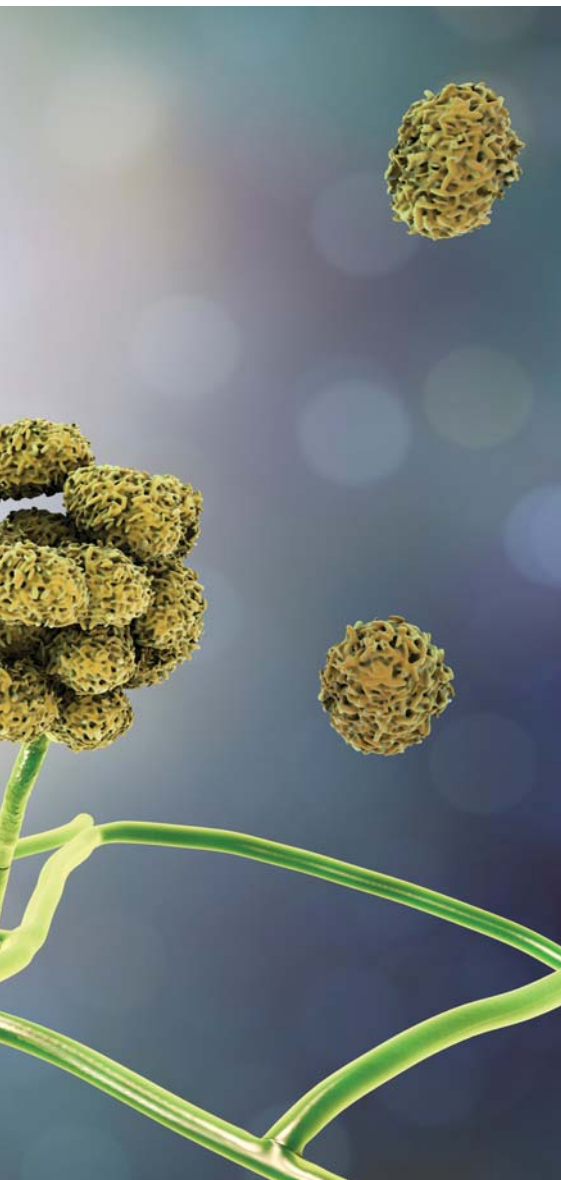




MIKOTOKSYKOZA OCHRATOKSYNOWA ZAGROŻENIEM DLA ZDROWIA ZWIERZĄT I CZŁOWIEKA

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie



SHUTTERSTOCK

Ochratoxin mycotoxicosis is a threat to animal and human health

Mycotoxin contamination affects approximately 25 % of the global food supply, with Ochratoxin A (OTA) being a prevalent contaminant produced by Aspergillus and Penicillium species. Primarily resulting from poor agricultural and storage practices, OTA exposure causes severe nephrotoxic, carcinogenic, and immunotoxic effects. In livestock, it impairs growth and damages internal organs, while in humans, it is linked to chronic renal diseases such as Balkan endemic nephropathy. This review examines the clinical and pathological impacts of ochratoxicosis across various species and evaluates recent physical, chemical, and biological detoxification strategies.

Keywords: ochratoxin, OTA, mycotoxigenic fungi, BEN, CIN, detoxification.

żenia produktów przez mikotoksyny, inicjuje badania nad opracowaniem bardziej czułych i niezawodnych technik diagnostycznych, nowych metod dekontaminacji toksyn i sposobów terapii mikotoksykoz (1, 2). Do mikotoksykoz istotnych ekonomicznie i toksykologicznie w skali Europy i Polski należy m.in. mikotoksykoza ochratoksynowa.

Jest ona spowodowana przez ochratoksynę A (OTA), która wraz z pochodnymi związkami (ochratoksyna B, C, α) jest drugorzędowym metabolitem grzybów pleśniowych z rodzaju *Aspergillus* i *Penicillium*, szczególnie *Aspergillus ochraceus*, *A. carbonarius*, *A. niger* i *Penicillium verrucosum* (3). *P. verrucosum* jest najważniejszym źródłem skażenia OTA magazynowanej żywności w krajach strefy umiarkowanej, podczas gdy *Aspergillus* spp. dominuje w klimacie ciepłym. Największym zagrożeniem jest porażenie przez zarodniki tych grzybów ziarna kukurydzy, pszenicy, jęczmienia i żyta w okresie przedźniwnym i późniwnym, ale mikotoksyna jest wytwarzana również w czasie magazynowania ziarna.

Etiologia

Ochratoksyna A jest peptydem aminokwasu α -fenyloalaniny, połączonym wiązaniem peptydowym poprzez grupę aminową z pochodną kumaryny. W odróżnieniu od ochratoksyny B w swojej cząsteczce zawiera atom chloru. Cechuje się wysoką termostabilnością w produktach spożywczych.

