

Доц. д-р Тери Вrabчева, дм

ЦИТРИНИН И СТЕРИГМАТОЦИСТИН

МАЛКО ИЗВЕСТНИТЕ
МИКОТОКСИНИ

София, 2021

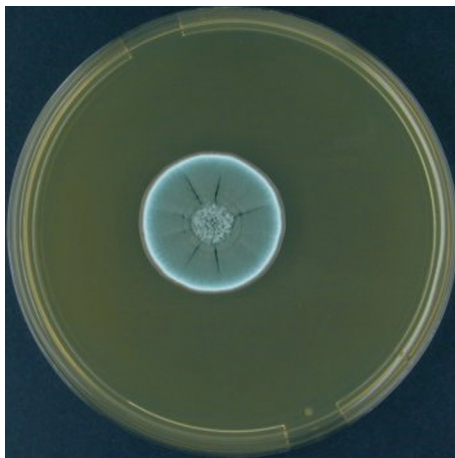
РЕЗЮМЕ

Цитрининът е токсичен вторичен метаболит, образуван от няколко вида филаментозни гъби от родовете *Penicillium*, *Aspergillus* и *Monascus*, който се открива като естествен замърсител в зърнени култури (пшеница, царевица, ориз и ечемик), в други растителни продукти като фасул, плодове, плодови и зеленчукови сокове, билки и подправки, в плесенявали млечни храни, фуражи, както и в биологични течности. Този токсин се среща също като нежелан замърсител в *Monascus* ферментирани продукти (обикновено описвани като червен ферментирал ориз/red yeast rice), които са били използвани в Азия от векове за консервиране на месо и като оцветител на храни. Инструменталните техники за анализ на цитринин включват флуориметрични, хроматографски и имунохимични методи. До днес високоефективната течна хроматография с флуоресцентна детекция (HPLC-FLD) е метод за избор при рутинните анализи. Цитрининът проявява остра нефротоксичност при сравнително високи дози в мишки и плъхове, зайци, свине и птици, предизвиквайки подуване и евентуална некроза в бъбреците и в по-малка степен промяна в чернодробната функция. Той се свързва със заболявания при хората, като болестта „жълт ориз“ в Япония и Балканската ендемична нефропатия, когато се среща в храните с други микотоксини, особено с охратоксин А. Балканската ендемична нефропатия е невъзпалително двустранно бъбречно заболяване, което поражда селското население в някои региони на бивша Югославия, България и Румъния. Неговата етиология е все още неизяснена, но няколко изследвания насочват към микотоксините (охратоксин А и цитринин). Проби зърнени култури, събрани през 1998 г. от български села със и без БЕН, са били анализирани за охратоксин А и цитринин чрез ELISA. Най-високи нива на токсините са били открити в пшеница, пшеничени трици и овес. Нивата на цитринина са били 2–200 пъти по-високи от тези на охратоксин А. В друго проучване проби от седмичното меню, събрани 4 седмици от 16 млади и здрави хора, живеещи в две села с висок риск от поява на БЕН, са били анализирани също за охратоксин А и цитринин. Резултатите от двете изследвания показват, че хората, живеещи в ендемичните райони, са експонирани към охратоксин А и цитринин при значителни нива.

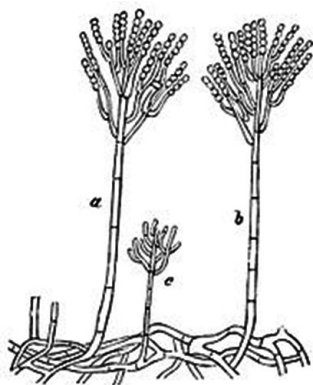
КЛЮЧОВИ ДУМИ: цитринин, разпространение, токсикология, Балканска ендемична нефропатия.

ЦИТРИНИН

Микотоксинът цитринин е поликетиден токсичен вторичен метаболит, който е изолиран за първи път от култура на *Penicillium citrinum* (фиг. 1 и фиг. 2) през 1931 г. По-късно, през 1951 г. за жълто оцветен ориз, внесен от Тайланд в Япония, се установява, че е замърсен с *Penicillium citrinum* и изолатите на този вид са продуцирали цитринин. Оттогава редица видове от род *Penicillium* са доказани като продуценти на цитринин, включително *Penicillium verrucosum*. Последният е основен продуцент на охратоксин А в зърнени култури (пшеница и ечемик). По тази причина не е изненада, че двата микотоксина често се срещат заедно, макар цитрининът да се съобщава много по-рядко. В действителност, този факт може да не отразява реалната ситуация, тъй като много често цитрининът не се анализира. Други плесени, известни като продуценти на цитринин, включват *Aspergillus terreus*, *A. carneus* and *A. niveus*, а също така и видове от род *Monascus*.



Фиг. 1. Култура на *Penicillium citrinum*



Фиг. 2. *Penicillium citrinum*

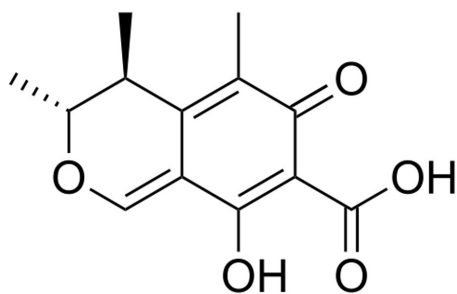
Цитрининът обикновено се образува след прибирането на реколтата по време на съхранението и се среща основно в зърнените култури. Той е нежелан замърсител в червения ферментиран ориз (red yeast rice), който се използва като консервант и оцветител на храни в Азия.

Поради антибактериалните си ефекти цитрининът е изучаван като антибиотик, но изследванията върху неговата токсичност показват, че този микотоксин действа при животните като нефротоксин, като уврежда проксималните тубули на бъбреците. Това дава повод да бъде проучван и като възможен причинител на заболяването Балканска ендемична нефропатия.

В света няма специфично законодателство за цитринина. Основната причина са недостигът на подходящи аналитични рутинни методи, както и нестабилността на цитринина в хранителните продукти.

ХИМИЧЕСКА СТРУКТУРА И МЕТОДИ ЗА АНАЛИЗ

Цитрининът ($C_{13}H_{14}O_5$) е киселинен лимоненожълт кристал с точка на топене $175^{\circ}C$ (фиг. 3). Лошо се разтваря във вода, но е добре разтворим в повечето полярни органични разтворители. Разгражда се в киселинни и алкални разтвори, както и при нагряване.



Фиг. 3. Химическа структура на цитринина

При температури 100° –130°С и в присъствие на малко вода цитрининът се превръща в цитринин Н1, който има по-силно изразени токсични свойства, докато нагряването при температури, по-високи от 140°С, води до образуването на Н, съединение със значително по-слаба цитотоксичност в сравнение с цитринина. Това показва, че цитрининът е нестабилен и термолабилен във водни разтвори, което създава проблеми за неговото откриване в хранителните продукти.

Пробовземането е най-големият източник на варибилност при анализа на микотоксините, включително и на цитринина, и най-критичната стъпка при получаването на надеждни резултати.

За химическото определяне на цитринина се използват тънкослойно-хроматографски методи (TLC), високоефективна течна хроматография (HPLC) с UV или флуоресцентна детекция, и имуноензимни методи (EIA). В последните години LC-MS и GC-MS техники се разработват за количествено и качествено определяне на цитринина. Едно от големите предизвикателства в анализа на цитринина е свързано с неговата нестабилност, зависеща от температурата, състава на разтворителите, използвани за подготовката на пробите, мобилната фаза и приготвянето на стандартния разтвор.

