические ассоциации
в донных отложениях водотоков бассейна Пахры (Московская обл.)**

Промышленная нагрузка	Ручей или река	Порядок значений K_c химических элементов		
		> 100	100 – 30	< 30
Комплексное производство	Черный	Hg ₃₁₇ -Ag ₁₅₀	Cd ₆₀ -In ₅₃	Cu ₂₆ -Ni ₂₄ -Pb ₂₂ -Sn ₁₅ -Sb ₁₄ -Se ₁₁
	Северный		Ag ₄₄	Cd ₁₄ -Ce ₁₂
Химическая промышленность	Гвоздянка			Hg ₂₆ -Ag ₇
	Свинорье	Hg ₅₅₃ -Ag ₁₀₇	Ni ₃₅	Cd ₂₅ -Sr ₂₀
	Художественный			Sn ₁₃ -Ag ₁₀
Производство стройматериалов	Плещеевский			Ag ₁₄
	Промышленный			Ag ₂₅ -Hg ₁₂ -Zn ₁₁
Машиностроение	Больничный	Hg ₄₀₉	Ag ₄₆	
Вторцветмет	Петрица	Hg ₁₈₀ -Ag ₁₇₀	Pb ₃₄ -Bi ₃₃	P ₁₄ -Cu ₁₂ -Zn ₁₁
	Висенский	Ag ₄₅₇ -Hg ₃₉₉		Cu ₁₇
Научные центры	Оранка	Ag ₁₉₈	Cd ₄₄	Hg ₁₅
	Незнайка	Ag ₂₁₀	Bi ₅₆ -Hg ₄₃	P ₁₄
Аэропорты	Мурашиха		Ag ₄₆	Hg ₂₉
	Ликово	Ag ₁₂₅₀ -Bi ₁₀₀	Cr ₄₉	Ba ₂₇ -Cu ₁₈ -Zn ₁₇ -Sn ₁₄ -Ag ₁₃
Канопелька (Щербинская свалка)		Ag ₂₃₂ -Sn ₁₅₁	Cd ₆₄ -Ni ₅₆	Sb ₁₆ -Cu ₁₁

Примечание. Цифры у символа химического элемента – значение коэффициента концентрации (K_c) относительно фонового содержания.

Изучение распределения серебра в шлаках, образующихся на локальных (заводских) очистных сооружениях показало, что многие из них (особенно шламы предприятий полупроводниковой, электронной, электротехнической промышленности, механических заводов) отличаются очень высокими его концентрациями, многократно превышающими фоновые уровни этого металла в речных отложениях (табл. 3). Осадки сточных вод, образующиеся на общегородских очистных сооружениях, принимающих сточные воды указанных предприятий и канализационный сток города, также характеризуются высокими уровнями серебра [16]. Установлено, что до 99% серебра фиксируется в шлаках и осадках сточных вод преимущественно в прочно-связанных, труднорастворимых формах нахождения (очевидно, в основном виде его оксидов и дисперсных металлических частиц). Поставка серебра с городских очистных сооружений в речную сеть осуществляется не только в составе взвеси сточных вод, но и в растворенных формах (рис. 1).

Серьезным источником поступления серебра в водные объекты являются сточные воды предприятий фотохимической промышленности, фотолабораторий и т. п. [28, 40]. Отработанные фотографические растворы, образующиеся в фотолабораториях и фотоателье, содержат до 0,5% серебра [30]. Для достижения степени очистки таких растворов до уровня содержания серебра в пределах ПДК необходимо использование специальных технологий и оборудования (для концентрирования осадка, содержащего серебро), что в условиях небольших мастерских не возможно и просто не рентабельно. В конечном счете эти растворы, пусть и в небольших объемах, обычно сбрасывались и, очевидно, продолжают сбрасывать в городскую канализацию. По некоторым данным, илы аэротенков крупных фабрик фотоматериалов содержат до 250 мг/кг серебра (при фоновых содержаниях в речных отложениях порядка 0,05–0,06 мг/кг).