W środowisku suchym, w 150°C po 1 godz., ulega degradacji 30 %, w temperaturze powyżej 180°C ulega degradacji w ilości 70-90 % (4). Może występować we wszystkich ogniwach łańcucha pokarmowego (5). Działa silnie toksycznie na świnię, drób, konie, psy, młode przeżuwacze (6). Skutki oddziaływania OTA na organizm człowieka związane są z postępującą chorobą nerek, w której występuje zwłóknienie komórek oraz zanik kanalików nerkowych (7). Dla *A. ochraceus* optymalna temp. wzrostu wynosi 24-31°C, aktywność wody (a_w) 0,95-0,99, najczęściej mikotoksyny są produkowane w niewłaściwie przechowywanych ziarnach zbóż, mące, otrębach, ziarnach kawy, orzechach, przyprawach, rybach solonych i wędzonych, suszonych owocach, ciecierzycy, rzepaku. Dla *A. carbonarius* optymalna temperatura wzrostu wynosi 32-25°C, a_w 0,82. OTA występuje najczęściej w winogronach i produktach z winogron, winach i suszonych owocach winorośli. Optymalna temp. wzrostu *A. niger* wynosi 35-37°C, a_w wynosi 0,77. Grzyb poraża orzechy, jabłka, gruszki, brzoskwinie, owoce cytrusowe, winogrona, figi, truskawki, mango, pomidory, melony, cebulę, czosnek. *P. verrucosum* rośnie optymalnie w 20°C, a_w wynosi 0,80, poraża zboża, sery i produkty spożywcze zwierzęcego pochodzenia (8).

OTA jest metabolizowana częściowo w śluzówce jelit, a po wchłonięciu do krwi w nerkach i wątrobie na drodze hydrolizy, utleniania, otwarcia pierścienia laktonowego i koniugacji. Pod wpływem działania enzymów organizmu w środowisku zasadowym, a także enzymów produkowanych przez mikrobiom, powstaje główny metabolit OT α przez rozszczepienie wiązania peptydowego w OTA. Jest on pozbawiony działania toksycznego. Natomiast powstający w organizmie gryzoni metabolit OP-OTA o otwartym pierścieniu laktonowym jest silnie toksyczny. Na drodze oksydacji powstają cechujące się małą toksycznością metabolity (4R)-4-OH-OTA w organizmie gryzoni, zaś izomer 4S w organizmie świni, 10-OH-OTA tylko u królików. Efektem utraty chloru przez OTA jest Ochratoksyna B (OTB) o niskiej genotoksyczności, która ulega dalszym przemianom w 4-OH-OTB i ochratoksynę β (OT β). W drugiej fazie detoksykacji powstają konjugaty OTA heksoza/pentoza-OTA, OTA z glutationem, OTA-chinina/hydrochinon (OTQ/OTHQ) które są szybko eliminowane z organizmu (5, 9, 10).

Patogeneza

OTA jest wchłaniana w żołądku i jelicie czczym, we krwi łączy się z albuminą, okres biologicznego półtrwania połącze-

W antropocenie, w którym żyjemy, zostały zniesione granice dzielące wcześniej kulę ziemską na niezależne strefy ekologiczne, dzięki czemu organizmy całego świata mieszają się bez względu na odległość i położenie geograficzne. Możliwość transferu patogenów i toksyn oraz produktów spożywczych i pasz przeznaczonych dla zwierząt stały się praktycznie nieograniczone. W tej sytuacji zagrożenie mikotoksynami zdrowia ludzi i zwierząt, a także straty ekonomiczne związane z obniżeniem jakości zdrowotnej produktów spożywczych stale rosną. Dochodzi do strat w pogłowiu zwierząt, trudnościach w ich chowie i hodowli. Z tych względów mikotoksykozy stały się problemem ogólnoswiatowym, w którym zwraca się szczególną uwagę na stałą ocenę jakości żywności pochodzenia roślinnego i zwierzęcego pod kątem obecności w niej toksycznych metabolitów grzybowych, określa dopuszczalne normy ska-