Тънкослойно-хроматографските методи (TLC) са изключително лесни, бързи и евтини техники за разделяне, но при тях се постига сравнително ниска чувствителност, в рамките на 10-50 ng/g. Основният проблем при тези методи е слабата флуоресценция на цитринина. Те се използват главно за качествен анализ. През последните десетилетия високоефективната течна хроматография (HPLC) стана все по-популярна и често се използва при анализа на микотоксините, включително и на цитринина. Първите проучвания са свързани с използването на обратнофазова RP-HPLC с UV детекция, приложена за определяне на цитринин в биологични течности. На по-късен етап се разработва RP-HPLC с флуоресцентна детекция, което значително подобрява чувствителността, която вече е в рамките на 0.1-10 ng/g. За съжаление, прилагането на тези методи към сложни матрици на храни или фуражи, изисква много време за пречистване на екстрактите, а понякога се наблюдава и недостатъчна специфичност. Тези не-

достатъци бяха преодолени с разработването на HPLC-MS анализа през 2001 г. Този метод е предпочитан за едновременно определяне на голям брой микотоксини в храни и фуражи, но не всички подобни методи включват и цитринина.

Имуноензимните методи (EIA) бяха разработени за много микотоксини като бърза алтернатива на хроматографските. Тези методи са високо специфични, тъй като се основават на реакцията антиген-антитяло. Но при тях може да се наблюдава кръстосана реакция със структурно подобни съединения. По тази причина положителните резултати трябва да бъдат потвърдени с друга аналитична техника, например HPLC. При цитринина този проблем не е толкова значим и имуноензимната техника дава ясна индикация за присъствие на микотоксина в матрицата. Поради бързината им и сравнително ниската цена тези методи са широко приложими като скрининг методи в контролните и изследователски лаборатории.

Като се има предвид нестабилността на цитринина и малките количества в храните, неговото определяне остава предизвикателство. Това изисква създаването на подходящи аналитични критерии.

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ В ХРАНИТЕЛНИ ПРОДУКТИ И ФУРАЖИ

Едно от първите сериозни изследвания върху разпространението на цитринина е направено в Канада през 1968 г. от Scott et al. (1972). Анализирани са зърнени проби, свързани с белодробни проблеми при фермерите и операторите на силози. От 29 проби в 13 е бил открит цитринин в количества от 0.07 до 80 mg/kg. Всички проби, положителни за цитринин, са съдържали и охратоксин А.

В Европа проучвания върху цитринина са правени основно на Балканския полуостров, където се среща тежкото бъбречно заболяване Балканска ендемична нефропатия (БЕН). Но като цяло броят на изследванията за разпространението на цитринина в храни и фуражи е малък в сравнение с изследванията на

други микотоксини. Съобщаваните концентрации на цитринин в зърнени култури варират широко – до 420 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (предназначени за консумация от хората) и до 998 $\mu\text{g}/\text{kg}$ при фуражите. Тъй като цитрининът се среща в зърнените култури, това предполага наличието му и в продукти на зърнена основа, където нивата достигат 42 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Molinie et al., 2005). За закуските на зърнена основа авторите установяват, че ако в тях присъстват цитринин и охратоксин А, концентрацията на цитринин винаги е по-висока. Микотоксинът се открива също в ябълки – до 920 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Martins et al., 2002), билки – до 355 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Santos et al., 2009) и в плодови и зеленчукови сокове – до 0.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ (Dietrich et al., 2001). В Англия Jarvis (1983) изследва 44 проби плесенясало сирене и в 17 от тях открива цитринин до 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$. El Adlouni et al. (2006) в Мароко доказват микотоксина в черни маслини в концентрации от 0.2 до 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (LOD=0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$), докато Heparikan et al. (2006) в Турция го откриват в количества от 75 до 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Повечето изследвани проби за съдържание на цитринин в различните краища на света показват нива, по-ниски от LOD или LOQ. В положителните за цитринин проби често се открива охратоксин А (в зърнени) или патулин (в плодови и зеленчукови сокове). Оплесеняването на хранителните продукти с видове *Penicillium* (фиг. 4) не означава обезателно, че те съдържат цитринин. За образуването му са необходими много фактори, като щам-продуцент, температура, влага, рН и др.

Фиг. 4. *Penicillium citrinum* в хляб



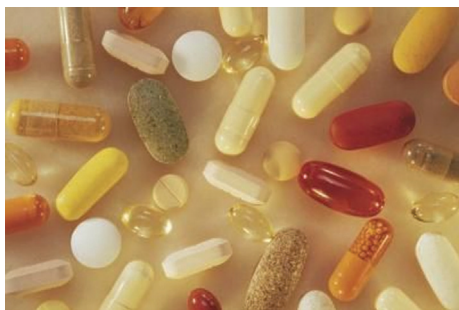
Източник:  Hausbau-Ratgeber.de

През последните години сериозен интерес има към червения ферментирал ориз /red yeast rice/, който се получава от ориз, чрез ферментация с червени дрожди *Monascus purpureus* (фиг. 5).

Тези дрожди и техните ферментационни продукти се използват от векове в Азия и Ориента като оцветители на храни, подобрители на вкуса, за консервиране на месо и ферментация на виното. Понастоящем те се използват в много страни като хранителни добавки поради тяхната способност да намаляват нивата на холестерола и триглицеридите, кръвното налягане и наличие на антиоксидантни свойства. Някои търговски *Monascus* продукти са под формата на червен ферментирал ориз, докато други са под формата на капсули (фиг. 6) или таблетки, в които ферментираният ориз е смесен с някои нутриенти или стабилизатори. През 1995 г. Blanc et al. (1995a, 1995b) демонстрираха, че един от пигментите, продуцирани от *Monascus*, е идентичен по структура на цитринин. Sabater-Vilar et al. (1999) съобщават, че цитринин е открит в екстракти от *Monascus* продукти, доставени в Холандия. Така той бе открит в някои традиционни азиатски храни, съдържащи ориз. Концентрациите му варират между 0.2 и 17.1 ppm.



Фиг. 5. Червен ферментирал ориз



Фиг. 6. Капсулни форми на *Monascus* продуктите

Liu et al. (2005) установяват, че оризовата форма на *Monascus* продуктите обикновено съдържат по-високи нива на цитринин в сравнение с капсулните и таблетни форми. Това може би се дължи на по-слабия качествен контрол при производството на оризовата форма и на факта, че тя претърпява по-малко преработка след процеса на ферментация.

При интерпретирането на такива резултати трябва да се има предвид, че повечето от традиционните *Monascus* продукти се използват в много малки количества, основно като оцветители на храни. Засега използването на тези продукти като добавки към храните не е разрешено в ЕС. В Тайван концентрация на цитринина в *Monascus* продуктите от 2 ppm се приема за безопасна, което, превърнато в дневна доза, е 2 g червен ферментиран ориз за човек с тегло 65 kg и височина 170 cm.

ТОКСИЧНОСТ И ОЦЕНКА НА РИСКА

Цитрининът се елиминира главно чрез бъбречна екскреция. Експериментални данни показват, че остатъци от цитринин могат да се открият в месото и яйцата на животни, хранени с фуражи с високи нива на цитринин. Острата орална летална доза (LD50) при мишки и зайци е от порядъка на 100 mg/kg телесно тегло. Бъбреците са основният таргетен орган за цитринина. Плъхове, хранвани с високи дози цитринин (1000 mg/kg фураж в продължение на 80 седмици) показват хистопатологични промени и високо разпространение на аденоми в бъбреците.

Опити *in vitro* и *in vivo* дават ясни доказателства за репродуктивна токсичност, тератогенност и ембриотоксичност на цитринина. Микотоксинът не е мутагенен в конвенционалните бактериални тестове със или без метаболитна активация. Няма изследвания за възможни канцерогенни свойства на цитринина. Наличните данни показват, че цитрининът при ниски нива, не усилва токсичните ефекти на други микотоксини. Комбинираното действие на цитринина и охратоксин А е кумулативно.