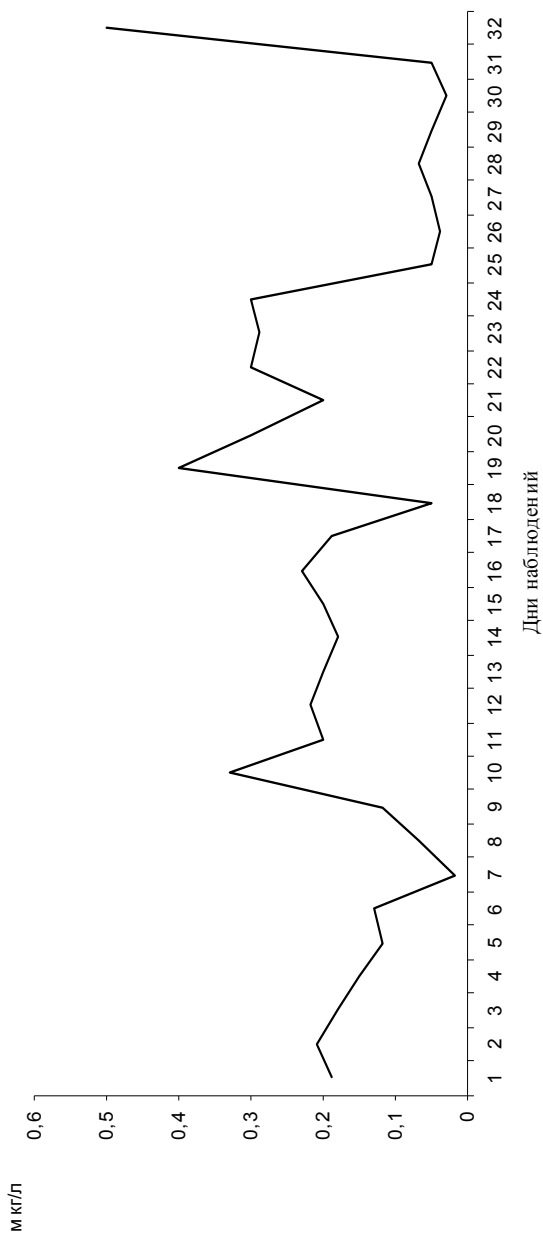


Рис. 1. Распределение растворенного серебра в водах ручья Черного, по которому осуществляется сброс сточных вод г. Подольска в р. Пахру (Московская обл.); фоновый уровень растворенного серебра в реках региона составляет 0,25 мкг/л.

Таблица 3

**Серебро в промышленных шламах, осадках городских сточных вод
и речных отложениях**

Завод, предприятие	Среднее, мг/кг	Кол-во шлама, т/год	Масса Ag, кг
Шламы предприятий г. Саранска			
Полупроводниковых изделий	100	55	5,5
Электровыпрямитель	20	917	18,34
Механический	8,4	12	0,1
Электроламповый	7	300	2,1
Городская котельная	0,5	320	0,16
Резинотехнический	0,5	2,4	0,0012
Инструментальный	0,3	400	0,12
Специальных источников света	0,3	3100	0,93
Автокомбинат	0,2	-	-
Стройтранс	0,2	-	-
Хладокомбинат	0,2	-	-
Мясокомбинат	0,1	300	0,03
Точных приборов	0,1	2,6	0,0003
Осадки сточных вод			
Очистные сооружения, Саранск	7,6	25000	190
Техногенные речные илы			
р. Инсар, ниже г. Саранска	0,8–1,6	-	-
Фоновый аллювий			
Верховья р. Инсар	0,08	-	-

В поверхностных водах серебро мигрирует в растворенных и взвешенных формах. Кислотная и сернокислотная обстановка благоприятствует его миграции, что обусловлено наличием в водах повышенного количества органических веществ, с которыми серебро образует комплексные соединения [3]. В коллоидных и взвешенных фазах основными формами серебра также являются комплексы с органическими лигандами [41]. В щелочной восстановительной среде и в среде, богатой серой, серебро формирует достаточно стабильные комплексы с нитратами, сульфатами, сульфидами, хлоридами и выводится из миграционного потока, фиксируясь донными отложениями, эпифитовзвесью (взвесью, осаждаемой на макрофитах), а также водными растениями (рис. 2).

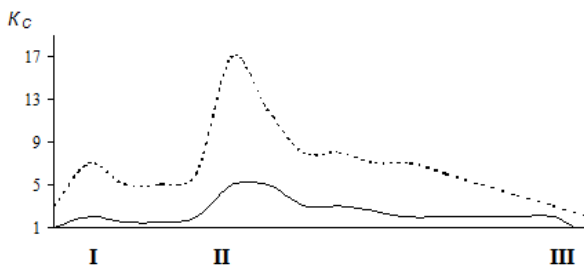


Рис. 2. Распределение серебра в гидрофитах (сплошная линия) и эпифитовзвеси (пунктир) р. Инсар в зоне влияния г. Саранска:

K_c – коэффициент концентрации серебра относительно фонового содержания,
I – промзона. II – городские очистные сооружения, III – устье р. Инсар.