nia OTA-albumina utrzymuje się przez kilka dni do miesiąca (11). Doustna dostępność biologiczna OTA u człowieka wynosi 93 % (11). Stężenie OTA w plazmie waha się w zależności od pobranej z karmy toksyny od kilku set pmol/l do kilku nmol/l, na terenach endemicznego występowania mikotoksykozy może przekroczyć u człowieka 100 nmol/l (12, 13). Głównym narządem docelowym OTA są nerki i wątroba, w mniejszym zakresie mięśnie szkieletowe, tkanka tłuszczowa i mózg (14). W nerkach toksyna gromadzi się w największej ilości w nabłonku kanalików nerkowych (15). OTA jest wydalana głównie z moczem oraz w mniejszych ilościach z kałem. Przechodzi do mleka, a do jaj przechodzi w ostrej toksykozie (16). OTA działa nefrotoksycznie, kancerogennie, teratogennie, hepatotoksycznie, neurotoksycznie i immunotoksycznie (17), jest przyczyną tunezyjskiej nefropatii, w Chinach wrzodów żołądka i przełyku (18). Hamuje syntezę białek, zaburza metabolizm węglowodanów, indukuje stres oksydacyjny, stymuluje peroksydację kwasów tłuszczowych (19), tworzy addukty z DNA, wywołuje apoptozę i martwicę komórek (6), hamuje aktywność syntetazy t-RNA i hydrolazy alaniny oraz produkcję energii zaburzając szlak ATP (20). Zaburzając transport fosforanów oraz elektronów, zakłóca proces syntezy ATP w mitochondriach, dodatkowo hamuje cykle komórkowe (21).

Ochratoksykoza trzody chlewnej

Świnia jest zwierzęciem gospodarskim najbardziej wrażliwym na działanie OTA (22). Mikotoksyna akumuluje się w najwyższym stężeniu we krwi, następnie w nerkach i wątrobie, w niższych stężeniach w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej (23, 24). OTA działa silnie nefrotoksycznie, hepatotoksycznie i immunosupresyjnie. Śmierć wywołuje dawka 1 mg/kg masy ciała stosowana przez 5-6 dni. Skarmianie świń przez okres miesiąca paszą zawierającą 1 ppm mikotoksyny powoduje wystąpienie klinicznych objawów zatrucia w formie zwiększonego pragnienia, wielomoczu i zahamowania wzrostu. Przy dawce 200 ppm rozwijają się zmiany w nerkach. Następstwem zatrucia, niezależnie od wieku, jest nefropatia świń, którą cechuje utrata łaknienia, zahamowanie wzrostu, słabszy przyrost masy ciała. W nefropatii występuje częste oddawanie moczu i zwiększone pragnienie. Działanie immunosupresyjnie przejawia się zwiększeniem podatności na infekcje bakteryjne i wirusowe (25). U prosiąt i warchlaków ponadto występuje obrzęk

ciała i uogólniona sztywność kończyn. Prosięta mogą rodzić się z odsłoniętym mózgiem, wodogłowie, ze zmianami w kośćcu i oczach. W ostrym zatruciu jest wysoka śmiertelność.

Podczas sekcji stwierdza się błądź nerka oraz ich kruchą konsystencję, część korowa nerek ulega zwłóknieniu. (26). Występują nadżerki i ubytki w błonie śluzowej jamy ustnej i owrzodzenie żołądka, stłuszczenie i zmiany nekrotyczne w wątrobie. Badaniem histopatologicznym stwierdza się martwicę odcinka przedniego kanalików i zanik kłębuszków nerkowych (27).

Ochratoksykoza przeżuwaczy

Przeżuwacze są mniej podatne na intoksykację OTA, ponieważ pod wpływem mikrobiomu żwacza OTA ulega biodegradacji do nietoksycznego metabolitu ochratoksyny α (OT α) i fenylalaniny (28). Enzymatyczny rozkład OTA polega na hydrolizie wiązania amidowego ochratoksyny α z 7-karboksygrupą L- β -fenylalaniny w cząsteczce OTA. Okres biologicznego półtrwania OTA wynosi 0,6-0,8 godz. (29). OT- α jest eliminowany z organizmu w 9 % z kałem i 61 % z moczem (30). Ilość biodegradowanej mikotoksyny przez mikrobiom jelit i trawieńca zależy od ilości skrobi i włókna w paszy i przebiega szybciej przy dużej ilości skrobi. Organizm krowy może degradować od 33 do 72 mg OTA/dzień, organizm owcy od 3 do 7 mg OTA/dzień. Przy wyższych stężeniach OTA występują objawy zatrucia. OTA hamuje wzrost Gram-dodatnich bakterii mikrobiomu w pH 7 lub >7.