Много малко проучвания има върху вредните ефекти на цитринина при свине, зайци, птици и кучета. На свине е давано ко-

личество 20 µg цитринин/kg телесно тегло на ден и не е наблюдаван никакъв ефект. EFSA разглежда тази стойност на приема като NOAEL (ниво, при което не се наблюдава вреден ефект). При зайците умерени здравни ефекти са наблюдавани при хранене с фуражи, съдържащи цитринин в количество 15 mg/kg, в продължение на 60 дни, но не е изчислен NOAEL. Съобщаваните ефекти при птиците варират широко като вид и сила на ефекта в зависимост от вида на птиците, възраст и дизайна на проучването, но поради липса на повече данни тези резултати са се оказали неподходящи за характеризирани на риска и определяне на NOAEL. Наличните данни за кучета не могат да се използват за оценка на риска поради ко-експозиция с охратоксин А. Предполага се, че цитрининът се разгражда и метаболизира чрез микробиална активация в стомаха на преживните животни.

Най-нови изследвания в Тайван върху мъжки плъхове, хранени с червен ферментирал ориз, съдържащ 200 ppm цитринин, в течение на 90 дни не установяват никакви токсични ефекти (Lee et al., 2010). Параметрите на клиничната химия и хистопатологичните находки (в бъбреците и черния дроб) не показват никаква токсичност. На базата на това проучване EFSA идентифицира NOAEL за нефротоксичност при прием 20 µg цитринин/kg телесно тегло на ден. Липсата на данни за експозиция при хората не позволява изчисляването на MOE (граница на експозиция), което се предлага от EFSA като подход за характеризирани на риска при генотоксични и канцерогенни съединения. EFSA решава да характеризира риска от цитринин на основата на наличните данни за нефротоксичност. Като се приложи фактор за неопределеност 100 към NOAEL от 20 µg цитринин/kg телесно тегло на ден, се получава NOAEL за нефротоксичност при хората от 0.2 µg цитринин/kg телесно тегло на ден. При това ниво обаче не може да се изключи безпокойството за генотоксичност и канцерогенност.

Поради отсъствието на подходящи данни за експозиция при хората, характеризирани на риска от цитринин като замърсител на храни се основава на изчисляването на критични концентрации на цитринина в зърнени храни и продукти на зърнена основа, които биха довели до експозиция, еквивалентна на NOAEL

за нефротоксичност. Консумирането на зърнени и продукти на зърнена основа са избрани от EFSA за този подход, тъй като наличните аналитични резултати от литературата са главно по отношение на тези групи хранителни продукти, а също така те са основни в храненето на хората.

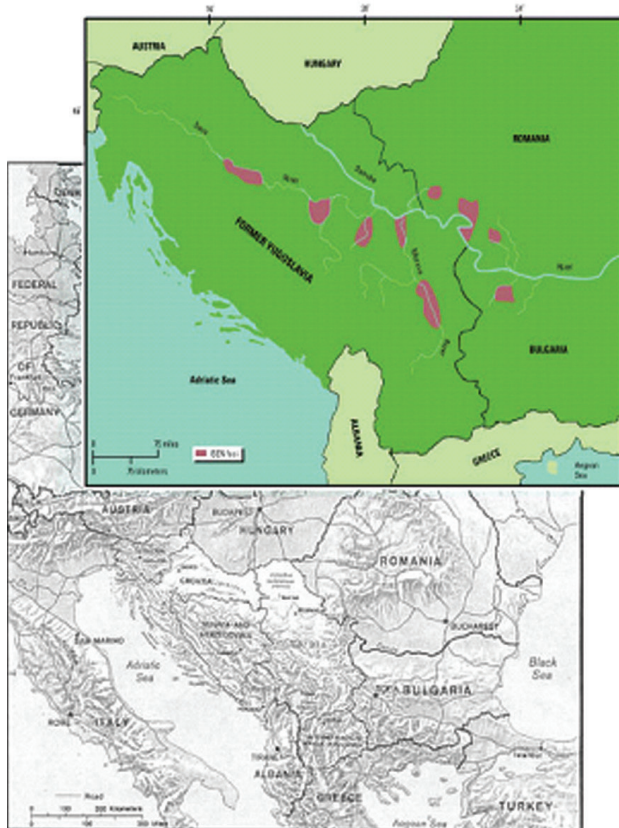
За големите консуматори на зърнени храни и продукти на зърнена основа (деца на възраст между 3 и 9 години, възрастни) критичните концентрации на цитринин в тях са между 9 и 53 $\mu\text{g}/\text{kg}$, а при умерените консуматори – между 19 и 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

При свинете критичните концентрации на цитринин са между 640 и 1 173 $\mu\text{g}/\text{kg}$ в зърнени храни, използвани за фураж. Малко вероятно е свинете да консумират зърнени храни, които надхвърлят критичните концентрации за цитринин дневно за един продължителен период.

ДАННИ ЗА БЪЛГАРИЯ. ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ БАЛКАНСКАТА ЕНДЕМИЧНА НЕФРОПАТИЯ

Редица публикации през 50-те години на 20-ти век описват бъбречно заболяване в България, бивша Югославия и Румъния (фиг. 7), известно като Балканска ендемична нефропатия (БЕН). Открита и описана за първи път от д-р Йото Танчев и екип от болницата във Враца през 1956 година. В началото я наричат врачански нефрит. Впоследствие е дефинирана от Световната здравна организация като „...прогресивно и постепенно развиващо се поражение на бъбреците с неясно начало...“. БЕН се характеризира с тубуларна дегенерация, интерстициална фиброза и хиалинизация на гломерулите, съпроводено с понижена бъбречна функция. По-късно бе открита връзка между БЕН и туморите на бъбречните легенчета и уретера и проблемът на БЕН стана не само нефрологичен, но също и онкологичен. Основно заболяването се среща в селата, започва в ранна възраст, но се проявява едва във възрастта между 50 и 60 години, а тумори могат да бъдат диагностицирани и по-късно. Ромите от ендемичните села не боледуват от БЕН. Размерът на бъбреците намалява (при БЕН се наблюдават най-малките бъбреци в човешката патология), развива

се анемия, кожата на лицето е бледо-бакърена, а дланите и ходилата са с жълтеникаво оцветяване, няма високо кръвно налягане, за разлика от нефритите на болните се прилага хемодиализа. Болестта има подчертано наследствен характер, защото загиват цели семейства. За да се намали заболяемостта, някои от тези села са изселени. Въпреки това изселените боледуват по същия начин, ако са живели в ендемичния район до 10-15-годишна възраст. В родените след преселването деца обаче не са открити такива с БЕН!



Фиг. 7. Карта на разпространение на БЕН в България, бивша Югославия и Румъния

Съществуват няколко хипотези относно етиологията на БЕН. Фамилният характер на болестта предполага участието на предиспозиращи гени, но се открива и намесата на фактори от външната среда. Към тези фактори се отнасят тежки метали и минерали, бактерии, лептоспири и вируси, гъбни токсини, радиация и др. През 1972 г. на основата на серия от епидемиологични наблюдения руският учен Ахметели изказва предположение за участието на гъбните токсини в етиологията на БЕН. Krogh (1972) открива много сходства между БЕН и охратоксин А-индуцираната нефропатия при свинете в Дания и свързва този микотоксин с развитието на БЕН при хората. Цитрининът проявява подобна на охратоксин А токсикология и патология. Двата токсина се откриват често заедно в зърнените култури, което предполага синергистично или подпомагащо действие между тях евентуално в етиологията на БЕН.

В България са правени няколко проучвания относно съдържанието на охратоксин А и цитринин в зърнени храни, събрани от регионите с БЕН. Petkova-Vocharova et al. (1991) изследват проби царевица от тези региони с тънко-слойна хроматографска техника (LOD=15–20 µg/kg) за цитринин. Те откриват честота на замърсяване с цитринин на съхранявана царевица от ендемичните и неендемичните райони, съответно 27-44% и 10-15%. Концентрациите на цитринина са били в границите от 50 до 1500 µg/kg за ендемичните и от 50 до 380 µg/kg за неендемичните райони. Подобна е била находката и при фасула, изследван също с TLC (LOD=15–20 µg/kg). Честотата на замърсяване с цитринин в ендемичните райони е била от 27 до 40% с концентрации 20–1000 µg/kg и в неендемичните райони от 10 до 12% с концентрации 20–200 µg/kg.