Таким образом, серебро является типичным и, можно сказать, универсальным индикатором практически любого техногенного воздействия. Оно в тех или иных количествах присутствует в выбросах, сточных водах и отходах самых разнообразных производств, интенсивно накапливается в различных компонентах окружающей среды промышленно-урбанизированных районов и в большинстве случаев является ведущим элементом формирующихся в почвах, снеговом покрове, воздухе, воде и донных отложениях рек и водоемов техногенных геохимических аномалий. Это определяет необходимость дальнейших детальных исследований источников поступления, особенностей поведения и концентрирования данного металла в окружающей среде.

Литература

1. Буренков Э.К., Янин Е.П., Кижанкин С.А. и др. Эколого-геохимическая оценка состояния окружающей среды г. Саранска. – М.: ИМГРЭ, 1993. – 115 с.
2. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I–IV групп: Справ. изд. – Л.: Химия, 1988. – 512 с.
3. Гаев А.Я. Серебро в зоне гипергенеза на месторождениях Урала // Геология, поиски и разведка рудных и нерудных месторождений Урала, 1980, № 3, с. 53–57.
4. Грушко Я.М. Вредные неорганические соединения в промышленных сточных водах: Справочник. – Л.: Химия, 1979. – 160 с.
5. Грушко Я.М. Вредные неорганические соединения в промышленных выбросах в атмосферу. Справ. изд. – Л.: Химия, 1987. – 192 с.
6. Денисова А.Т., Белюсова Н.В., Денисов В.М., Иванов В.В. Применение серебра (обзор) // Journal of Siberian Federal University. Engineering & Technologies, 2009, № 2, с. 250–277.
7. Лукашев В.К., Окунь Л.В. Загрязнение тяжелыми металлами окружающей среды г. Минска. – Минск: Институт геологический наук АНБ, 1996. – 80 с.
8. Минеральные ресурсы мира (на начало 1997 года). – М.: ГНПП «Аэрогеология», 1998. – 738 с.
9. Мировой рынок серебра // <http://www.ereport.ru/articles/commod/silver.htm>.
10. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов: Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – 368 с.
11. Перельман А.П., Касимов Н.С. Геохимия ландшафтов. – М.: Астрель-2000, 1999. – 768 с.
12. Руководство по контролю качества питьевой воды. Т. 2.: Пер. с англ. – Женева: ВРЗ, 1987. – 325 с.
13. Саэт Ю.Е., Ревич Б.А., Янин Е.П. и др. Геохимия окружающей среды. – М.: Недра, 1990. – 335 с.
14. Таова В.П., Реутова Н.В. Влияние серебра на нитрификационную способность почвы // : Высокогорные экосистемы под воздействием человека. Тр. Высокогорного геофиз. ин-та, 1990, № 79, с. 110–116.
15. Эмсли Дж. Элементы: Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – 256 с.

16. Янин Е.П. Геохимические особенности осадков сточных вод промышленного города (на примере Саранска). – М., 1996. – 41 с.
17. Янин Е.П. Химические элементы в пылевых выбросах электротехнических предприятий // Медицина труда и промышленная экология, 2000, № 8, с. 24–27.
18. Янин Е.П. Техногенные геохимические ассоциации в донных отложениях малых рек (состав, особенности, методы оценки). – М.: ИМГРЭ, 2002. – 52 с.
19. Янин Е.П. Промышленная пыль в городской среде (геохимические особенности и экологическая оценка). – М.: ИМГРЭ, 2003. – 82 с.
20. Янин Е.П. Техногенные геохимические ассоциации в донных отложениях малых рек Московской области (состав, особенности, методы оценки) // Экологические системы и приборы, 2006, № 3, с. 24–33.
21. Янин Е.П. Химические элементы в пылевых выбросах электротехнических предприятий и их роль в загрязнении окружающей среды // Экологические системы и приборы, 2009, № 2, с. 53–58.
22. Янин Е.П. Химические элементы в русловых отложениях малых рек агроландшафтов (оценка интенсивности накопления и экологической значимости) // Аграрная Россия, 2010, № 4, с. 27–30.
23. Янин Е.П. Промышленная пыль как источник поступления серебра в городскую среду // Экологическая экспертиза, 2014, № 1, с. 9–15.
24. Boutron C. Present enrichments for Pb, Cd, Cu, Zn and Ag in northern and southern hemisphere background aerosols: global pollution or natural phenomena? // J. Aerosol. Sci., 1979, 10, № 2, p. 143–148.
25. Bowen H.J.M. Environmental Chemistry of the Elements.- London etc.: Academic Press, 1979. – 317 p.
26. Buikema A.L., Benfiekd E.F. Effects of pollution on freshwater invertebrates // J. Water Pollut. Contr. Fed., 1980, 52, № 6, p. 1670 – 1686.
27. Chudnovsky B.H. Degradation of Power Contacts in Industrial Atmosphere: Silver Corrosion and Whiskers // http://nepp.nasa.gov/whisker/reference/tech_papers/chudnovsky2002-paper-silver-corrosion-whiskers.pdf.
28. Fotochemische Abwässer // U-Techn. Umweltmag., 1979, № 1, s. 13.
29. Hogstrand C., Wood C.M. Toward a better understanding of the bioavailability, physiology, and toxicity of silver in fish: implications for water quality criteria // Environ. Toxicol. and Chem., 1998, 17, № 4, p. 547–561.
30. Hunt P. Why bother with silver recovery? // Photogr. Processor., 1990, 30, № 2, p. 8–9.
31. Hoffmann M.R. Trace metal catalysis in aquatic environments // Environ. Sci. and Technol., 1980, v. 14, № 9, p. 1061–1066.
32. Mueller N. C., Nowack B. Exposure modeling of engineered nanoparticles in the environment // Environ. Sci. Technol., 2008, v. 42, № 12, p. 4447–4453.
33. Petering H.G., McClain C.J. Silver // Metals and Their Compounds Environ.: Occurrence, Analysis, and Biol. Relevance. – Weinheim etc., 1991, p. 1191–1202.
34. Prasad J. Silver nitrate toxicity in a goat kid-a clinical. Case report // Indian. Vet. J., 1986, 63, № 9, p. 778–779.