Десет години по-късно Vrabcheva et al. (2000a) проучват разпространението на охратоксин А и цитринин в зърнени култури, предназначени за използване като храна (царевица и пшеница) и фураж (ечемик, пшеничени трици и овес) в български села, където се среща БЕН. Пробите са били анализирани за цитринин, използвайки ELISA техниката с LOD=5 µg/kg, високо чувствителен метод, базиран на използването на моноклонални антитела. Изследвани са проби, събрани от 3 села с БЕН и от едно контролно

село без БЕН в региона на Враца. Повечето проби са били местно производство. Авторите отбелязват като интересна находка отсъствието на охратоксин А и цитринин в пробите царевица при общо изследвани 23 проби, докато замърсяването на пшеницата и пшеничените трици е било по-често (табл. 1).

Таблица 1. Обобщени резултати за съдържание на охратоксин А и цитринин в проби зърнени култури, събрани от ендемични и неендемични села в България (Vrabcheva et al., 2000a).

Общ брой проби / Брой положителни за охратоксин А и цитринин проби					
Зърнена култура	Контролно село	Ендемично село 1	Ендемично село 2	Ендемично село 3	Контролни проби от софийски регион
<i>Пшеница</i>	5 (2)	9 (3)	8 (0)	10 (5)	5 (1)
<i>Царевица</i>	5 (0)	5 (0)	8 (0)	5 (0)	0 (-)
<i>Ечемик</i>	5 (0)	0 (-)	0 (-)	1 (0)	0 (-)
<i>Овес</i>	0 (-)	2 (0)	5 (5)	2 (2)	0 (-)
<i>Пшеничени трици</i>	5 (5)	5 (3)	9 (4)	5 (5)	0 (-)

В пробите овес (9 проби) откриват висока честота на замърсяване с охратоксин А (достигащо концентрации 140 µg/kg) и отсъствие на цитринин. Общо процентът на цитринин-положителните проби е бил съответно 5 (за контролното село), 14 (село 1 ендемично), 3 (село 2 ендемично) и 13 (село 3 ендемично). При две от ендемичните села (1 и 3) е била отбелязана по-висока честота на разпространение на цитринина в сравнение с контролното село. Средните стойности на концентрациите на цитринина в положителните проби са били съответно 6.1 µg/kg (за контролното село), 180 µg/kg (село 1 ендемично), 10 µg/kg (село 2 ендемично) и 84 µg/kg (село 3 ендемично). Тези резултати се различават от получените в изследването на Petkova-Bocharova et al.

(1991), които съобщават по-висока честота на разпространение и по-високи нива на цитринин в царевича и фасул от ендемичните райони за периода 1984–1990.

В проучването на Vrabcheva et al. (2000a) могат да се отбележат и други интересни находки. Всички проби с по-високи нива на охратоксин А (>5 ng/g) или цитринин (>10 ng/g) са от трите ендемични села. Всички проби, с изключение на една, в които е открит цитринин, са от ендемичните области. Също така авторите установяват, че максималните нива, намерени за цитринина, надхвърлят максималните нива за охратоксин А. Две от 3 цитринин-положителни проби пшеница (от общо 37 проби) са също положителни за охратоксин А и концентрациите на цитринина са 2 до 200 пъти по-високи от тези на охратоксин А. Максималната концентрация на цитринина (420 µg/kg) е определена в проба пшеница, предназначена за консумация от хората, като тя съдържа най-високата определена концентрация за охратоксин А (39 µg/kg). Дневната консумация на 100 грама от този продукт от човек с тегло 75 kg ще има за резултат среден дневен прием на охратоксин А от 40-50 ng/kg телесно тегло, което е около 3 пъти по-високо от най-високата съобщавана стойност за допустим дневен прием на охратоксин А.

Цитринин и охратоксин А не са открити в 6 изследвани проби ечемик, предназначен за фураж. В същото време 66% от всички проби, предназначени за фураж от ендемичните села, са положителни за охратоксин А и/или цитринин, като пшеничните трици са най-поразени, докато само 17% от всички проби, предназначени за консумация от човека от ендемичните райони, са положителни за охратоксин А или цитринин. Като се има предвид, че цитрининът е не само нефротоксичен, но притежава и генотоксичен потенциал, високите концентрации на този микотоксин, открити в няколко проби, могат да повлияят върху човешкото здраве, което е било подценявано в миналото.

Охратоксин А е бил винаги най-често цитирианият микотоксин във връзка с Балканската ендемична нефропатия, но последните проучвания на български изследователи показват,

че цитрининът се среща често в зърнените култури заедно с охратоксин А в ендемични райони на България. С цел да се получат първи данни за експозицията на хората към цитринина от ендемичните села, през 1999 г. бе проведено обширно проучване, финансирано чрез проект на НАТО (Vrabcheva et al., 2000b, Vrabcheva et al., 2004). Подбрани са две села, в които се наблюдава висок риск от поява на БЕН сред населението – Горно Пещене и Бели Извор, разположени в Северозападна България (Врачанска област). В изследването са включени 7 души от Горно Пещене и 9 от Бели Извор. Всички участват на доброволни начала, избраните са здрави хора на между 20 и 30 години, с клинично нормална биохимия на кръвта, хематологични показатели и показатели от изследване на урината, както и отрицателни резултати за хепатит В. Никой от тях не страда от някакво бъбречно, чернодробно или метаболитно заболяване, а също така от сърдечно-съдово или гастроинтестинално смущение.

Доброволците са помолени да запазват аликвотна част от дневното си меню (закуска, обед и вечеря) в продължение на 4 седмици, а също така да записват всеки ден всички съставки, които се използват за приготвянето на всяко ястие за периода от един месец. Аликвотната част за всеки ден се смесва, хомогенизира и се претегля, след което се съхранява в хладилник. В края на седмицата всички проби, събрани за 7 дни, отново се смесват, хомогенизират и се съхраняват при -20°C . Така за всеки участник се получават по 4 проби (по една за всяка седмица). Пробите са анализирани за цитринин чрез ELISA метод в лаборатория на университета в Мюнхен. Те представляват много сложни аналитични матрици, но въпреки това бе достигнат $\text{LOD}=1 \text{ ng/g}$. Получените резултати показват, че цитринин при нива $>1 \text{ ng/g}$ се среща поне веднаж в пробите на 11 от всичко 16 участващи в проучването (Табл. 2).

Таблица 2. Цитринин в хомогенизирани седмични проби на доброволци от селата Бели Извор и Горно Пещене с висок риск за поява на БЕН (Vrabcheva et al., 2000b)

Номер на лицето	Концентрация на цитринин в ng/g			
	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4
<i>село Бели Извор</i>				
B 02	< 1	< 1	< 1	< 1
B 03	1.3	< 1	< 1	1.4
B 05	< 1	< 1	< 1	< 1
B 06	< 1	< 1	< 1	< 1
B 07 /живее с B 08/	4.0	5.3	2.8	3.1
B 08 /живее с B 07/	4.9	3.6	3.8	5.9
B 09	< 1	5.8	< 1	< 1
B 11	< 1	< 1	< 1	< 1
B 12	< 1	< 1	2.0	< 1
<i>село Горно Пещене</i>				
G 01	< 1	1.1	< 1	2.2
G 02	1.6	< 1	< 1	< 1
G 03	< 1	< 1	< 1	< 1
G 04	1.8	1.0	< 1	< 1
G 05	2.0	< 1	< 1	2.5
G 06	< 1	< 1	1.2	< 1
G 09	< 1	< 1	1.0	< 1

Нивата на цитринина надхвърлят 1 ng/g в 2 или повече седмични проби при 6 от участниците. Двама от участниците, които живеят в едно домакинство от село Бели Извор, имат високи нива на цитринин в диетата си през всичките 4 седмици, с концентрации от 2.8 до 5.9 ng/g. Седмичният прием на цитринин при тези двама доброволци бе изчислен на 9000 до 32 000 ng. Друг участник (B 09) има калкулиран седмичен прием от 40 000 ng цитринин през втората седмица, но през другите 3 седмици нивата на цитринина в седмичните проби не надхвърлят 1 ng/g. От опи-

санието на доброволците за състава на приготвената от тях храна могат да се проследят източниците на контаминиране: царевича, боб, пшеница, картофи, които са от личното стопанство на участниците. Тези резултати са в синхрон с предишните изследвания на Petkova-Vocharova et al. (1991) и Vrabcheva et al., (2000a), които показват високи стойности на цитринин в зърнени храни и фуражи от ендемични села.

Споменатите проучвания очертават значимостта на цитринина като евентуален синергист на охратоксин А в етиологията на Балканската ендемична нефропатия. Те могат да служат като основа за по-нататъшни интензивни изследвания в тази насока, които да дадат по-пълна информация за наличието на цитринин в зърнени храни, фуражи и в диетата на хора от ендемичните райони на България. Данните за количествата на цитринин в храната, непосредствено консумирана от населението, дават по-коректна представа за риска от този микотоксин в сравнение с данните за изходните продукти, от които се приготвя храната.

Според проф. Драга Тончева, ръководител на Катедра по медицинска генетика към МУ-София, в България намалява интересът към Балканската ендемична нефропатия, но не защото тя изчезва, а защото трудно се разпознава като отделна клинична единица. Обикновено БЕН минава под шапката на клинична бъбречна недостатъчност. Пациентите търсят лекарска помощ, когато вече е късно. Има признаци за намаляване честотата на заболяването, но за сметка на това се отбелязва увеличение на клиничните прояви на уроепителните тумори. Досега няма окончателно становище за причините, предизвикващи това изключително тежко бъбречно заболяване. Има единодушие, че няколко различни фактора играят роля в провокирането на патологичния процес. Безспорна е водещата роля на наследствеността.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съществува сериозен недостиг на информация за съдържанието на цитринин в храни и фуражи в България. Почестата на ходка на микотоксина във фуражите насочва към необходимостта от изследване на храни от животински произход (свинско месо и кръвен серум) за цитринин като възможен източник в експозицията на хората.

Има необходимост от сертифицирани референтни материали и определени критерии при анализа на цитринина в храни и фуражи. С оглед опазване на общественото здраве трябва да се разработят по-чувствителни и точни аналитични методи за определяне на цитринин, а също да се установят международни критерии за качествен контрол на продукти, замърсени с цитринин.

Необходими са добре обосновани и структурирани токсикологични изследвания при лабораторни животни за по-задълбочено разкриване на токсикологичния потенциал на цитринина и за характеризиране на взаимовръзката доза-отговор.

Недостатъчно е проучено прехвърлянето на цитринина от фуражите в животинските продукти, предназначени за консумация от хората.

Макар и ограничени като брой резултати, проучванията върху цитринина в България показват значимостта на определянето му при мониторинга за нефротоксични микотоксини.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akhmeteli M, *Epidemiology of endemic nephropathy*. In: Puhlev A., I. Dinev, B. Milev, D. Doichinov (eds), *Endemic Nephropathy (Proceedings of the Second International Symposium on Endemic Nephropathy, 9-12 November 1972, Sofia, Bulgarian Academy of Sciences*, p. 19-23).
2. Blanc P, Laussac J, Le Bars J, Le Bars P, Loret M, Pareilleux A, Prome D, Prome J, Santerre A and Goma G, *Characterization of monascidin A from Monascus as a citrinin*. *Int. J. Food Microbiol.*, 1995a, 27, 201-213.
3. Blanc P, Loret M and Goma G, *Production of citrinin by various species of Monascus*. *Bio-technol. Lett.*, 1995b, 17, 291-294.
4. Dietrich R, Schmid A and Märtlbauer E, *Citrinin in fruit juices*. *Mycotoxin Research*, 2001, 17, 156-159.
5. El Adlouni C, Tozlovanu M, Naman F, Faid M and Pfohl-Leszkowicz A, *Preliminary data on the presence of mycotoxins (ochratoxin A, citrinin and aflatoxin B1) in black table olives „Greek style“ of Moroccan origin*. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2006, 50, 507-512.

6. Heperkan D, Meric B, Sismanoglu G, Dalkılıç G and Güler F, *Mycobiota, mycotoxigenic fungi, and citrinin production in black olives. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2006, 571, 203-210.
7. Jarvis B, *Mould and mycotoxins in mouldy cheeses. Microbiologie - Aliments - Nutrition*, 1983, 1, 187-191.
8. Krogh P, *Mycotoxic porcine nephropathy: a possible model for Balkan endemic nephropathy. In: Puhlev A., I. Dinev, B. Milev, D. Doichinov (eds), Endemic Nephropathy (Proceedings of the Second International Symposium on Endemic Nephropathy, 9-12 November 1972, Sofia, Bulgarian Academy of Sciences, p. 266-270).*
9. Lee C, Lee C and Pan T, *A 90-d toxicity study of monascus-fermented products including high citrinin level. Journal of Food Science*, 2010, 75, T91-97.
10. Liu B, Wu T, Su M, Chung C and Yu F, *Evaluation of citrinin occurrence and cytotoxicity in Monascus fermentation products. Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2005, 53, 170-175.
11. Martins M, Gimeno A, Martins H and Bernardo F, *Co-occurrence of patulin and citrinin in Portuguese apples with rotten spots. Food Additives and Contaminants*, 2002, 19, 568-574.
12. Molinié A, Faucet V, Castegnaro P and Pfohl-Leszkowicz A, *Analysis of some breakfast cereals on the French market for their contents of ochratoxin A, citrinin and fumonisin B-1: development of a method for simultaneous extraction of ochratoxin A and citrinin. Food Chemistry*, 2005, 92, 391-400.
13. Petkova-Bocharova T, Castegnaro M, Michelon J and Maru V, *Ochratoxin A and other mycotoxins in cereals from an area of Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumours in Bulgaria. In: Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours. Eds Castegnaro M, Plestina R, Dirheimer G, Chernozemsky I and Bartsch H. IARC Scientific Publications*, 1991, 83-87.
14. Sabater V, Maas R and Fink G. J, *Mutagenicity of commercial Monascus fermentation products and the role of citrinin contamination. Mutat. Res.*, 1999, 444, 7-16.
15. Santos L, Marin S, Sanchis V and Ramos A, *Screening of mycotoxin multicontamination in medicinal and aromatic herbs sampled in Spain. Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2009, 89, 1802-1807.
16. Scott P, Van Walbeek W, Kennedy B and Anyeti D, *Mycotoxins (ochratoxin A, citrinin, and sterigmatocystin) and toxigenic fungi in grains and other agricultural products. Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1972, 20, 1103-1109.
17. Vrabcheva T, E. Usleber, R. Dietrich, E. Martlbauer, *Co-occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals from Bulgarian villages with a history of Balkan endemic nephropathy, "Journal of Agricultural and Food Chemistry", 2000a, vol. 48, N 6, 2483-2488.*
18. Vrabcheva T, E. Usleber, T. Petkova-Bocharova, I. Nikolov, I. Chernozemsky, R. Dietrich, E. Martlbauer, *Citrinin in the diet of young and healthy persons living in Balkan endemic nephropathy areas, 22. Mycotoxin Workshop, Bonn, Germany, "Mycotoxin Research", 2000b, vol. 16A, N 2, 150-153.*
19. Vrabcheva T, Т. Петкова-Бочарова, И. Николов, И. Черноземски, S. Dragacci, F. Grosso, M. Castegnaro, E. Usleber, R. Dietrich, E. Martlbauer, *Съдържание на микотоксини (охратоксин А и цитринин) в храната на млади и здрави хора от села с Балканска ендемична нефропатия, „Съвременна медицина“, 2004, N 1, 23-29.*