35. *Quadros M.E., Marr L.C.* Environmental and Human Health Risks of Aerosolized Silver Nanoparticles // J. of the Air and Waste Management Association, 2010, 60, № 7, p. 770–781.
36. Silver and silver compounds: Environmental aspects. Concise International Chemical Assessment Document 44. – Geneva: World Health Organization, 2002. – 41 c.
37. *Scheringer M.* Nanoecotoxicology: Environmental risks of nanomaterials // Nature Nanotechnology, 2008, v. 3, № 6, p. 322–323.
38. *Struempfer A.W.* Aerosol metal relationships in air and precipitation // Environ. Int., 1979, v. 2, № 2, p. 63–65.
39. *Van de Velde K., Barbante C., Cozzi G. et al.* Changes in the occurrence of silver, gold, platinum, palladium and rhodium in Mont Blanc ice and snow since the 18th century // Atmos. Environ., 2000, 34, № 19, p. 3117–3127.
40. *Wang W.* Toxicity reduction of photo processing wastewaters // J. Environ. Sci. and Health. A., 1992, 27, № 5, p. 1313–1328.
41. *Wen L.-S., Santachi P.H., Gill G.A., Tang D.* Silver concentrations in Colorado, USA, watersheds using improved methodology // Environ. Toxicol. and Chem., 2002, 21, № 10, p. 2040–2051.
42. *Yousuf M., Mollah A., Liang J., Cocke D.L.* Speciation of silver in cementitious environment // J. Hazardous mater., 1998, 63, № 2–3, p. 163–177.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, ОСНОВНОЙ ПРИНЦИП, ПРИ РАЗРАБОТКЕ И ВНЕДРЕНИИ СИСТЕМ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА, НА ПРЕДПРИЯТИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ И ОТРАСЛЕЙ

*К.б.н Кадиров Р.А.,
Консультант , Аудитор 50001:2011.*

Для проведения энергетического анализа необходимо, основываясь на результатах измерений и других данных, проанализировать применение/использование и потребление энергии, а именно:

- установить имеющиеся источники энергии;
- оценить применение/использование и потребление энергии в прошлом и настоящем;
 - основываясь на данных анализа применения/использования и потребления энергии, выявить области значительного применения/использования энергии, а именно:
 - выявить те здания, сооружения, оборудование, системы, процессы и персонал, работающий на организацию или по ее поручению, которые значительно влияют на применение/использование и потребление энергии;
 - выявить другие соответствующие переменные величины (параметры, характеристики), значительно влияющие на применение/использование энергии;
 - определить относящиеся к зданиям, сооружениям, оборудованию, системам и процессам текущие энергетические характеристики, связанные с выявленным значительным применением/использованием энергии;
 - оценить будущее применение/использование и потребление энергии;
 - выявить, расставить по приоритетам и зафиксировать возможности для улучшения энергетических характеристик.