Източник за илюстрациите: <https://www.bing.com/images/> и Wikipedia

РЕЗЮМЕ

Стеригматоцистинът (STC) е генотоксично и канцерогенно съединение, което засяга няколко вида стопански култури и няколко вида опитни животни. Химичните структури на стеригматоцистина и афлатоксин В1 са сходни. Биосинтетичният път на стеригматоцистина се пресича с този на афлатоксините и той се явява предшественик на афлатоксин В1 в случаите, когато зърнените култури и/или храната са замърсени с гъбички, способни да продуцират афлатоксини. Международната агенция за изследване на рака класифицира стеригматоцистин в група 2В. Острата орална токсичност на STC е относително ниска, а черният дроб и бъбреците са целевите органи. STC е мутагенен както в бактериални, така и в клетки на бозайници след метаболитно активиране и образува ДНК адукти. STC е хепатотоксичен за домашни птици и свине и нефротоксичен за домашни птици и токсичен за няколко вида риби. Съществуват три групи аналитични методи за определяне на стеригматоцистин в храните: хроматографски, ELISA методи и химически сензори. В материала се обобщават различни аспекти, свързани със стеригматоцистина, като неговия биосинтез, токсикологични изследвания и аналитични методи за неговото определяне.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: стеригматоцистин (STC), разпространение, токсикология



Фиг. 8.
Култура на
Aspergillus versicolor

Стеригматоцистин (STC) за първи път е изолиран през 1957 г. от мицелна маса на гъбичката *Aspergillus versicolor*. Той е поликетиден микотоксин, който се продуцира от няколко вида микроскопични гъби, включващи *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *A. versicolor* и *A. nidulans*, от които *A. versicolor* е най-често срещаният източник (фиг. 8 и фиг. 9).

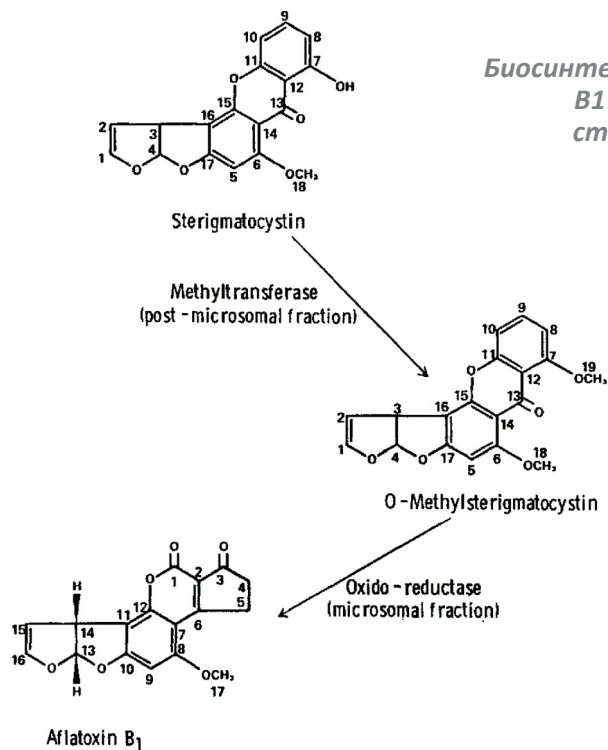


Фиг. 9. *Aspergillus versicolor*

A. versicolor може да расте върху субстрати с ниска водна активност (a_w между 0.75 и 0.95) и в температурен обхват между 4 и 40°C, с оптимум за токсинопродукция между 23 и 29°C (Betina, 1989).

Установено е, че зърнените култури (пшеница, царевица, ечемик, соя и др.) и продуктите на зърнена основа съдържат STC поради гъбично заразяване на етапа след прибиране на реколтата (съхранение, транспорт и преработка). STC е открит случайно и в други продукти от растителен произход, като зелено кафе на зърна, подправки и бира. Също така в сиренето се наблюдава растеж на гъбички *A. versicolor* и производство на STC.

STC споделя своя биосинтетичен път с афлатоксините (Sweeney и Dobson, 1999). Той е биогенен предшественик на афлатоксин В1 (фиг. 10). Поради структурни прилики, афлатоксините и STC имат едни и същи токсични ефекти, включително генотоксичност, мутагенност, тератогенност и канцерогенност (Miller и Trenholm, 1994), но е 100 пъти по-слаб канцероген в сравнение с афлатоксин В1. За разлика от афлатоксините, научната информация за разпространението и токсичността на STC е твърде ограничена.

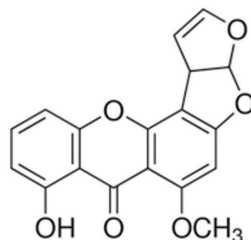


Фиг. 10.
Биосинтез на афлатоксин
В₁ с предшественик
стеригматоцистин

ХИМИЧЕСКА СТРУКТУРА И МЕТОДИ ЗА АНАЛИЗ

STC се състои от ксантоново ядро, прикрепено към бифуранова структура (фиг. 11). Той е разтворим в ацетон, бензен, етил ацетат и хлороформ, лошо разтворим в етанол, метанол и диетилов етер и неразтворим в петролен етер и вода.

Фиг. 11. Химическа структура на
стеригматоцистин



Разпределението на микотоксините в повечето селскостопански продукти може да бъде много хетерогенно, ако гъбичната инвазия се е случила след прибиране на реколтата по време на съхранението, т.нар. „горещи точки“. Следователно взимането на проби е най-големият източник на вариабилност, свързана с процедурите на микотоксиновия анализ, и най-важната стъпка за получаване на надеждни резултати (Körpen и съавт., 2010).

Методите за екстракция на STC от храни и фуражи се базират основно на смес от ацетонитрил и воден разтвор на калиев хлорид, но също могат да се използват хлороформ и етилацетат. За обезмасляване на пробите се прилага n-хексан. Имуноафинитивни колонии не са налични за пречистване на STC. Определянето на STC в екстракти от храни и фуражи се извършва с имунохимични или хроматографски техники.

Малък брой ELISA методи са описани за определяне на STC, използвайки поликлонални или моноклонални антитела. От хроматографските техники се използват TLC, GC, HPLC и LC-MS/MS. С прилагането на последния метод се постига най-ниският LOD. STC е включен в няколко метода с мултимикотоксинова течна хроматография – мас спектрометрия (LC-MS), прилагани за екстракти от плесенянали проби храна, шам фъстък, сладки чушки, хранителни добавки, бира и зърнени храни.

СЪДЪРЖАНИЕ НА STC В ХРАНИ И ФУРАЖИ

Независимо че STC-продуциращи гъбички са широко разпространени по света, няма много съобщения относно съдържанието на този микотоксин в храни и фуражи. Най-често той се открива в зърнени култури по време на тяхното съхранение и в сирене.

■ **В зърнени култури.** В Англия при използване на HPLC Scudamore и Hetmanski (1995) откриват STC в 17% от проби лошо съхранявани зърнени култури (пшеница, ечемик и овес). В друго проучване STC не е бил открит в нито една от 122 проби зърнени култури (MAFF, 1998). Отрицателни резултати за STC са получе-

ни и в изследване на английската Агенция за хранителни стандарти (FSA, 2002) при анализиране на 100 проби ориз.

Versilovskis и съавт. (2008), използвайки LC-MS/MS, откриват STC в 14% от пробите латвийски зърнени през 2006 г. и в 35% от пробите през 2007 г. Най-високите концентрации са били в пшеницата и ечемика, а най-ниските – в овеса и ръжта. При прилагане на LC-MS/MS метод, разработен от Monbaliu и съавт. (2010), не е установен STC в нито една от 78 проби пшеница и царевица. В Канада Scott и съавт. (1972) анализират 27 проби зърнени култури, във връзка с белодробни проблеми при фермери, и откриват само една положителна за STC проба. Това е първото публикувано съобщение за съдържание на STC в селскостопански продукт. Stoloff (1976) съобщава за анализиране на 457 проби зърнени култури в САЩ за двегодишен период, в които не е бил открит STC.