Энергетический анализ необходимо проводить через установленные промежутки времени и в случае больших изменений в зданиях, сооружениях, оборудовании, системах или процессах.

Общие требования

Общей целью энергетического анализа является оценка эффективности использования энергетических ресурсов, а также снижение затрат предприятия и реализация энергоэффективных решений путем разработки плана мероприятий, направленных на повышение эффективности использования ТЭР.

Энергетический анализ объектов включает в себя:

- идентификацию имеющихся источников энергии;
- оценку применения/использования и потребления энергии в прошлом и настоящем;
- идентификацию объектов СЭМ;
- определение переменных характеристик объектов (параметров, технических характеристик объектов системы СЭМ);
- определение текущих характеристик, относящихся к объектам СЭМ;

- определение базовых (исходных) значений характеристик на основе проведенного энергетического анализа;
- оценку будущего применения/использования и потребления энергии;
- выявление, определение приоритетов и фиксацию возможностей, в т.ч. способов и методов реализации, для улучшения энергетических характеристик путем разработки программы энергосбережения.

Общий порядок организации проведения энергетического анализа приведен в Приложении 1.

Плановое проведение энергетического анализа осуществляется раз в пять лет.

Внеплановое проведение энергетического анализа осуществляется в следующих случаях:

- изменение деятельности, изменения в оборудовании зданий, системах или процессах, номенклатуре продукции или услуг;
- изменение структуры управления предприятием;
- аварийные ситуации;
- изменение нормативно-правовых и прочих требований, которые могут существенным образом повлиять на энергетические характеристики деятельности;
- прямое распоряжение высшего руководства.

Решение о необходимости проведения внепланового анализа принимает представитель руководства по СЭиМ.

Идентификация источников энергии

Идентификация источников энергии производится для определения потребляемых энергоресурсов предприятия, подлежащих измерению, мониторингу и анализу.

Проводится обследование энергопотребления предприятия, которая может включать:

- сооружения и установки, обеспечивающие прием, трансформацию и аккумуляцию энергоресурсов;
- утилизационные установки и станции, производящие энергоносители за счет использования ВЭР технологического комплекса;
- электросетевые, трубопроводные и иные подсистемы, обеспечивающие транспортировку и распределение энергоносителей и энергоресурсов между потребителями предприятия,
- электросетевые, трубопроводные и иные подсистемы, обеспечивающие транспортировку и распределение энергоносителей и энергоресурсов между сторонними потребителями (субабонентами).

В состав энергетической системы в качестве подсистем могут входить: системы электроснабжения, теплоснабжения, водоснабжения и водоотведения, воздухообогревания и кондиционирования воздуха.

Источник потребляемой энергии идентифицируется таковым при условии оформленных договорных отношений по его потреблению.

Оценка применения/использования и потребления энергии в прошлом и настоящем

Оценка текущего применения/использования и потребления энергии осуществляется на основе результатов мониторинга средств/систем измерений.

Показатели энергетических характеристик могут быть выражены в количественных и финансовых показателях.

Предприятие обобщает и анализирует имеющиеся данные об энергетических характеристиках зданий, подразделений, цехов, технологических установок подразделений, собирает недостающую информацию путем прямых измерений и обобщает следующие данные:

- параметры энергопотребления по видам энергоресурсов, отделах, единицам технологического оборудования и конечным пользователям;
- данные об энергозатратах и тарифах на энергоресурсы;
- диаграммы потоков процессов и материалов;
- данные о степени использования мощностей;
- данные о потреблении воды;
- данные о потреблении электроэнергии;
- данные о потреблении пара;
- данные о прочих ресурсах на входе в технологический процесс;
- данные о количестве и типе образующихся ВЭР, отходов и пр.

При оценке применения/использования и потребления энергии учитываются:

- неэнергетические характеристики для всех установок и операций, такие как размер зданий, операционные часы и т.д., которые косвенным образом влияют или могут повлиять на энергетические показатели;
- статистическая отчетность о потреблении электроэнергии на собственные и хозяйственные нужды, тепловой энергии, воды, об электрооборуженности труда работников, о наличии и использовании мощностей (графики нагрузки);
- техническая документация на технологическое и вспомогательное оборудование (технологические системы, спецификации, режимные карты, регламенты и т.д.);
- отчетная документация по ремонтным, наладочным, испытательным и энергосберегающим мероприятиям;
- перспективные программы, ТЭО, проектная документация на технологические и организационные усовершенствования, утвержденные планами развития.

Для анализа потребления энергии зданий, сооружений, оборудования, систем, процессов и персонала используется следующая информация:

- годовой и месячный объем выпуска продукции/услуг за предыдущие 4 и текущий год;
- удельные нормы на производство единицы продукции/услуг;
- фонд рабочего времени, сменность;
- источники теплоснабжения, электроснабжения, водоснабжения, сжатого воздуха;
- схемы систем тепло-, водо-, электро- и воздуховоснабжения предприятия и отдельных подразделений;
- показатели энергопотребления в существующих формах статистической и внутристанционной отчетности;
- состояние учета энергетических ресурсов;
- паспортов на энергоемкое оборудование;
- энергетические паспорта.

Для оценки динамики энергопотребления информация о потребляемых ТЭР – электроэнергии, топливе, теплоэнергии, воде и др. - используется за предыдущий пятилетний период с разбивкой по годам и ежемесячно.

Результаты проведенной оценки потребления энергоресурсов за прошлый период должны содержать:

- затраты предприятия на каждый потребляемый энергоресурс, а также их сумму;
- долю затрат на каждый энергетический ресурс в общих затратах предприятия на энергоресурсы;
- выявленные энергетические ресурсы, по которым предприятия несет наибольшие затраты;
- выявленные наиболее дорогие энергетические ресурсы.

По результатам изучения технологических процессов и систем энергоснабжения предприятие формирует следующее:

- перечень энергетических характеристик технологических процессов;
- анализ потребления энергоресурсов на всех этапах технологических процессов;
- перечень энергопотребляющего оборудования с указанием основных технологических характеристик. Оборудование должно быть классифицировано по видам потребляемых ресурсов, по месту расположения (здание, цех, участок), по месту в технологическом процессе, по характеру отнесения потребления энергоресурсов на собственные (технологические) или хозяйственные нужды;
- балансы потребления энергетических ресурсов предприятия, определяющих полную качественную и количественную структуру энергопотребления по предприятию, основным технологическим процессам, основному энергопотребляющему оборудованию. Структурные, технологические, дифференциальные энергетические балансы должны содержать потери энергоресурсов при транспортировке, распределении, потреблении.

Идентификация объектов значительного применения/использования энергии

Исходя из полученной информации о потреблении энергии, предприятие идентифицирует объекты системы энергоменеджмента для дальнейшей работы по энергетическому анализу, мониторингу и планированию.

Необходимо установить критерий для определения энергоресурсов, имеющих значительные доли в общем энергопотреблении и затрат на него (например более 3 - 5% от годового общего потребления в стоимостном выражении).

Необходимо установить критерий для выявления зданий, сооружений, оборудования, систем, процессов, значительно влияющих на энергопотребление (например более 3 - 5% от общего потребления энергоресурсов по типу).

Необходимо определить персонал предприятия и подрядчиков, задействованных в функционировании, значительно влияющих на энергопотребление зданий, сооружений, оборудования, систем, процессов.

При этом необходимо учесть факторы, влияющие на объемы потребления энергоресурсов:

- изменение объема производства продукции;
- изменение расхода электроэнергии на собственные нужды по условиям ТЭО проекта на ввод новых площадей, нового оборудования, вывод оборудования из эксплуатации;

- проведение модернизации оборудования;
- изменение времени работы оборудования;
- изменение объема отпуска тепловой энергии потребителям;
- изменение (увеличение) расхода тепловой энергии на собственные нужды по условиям ТЭО проекта на ввод новых площадей, нового оборудования, проведение мероприятий по модернизации, реконструкции;
- изменение потребления технической воды на собственные нужды по условиям ТЭО проекта на ввод новых площадей, нового оборудования, проведение мероприятий по модернизации, реконструкции;
- изменение расхода электроэнергии на хозяйственные нужды по условиям ТЭО проекта на ввод новых площадей, нового оборудования, вывод оборудования из эксплуатации;
- изменение (увеличение) расхода тепловой энергии на хозяйственные нужды по условиям ТЭО проекта на ввод новых площадей, нового оборудования, проведение мероприятий по модернизации, реконструкции;
- изменение количества часов отпуска тепла потребителям (продолжительность отопительного периода);
- изменение разницы температур прямой и обратной сетевой воды;
- изменение потребления воды на хозяйственные нужды по условиям ТЭО проекта на ввод новых площадей, нового оборудования, проведение мероприятий по модернизации, реконструкции и внедрению мероприятий по энергоэффективности.

Перечисленные факторы учитываются в расчетах соответствующими коэффициентами приведения к сопоставимым условиям.

Результаты выявления областей значительного потребления энергоресурсов должны ежегодно актуализироваться.