В Бразилия при използването на TLC в нито една от 130 проби царевица не е установен STC. Пробите са били събрани в регион, характеризиращ се с влажен тропически климат (Pozzi и съавт., 1995). Японски учени изследват кафяв ориз за съдържание на STC и го откриват в две проби едновременно с охратоксин А и цитринин (Sugimoto и съавт., 1977).

■ **В сирене.** Сиренето е податлив продукт към растежа на плесените (фиг. 12). *A. versicolor*, който основно продуцира STC, се открива често върху твърдите сирена, които се инфектират с този вид по време на производството или зреенето. В Европа първото изследване върху съдържанието на STC в сирене е направено във Франция, където Lafont и съавт. (1979) анализират 235 проби сирене. Микотоксинът е бил открит в 3 проби твърди сирена във външния 2 см слой. Токсинът не е бил доказан във вътрешната част на позитивните проби. STC е бил открит също във външния слой (1–2 см) на плесеняло сирене в Холандия (Northolt и van Egmond, 1982).



Фиг. 12.
Стеригматоцистин в сирене

Van Egmond и съавт. (1982) установяват, че съдържанието на STC в различните слоеве бързо намалява отвън към вътрешните слоеве. По-голямата част от мицела на *A. versicolor* и STC присъства в слоевете на кората на дълбочина, не по-голяма от 6 mm. Малки количества STC могат да бъдат намерени в годни за консумация части на изследваните сирена Gouda. Не е ясно дали STC, намерен във вътрешните слоеве, е образуван в самия слой, или е мигрирал отвън във вътрешните части. STC е стабилен в продължение на три месеца при различни температури. Въпреки това ниските температури между 5 и 7°C би трябвало да предотвратят както растежа на *A. versicolor*, така и продукцията на токсина по време на узряването и съхранението. Поради това се препоръчва узряването на сиренето да става при по-ниски температури, за да се избегне замърсяването със STC, тъй като при тях плесените, които е вероятно да се развият, ще бъдат *Penicillium* видове, които не произвеждат STC.

STC е открит в сирене Ras в Египет, инокулирано с *A. versicolor*, като токсинът се установява след 45 дни узряване и достига максимум след 90 дни (Abd Alla и съавт., 1996). В Чехия от 66 изследвани проби твърди сирена 3 проби са били положителни за STC (Bartos и Matyas, 1982).

Факторите, които стимулират образуването на STC от *A. versicolor* в сиренето, включват лактоза, глицерол, съдържание на мазнини, висока влажност по време на узряване (> 86%) и температура, въпреки че има и други стимулиращи фактори като неорганични фосфати и компоненти на цикъла на лимонената киселина, като сукцинати, фумарати, малати, цитрати, а-кетоглутарати и ацетати.

■ **В ядки.** Schroeder и Hein (1977) за първи път съобщават за появата на STC в пекани. Те анализират 40 ядки пекан с TLC метод и откриват само една положителна проба. Замърсената проба е била закупена от търговски обект.

В изследване на Jiménez и съавт. (1991) са анализирани 168 проби от печени ядки, закупени от испански пазар на дребно, включително бадеми, фъстъци, лешници, шамфъстък и слънчогледови семки. Първите три вида ядки са били обелени, докато

шамфъстъкът и слънчогледовите семена са били с обвивката. Анализът е направен чрез TLC. STC не е открит в нито една от пробите.

Отрицателни резултати за STC са отчетени от анализа на 40 проби фъстъци (El-Maghraby и El-Maraghy, 1987), на 20 проби от лешници и 20 проби орехи от Египет (Abdel-Hafez и Sabre, 1993) и общо 30 проби от шест вида ядки за консумация от човека (бадем, кашу, кестен, лешник, шамфъстък и орех) от Саудитска Арабия (Abdel-Gawad and Zohri, 1993).

■ **В други храни.** STC не се открива или се открива в единични проби зелено кафе, пресни плодове, консервирани плодове, плодови сокове, пресни зеленчуци, бира и подправки.

Обработката на храните може да доведе до намаляване на концентрацията на STC, като степента зависи от вида на храната и условията за обработка.

ТОКСИЧНОСТ И ОЦЕНКА НА РИСКА

Острата орална токсичност на STC при експериментални животни е относително ниска (диапазон 120–166 mg/kg телесно тегло). Черният дроб и бъбреците са прицелните органи на острата токсичност. Наблюдава се хиалинова дегенерация в бъбреците и некроза и кръвоизливи в черния дроб и бъбреците. След вдишване (интратрахеално въвеждане) на STC се наблюдава неспецифичен, но тежък възпалителен отговор на белодробната тъкан.

Резултатите от *in vivo* и *in vitro* проучвания предполагат, че STC може да има имуномодулираща активност. Не могат обаче да се направят категорични заключения, тъй като данните *in vivo* са трудни за тълкуване като специфични имунотоксични ефекти. Освен това значението на данните *in vitro* е трудно да се интерпретира, тъй като експериментите при животни са проведени с доста високи концентрации на STC.

STC е мутагенен както в бактериални, така и в клетки на бозайници след метаболитно активиране. Той предизвиква хромозомни увреждания както *in vitro* при метаболитно активиране, така и *in vivo* при опитни животни. Различни проучвания целят

да сравнят генотоксичността на STC и афлатоксин В1. Обаче несигурността относно тяхната действителна концентрация в тестовата система, ефективността на метаболитните пътища за активиране/детоксикация и скоростта на възстановяване на индуцираните лезии не позволяват пряко сравнение на относителната мутагенна сила на тези микотоксини.

НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ ХОРА

Различни проучвания, проведени по-специално в Китай и други азиатски страни, предполагат корелация между експозицията на STC и разпространението на рак на стомаха и черния дроб. Например Lou и съавт. (1995) описват, че както степента на замърсяване, така и съдържанието на STC в зърнените култури са значително по-високи в районите с висока честота на рак на стомаха, отколкото в зоните с ниска честота в Китай. Подобни изследвания са докладвани в проучване, което измерва концентрацията на STC и STC адукти в биологичен материал на пациенти с рак на черния дроб и стомаха, диагностицирани в Ракова болница в Пекин, Китай, и при здрави доброволци (Tian и съавт., 1995). STC е открит в кръвта на 4 от 13 пациенти и в 1 от 14 здрави лица. В урината концентрациите на STC са под LOD във всички тествани проби. STC – ДНК адукти са открити в 14 от 28 тъкани на тумори, събрани от 12 пациенти. В по-нова статия се съобщава за проучване с 166 пациенти, разпределени в 3 групи, включително контролни (55 пациенти), пациенти с описана чернодробна цироза (58 души) и пациенти с рак на черния дроб (HCC) (53 души) (Hutanasu и съавт., 2011). При всички пациенти концентрацията на STC в кръвния серум (измерена чрез HPLC) се определя заедно с маркери на чернодробната функция. STC е открит в 26,2% от всички проби със статистически значимо по-високо разпространение при пациенти с чернодробна цироза и рак на черния дроб. Концентрацията на STC варира между 0,01 и 0,005 ng / mL в кръвта при контролните субекти и достига стойности до 2,02 ng / mL в кръвта и 9,39 ng / mL в урината при пациенти с HCC. Освен това е установена силна корелация между наличието на алфа-фетопротеин (туморен маркер) и STC при пациенти с рак на черния дроб.

Авторите предполагат, че тези открития могат да покажат ролята на STC в патогенезата на рака на черния дроб.