Определение текущих энергетических характеристик, связанных с выявленным значительным применением/использованием энергии

Предприятие определяет количественные значения энергетических характеристик за текущий год, анализ производится на стадии сбора данных и их сопоставления.

Основными источниками определения текущих значений энергетических характеристик в натуральном выражении являются заполненные на ежемесячной (ежесуточной, еженедельной) основе журналы потребления энергоресурсов по установленным приборам коммерческого и технического учетов, ведомости показаний приборов коммерческого и технического учетов, а также данные, формируемые в автоматизированных системах учета энергоресурсов (АСУЭ, АИИС КУЭ и т.д.). Не рекомендуется использовать для этих целей финансовые документы покупки/оплаты объемов энергоресурсов, так как они не всегда отражают фактическое их использование.

При отсутствии технического учета и более детальном определении текущих значений энергетических характеристик отдельно по зданиям, сооружениям, единицам оборудования, системам, процессам необходимо использовать расчетно-аналитический метод определения потребления, руководствуясь методическими материалами. Для уточнения расчетные значения сравниваются с измеренными суточными значениями переносных приборов, при наличии технической возможности производства таких измерений.

Определение базовых (исходных) значений энергетических характеристик

Согласно поручению Президента Российской Федерации № Пр-839, Федеральному закону № 261-ФЗ базовые значения энергетических характеристик устанавливаются в объеме фактически потребленных в 2009 году.

Корректировка базовых значений осуществляется в случаях, если:

- установленные значения энергетических характеристик больше не отражают фактического использования и потребления энергии предприятия;
- произошли существенные изменения в процессах, производственных структурах или в системах энергообеспечения;
- возникли основания в соответствии с ранее установленным методом.

Сбор информации о системе потребления энергетических ресурсов предприятия

Для проведения энергетического анализа инженер энергетической эффективности использует следующие данные о предприятии, представленные в **таблице 1**.

Оценка будущего применения/использования и потребления энергии

Предприятие осуществляет оценку будущего применения/использования и потребления энергии на ближайшие пять лет относительно базового года с учетом деятельности по энергосбережению и повышению энергоэффективности.

Прогнозирование потребления энергоресурсов производится с учетом:

- сводных программ энергосбережения и повышения энергетической эффективности предприятия, разработанных по итогам проведенных энергетических обследований;
- мероприятий по энергосбережению, предложенных персоналом предприятия;
- программ технического перевооружения и внедрения инноваций;
- изменений производственных планов и пр.

Определение прогрессивных уровней потребления энергоресурсов производится экспертным методом оценки. Для проведения экспертного анализа осуществляется первичный сбор данных по потребленным энергоресурсам за последние 5 лет.

Данные по результатам проведения энергетического анализа являются основой для формирования целей и задач предприятия в области энергоменеджмента.

Выявление, определение приоритетов и фиксация возможностей для улучшения энергетических характеристик

Основными критериями определения приоритетов для улучшения энергетических характеристик являются:

- объем потребления энергетических ресурсов;
- стоимость энергетических ресурсов;
- экономическая эффективность действий, мероприятий, проводимых для улучшения энергетических характеристик;
- иные критерии, в том числе и количественные, определенные законодательными актами, приказами и распоряжениями по предприятию.

Таблица 1

№ п/п	Предоставляемая информация	Подразделение, предоставляющее информацию	Форма предоставления информации	Период предоставления информации
1.	Результаты энергетических обследований, в том числе энергетические паспорта	Инженер	Энергетический паспорт, отчет по результатам энергетического обследования	1 раз в 5 лет
2.	Отчет о тепловой экономичности работы оборудования (энергетический анализ)	Инженер	Форма 15506	Ежемесячно, до 15 числа месяца, следующего за отчетным
3.	Информация об использовании энергетических ресурсов: — расход электроэнергии, — вода из поверхностных водных объектов	Инженер	2-ТП ВОРХОЗ	Годовая, до 25 января года, следующего за отчетным
4.	Информация об объемах выработки и расходах электроэнергии на собственные, хозяйственные и производственные нужды электростанции электроэнергети	Инженер	Акт о составлении баланса электроэнергии	Ежемесячно, до 15 числа месяца, следующего за отчетным
5.	Анализ эффективности топливоиспользования электростанции, за подписью главного инженера филиала, с отражением результатов внедренных режимов и мероприятий, выполненных ремонтов, а также с указанием причин несоответствия ТЭП номинальным значениям	Инженер	Приложение № 4, приказа от 08.05.2014 № УЭГ/199/ЭГ/156 «Об эффективности топливоиспользования»	Ежемесячно, до 15 числа месяца, следующего за отчетным
6.	Отчет об объемах водопотребления за отчетный год	Инженер	Приложение № 14, распоряжения «О подготовке и представлении отчетности» от 03.03.2014 № УЭГ/1-р/ЭГ/1-р	Квартальная, до 25 числа месяца, следующего за кварталом

№ п/п	Предоставляемая информация	Подразделение, предоставляющее информацию	Форма предоставления информации	Период предоставления информации
7.	Рационализаторские предложения	Уполномоченный по СЭиМ подразделений	Свободная форма	По мере поступления
8.	Результаты внутреннего аудита СЭиМ	Ведущий инженер по инновациям и энергоэффективности	Свободная форма	Ежегодно, до 01 февраля
9.	«Лучшие практики»	Самостоятельный мониторинг	Свободная форма	По мере поступления
10.	Предложения специализированных организаций	Уполномоченный по СЭиМ подразделений	Свободная форма	По мере поступления
11.	Результаты бенчмаркинга	Уполномоченный по СЭиМ Вышестоящие организации (одно-типное оборудование)	Свободная форма	Постоянно (оборудование станций), Ежегодно
12.	Планы ввода новых мощностей	Вышестоящие организации	Свободная форма	По мере поступления
13.	Планы вывода неэффективного оборудования	Вышестоящие организации	Свободная форма	По мере поступления
14.	Результаты проведения эксплуатационных испытаний	Инженер	Свободная форма	По мере поступления
15.	План мероприятий по реализации резервов тепловой экономичности оборудования		Информация по форме, используемой в НТД по ТИ	Ежегодно
16.	Результаты выполнения программы	-	Отчет о выполнении ПЭиПЭ	Ежегодно

Порядок определения и выявления приоритетов для улучшения энергетических характеристик:

- определяется объем потребления каждого энергоресурса;
- определяется стоимость каждого энергоресурса и доля их стоимости в общих затратах на энергопотребление;
- определяется энергетический эквивалент каждого из потребляемых энергоресурсов;
- определяется стоимость единицы энергетического эквивалента каждого вида энергоресурса;
- выявляются наиболее дорогие энергоресурсы;
- выставляется очередность приоритетности улучшения энергетических характеристик.

В ежегодном отчете энергетического анализа фиксируется приоритетность улучшения энергетических характеристик и определяются возможные пути, действия в соответствии со сводной программой энергосбережения и повышения энергетической эффективности.

Результатами проведенной работы по актуализации результатов энергетического анализа являются:

- Распределение ресурсопотребления по видам энергоносителей, топлива, по производственным цехам, участкам и т.д.
- Определение лучших результатов, достигнутых на предприятии, распространение и внедрение этих лучших практик.
- Определение наихудших результатов и подразделений с целью незамедлительного исправления ситуации.
- Разработка перспективных планов и решений.
- Установка целевых, системных и локальных показателей на основе лучших достижений.

Рассмотрев процедуру проведения энергетического анализа, необходимо осветить взаимосвязи с остальными элементами системы.

Энергетический анализ является основой для установления полноценной Энергетической Политики предприятия - общих намерений и линии поведения организации в отношении ее энергетических характеристик, официально выраженных высшим руководством. Энергетическая Политика в свою очередь является основой для установления Энергетических целей, энергетических задач и планов действий.

Таким образом, качественный и своевременный энергетический анализ является основой для построения, успешного внедрения и постоянного улучшения системы энергетического менеджмента.

Общий порядок проведения энергетического анализа



СОДЕРЖАНИЕ

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

<i>Ким И.Н., Кушнирук А.А.</i> Фикотоксины морского происхождения	2
<i>Тимошин И.В., Янин Е.П.</i> О необходимости организации в жилом секторе селективного сбора использованных люминесцентных ламп	92
<i>Янин Е.П.</i> Серебро в городской среде: источники поступления и особенности распространения.....	101
<i>Кадиров Р.А.</i> Энергетический анализ, основной принцип, при разработке и внедрении систем энергетического менеджмента, на предприятиях различных типов и отраслей.....	112

Ответственный за выпуск *И.И. Потапов*

ИД № 04689 от 28.04.01	Подписано в печать: 31.08.2016 г.	Гарн. литературная
Бумага офсетная	Формат бумаги 60х84 1/16	Печать цифровая
Усл. печ. л. 7,63	Уч.-изд. л. 9,77	Тираж 72 экз.

Адрес редакции: 125190, Россия, г. Москва, ул. Усневича, д. 20
Тел. (499) 152-5500