Тъй като образуването на тумори се случва в известна латентност след излагане на вещество, което е генотоксично и канцерогенно, а съвместната експозиция на други канцерогени не може да бъде изключено, гореспоменатите данни не предоставят убедителни доказателства, че описаните рак на черния дроб и стомаха наистина са били индуцирани от експозиция чрез диетата на STC.

Тези оскъдни данни предоставят доказателства за скорошна експозиция на STC в съответния регион и могат да подкрепят използването на концентрации на STC и адукти на ДНК в кръвта като биомаркери на скорошна експозиция, но не могат да информират за риска от STC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стеригматоцистинът (STC) е поликетиден микотоксин, който се продуцира от повече от 50 вида микроскопични гъбички, включително *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *A. versicolor* и *A. nidulans*, от които *A. versicolor* е най-честият източник. STC споделя своя биосинтетичен път с афлатоксините. *A. nidulans* и *A. versicolor* не са в състояние да трансформират STC в О-метилстеригматоцистин, прекия предшественик на афлатоксин В1 и G1. Следователно субстратите, колонизирани от тези гъби, могат да съдържат големи количества STC, докато субстратите, нападени от *A. flavus* и *A. parasiticus*, съдържат само ниски количества STC, тъй като повечето се превръщат в афлатоксини. Зърната и продуктите на зърнена основа могат да съдържат STC поради заразяване с гъбички на етапа след прибиране на реколтата.

STC се среща в зърнени култури, зелено кафе на зърна, подправки, ядки и бира. Замърсяването на сиренето се проявява особено на повърхността след гъбично контаминиране по време на узряването и съхранението.

Острата орална токсичност на STC е относително ниска. Черният дроб и бъбреците са прицелните органи на острата токсич-

ност. Има индикации за връзка между експозицията на STC и разпространението на рака на стомаха в Азия, но засега тези данни са неубедителни.

Трябва да се съберат повече данни за разпространението на STC в храни и фуражи, за да се позволи оценка на експозицията чрез диетата.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Abd Alla EA, Metwally MM, Mehriz AM and Abu Sree YH, *Sterigmatocystin: incidence, fate and production by Aspergillus versicolor in Ras cheese, Nahrung*, 1996, 40, 310-313.
2. Abdel-Gawad KM, Zohri AA, *Fungal flora and mycotoxins of six kinds of nut seeds for human consumption in Saudi Arabia, Mycopathologia*, 1993, 124, 55-64.
3. Abdel-Hafez AI, Saber SM, *Mycoflora and mycotoxin of hazelnut (Corylus avellana L.) and walnut (Juglans regia L.) seeds in Egypt, Zentralblatt fur Mikrobiologie*, 1993, 148, 137-147.
4. Bartos J, Matyas Z, *Study of cheeses for the presence of sterigmatocystin, Veterinarni Medicina (Praha)*, 1982, 27, 747-752.
5. Betina V, *Mycotoxins: Chemical, Biological and Environmental Aspects, Bioactive Molecules*, Vol. 9, Elsevier Science, 1989, 437 pp.
6. El-Maghraby OM, El-Maraghy SS, *Mycoflora and mycotoxins of peanut (Arachis hypogaea L.) seeds in Egypt. 1-Sugar fungi and natural occurrence of mycotoxins, Mycopathologia*, 1987, 98, 165-170.
7. FSA (Food Standards Agency, UK), *Survey of retail rice for a range of mycotoxins. Food Surveillance Information Sheet no. 22/02, 2002, Available from <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/22rice.pdf>*.
8. Hutanasu C, Sfarti C, Trifan A, Cojocariu C., Singeap AM, Spac A, Stanciu C, *High levels of sterigmatocystin in patients with chronic liver diseases, Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 2011, 115, 33-37.
9. Jiménez M, Mateo R, Queral A, Huerta T, Hernandez E, *Mycotoxins and mycotoxigenic moulds in nuts and sunflower seeds for human consumption, Mycopathologia*, 1991, 115, 121-127.
10. Köppen R, Koch M, Siegel D, Merkel S, Maul R, Nehls I, *Determination of mycotoxins in foods: current state of analytical methods and limitations. Applied Microbiology and Biotechnology*, 2010, 86, 1595-1612.
11. Lafont P, Siriwardana MG and Lafont J, *Contamination of cheeses by mycotoxins, Médecine et Nutrition*, 1979, 15, 257-262.
12. Lou JL, Tian HJ, Meng ZH, Gou ZQ, *Detection of sterigmatocystin in food/feed samples from area with various liver/stomach cancer incidences by enzyme-linked immune-absorbent assay (in Chinese). Wei Sheng Yan Jiu/Journal of Hygiene Research*, 1995, 2, 28-31.
13. MAFF (Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, UK), *Survey of sterigmatocystin in cheese, cereals and maize-based retail products, Food Surveillance Information Sheet no. 162, 1998*.

14. Miller JD, Trenholm L, *Mycotoxins in Grain: Compounds Other Than Aflatoxin*, 1994, Eagan Press, 552 pp.
15. Monbaliu S, Van Poucke C, Detavernier C, Dumoulin F, Van De Velde M, Schoeters E, Van Dyck S, Averkieva O, Van Peteghem C and De Saeger S, Occurrence of mycotoxins in feed as analyzed by a multi-mycotoxin LC-MS/MS method, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010, 58, 66-71.
16. Northolt M, van Egmond H, Contamination of ripening cheese with *Aspergillus versicolor* and sterigmatocystin, *Proceedings of the 4th Meeting on Mycotoxins in Animal Disease*, 1-3 April 1981, ADAS, Weybridge, UK, 1982, 90-92.
17. Pozzi CR, Correa B, Gambale W, Paula CR, Chacon-Reche NO and Meirelles MC, Postharvest and stored corn in Brazil: mycoflora interaction, abiotic factors and mycotoxin occurrence, *Food Additives and Contaminants*, 1995, 12, 313-319.
18. Schroeder HW, Hein HJ, Natural occurrence of sterigmatocystin in in-shell pecans, *Canadian Journal of Microbiology*, 1977, 23, 639-641.
19. Scott PM, Van Walbeek W, Kennedy B and Anyeti D, Mycotoxins (ochratoxin A, citrinin, and sterigmatocystin) and toxigenic fungi in grains and other agricultural products, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1972, 20, 1103-1109.
20. Scudamore KA, Hetmanski MT, Natural occurrence of mycotoxins and mycotoxigenic fungi in cereals in the United Kingdom. *Food Additives and Contaminants*, 1995, 12, 377-382.
21. Stoloff L, Report on mycotoxins, *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 1976, 59, 317-323.
22. Sugimoto T, Minamisawa M, Takano K, Sasamura Y and Tsuruta O, Detection of ochratoxin A, citrinin and sterigmatocystin from stored rice by natural occurrence of *Penicillium viridicatum* and *Aspergillus versicolor*, *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 1977, 18, 176-181.
23. Sweeney MJ, Dobson ADW, *Molecular biology of mycotoxin biosynthesis*. *Fems Microbiology Letters*, 1999, 175, 149-163.
24. Tian H, Lou J, Du C, Determination of sterigmatocystin in cancerous tissues, blood and urine in patients with liver and stomach cancer, *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 1995, 29, 276-278.
25. Van Egmond H, Paulsch W and Northolt M, Distribution and stability of sterigmatocystin in hard cheese, *Proceedings of the 4th Meeting on Mycotoxins in Animal Disease*, Weybridge, UK, 1-3 April 1981, 87-89.
26. Versilovskis A, Bartkevics V, Mikelsone V, Sterigmatocystin presence in typical Latvian grains. *Food Chemistry*, 2008, 109, 243-248.

Източник за илюстрациите: <https://www.bing.com/images/> и Wikipedia

автор: доц. д-р Тери Врабчева, дм
редактор: Мая Люцканова
гр.дизайн: Боряна Мекушина



Издава:
Национален център
по обществено здраве и анализи

София, 2021

ISBN 978-954-8404-61-7