Po jednorazowej dawce OTA wynoszącej 13,3 mg/kg masy ciała występuje u bydła utrata łaknienia, biegunka, trudności z wstawaniem i spadek mleczności, produkcja mleka powraca do normy 4 dnia. Po 5-dniowym stosowaniu dawki OTA wynoszącej 0,2 mg/kg, 0,75 mg/kg, 1,66 mg/kg nie występują objawy zatrucia. Intoksykacja występuje po dawce 11 mg OTA/kg masy ciała lub 25 mg OTA/kg masy ciała (31) i przebiega wśród objawów utraty apetytu, biegunki, zaleganiu, spadku mleczności. U jałówek występuje brak łaknienia i biegunka, natomiast u cieląt z niefunkcyjnym żwaczem dawka 0,1 mg/kg masy ciała i 0,5 mg/kg masy ciała wywołuje wielomocz, posmutnienie, obniżenie przyrostów masy ciała, krótko po dawce 4,0 mg/kg masy ciała występują trudności oddechowe, silna biegunka i skrajne wyczerpanie prowadzące w ciągu 24 godzin do zgonu. OTA nie przekracza bariery łożyskowej przy stężeniu mikotok-

syny w karmie 0,38 mg OTA/kg. Mikotoksyna występuje w mleku (32). Zmiany sekcyjne u przeżuwaczy przy wysokich dawkach OTA są identyczne jak u trzody chlewnej. U cieląt dodatkowo występują w epikardium wybroczyny.

Mikotoksykoza ochratoksynowa u psów

Psy są bardzo wrażliwe na OTA. Jednorazowa śmiertelna dawka mikotoksyny wynosi dla młodego psa rasy beagle 7,8 mg/kg masy ciała. Taki sam efekt uzyskuje się po dziennej dawce 0,2-3,0 mg OTA/kg masy ciała (33). Zatrucie cechuje osowienie, utrata łaknienia, pragnienie, wymioty, zapalenie migdałków podniebiennych, wielomocz i bolesne parcie na mocz, krwawa biegunka, gorączka, odwodnienie, spadek masy ciała i krańcowe wyczerpanie. Charakterystyczne objawy zatrucia wiążą się z uszkodzeniem nerek. Ciężar właściwy moczu wynosi poniżej 1,004, w moczu występują wałeczki ziarniste i martwiczy nabłonek nerek. Wzrasta w moczu poziom białka, glukozy, dehydrogenazy mleczanowej, dehydrogenazy izocytrynowej, aminopeptydazy leucyny, transaminazy glutaminowo-pirogronowej, transaminazy glutaminowo-szczawiooctowej i fosfatazy zasadowej. Poziom tych enzymów w surowicy jest w normie (34). Zmiany pośmiertne polegają na zwyrodnieniu komórek nabłonka odcinka bliższego kanalików nerkowych, krwotocznym zapaleniu jelita ślepego, okrężnicy i prostnicy. Martwicę ulega tkanka limfatyczna migdałków podniebiennych, śledziony, grasicy, obwodowych węzłów chłonnych (35, 36).

Ochratoksykoza koni

Źródłem OTA dla koni jest zanieczyszczone mikotoksyną siano, trawa, ziarno, pelletowana karma. Ilość ochratoksyn w paszy waha się od 3,66 ppm do 38,4 ppm, OTA wynosi od 0,033 ppm (37) do 0,1 ppm (38). OTA przekracza barierę łożyskową, w surowicy 50 % nowonarodzonych źrebąt stwierdzono OTA w stężeniach 69,5-252,6 pg/ml (39). OTA u koni uszkadza nerki, wątrobę i działa immunosupresyjnie. Objawy zatrucia są słabo nasilone, występuje utrata apetytu, biegunka, zwiększone pragnienie, duszność, kaszel. We krwi stwierdza się anemię ($6.38 \pm 0.72 \times 10^{12}$) i spadek poziomu hemoglobinu (8.25 ± 0.59 g/dl). Konie padają rzadko (40).

Ochratoksykoza królików

Najczęściej występują zatrucia przewlekłe małymi dawkami OTA (5). Reko-

mendowana dopuszczalna dawka OTA w paszy pełnoporcjowej dla królików wynosi 5,0 mg/kg przy 12 % wilgotności (41, 42). Ekspozycja przewlekła na dawki 50–250 µg OTA/kg masy ciała zwiększa u królików ryzyko uszkodzenia nerek i nowotworzenia (43). Po podaniu doustnym 0,5 OTA mg/kg masy ciała po 120 godz., 55,6 % OTA zostaje zaadsorbowane, biologiczny okres półtrwania wynosił 8,2 godz. (44). OTA akumuluje się w nerkach, następnie w wątrobie, gruczole mlekowym i mięśniach. Może powodować hemolizę krwinek czerwonych (45). Toksyna jest łatwo wchłaniana z mleka matki przez ssące króliczeta (46). Wśród objawów klinicznych dominuje utrata apetytu, otępienie, wzmożone pragnienie, odwodnienie, luźne stolce i duży spadek masy ciała (47). W powiększonych nerkach barwy bladej dominują zmiany w nabłonku odcinka bliższego kanalików krętych, najsilniej ulegają dezintegracji mitochondria komórek nabłonka i dochodzi do wakuolizacji cytoplazmy, błona podstawowa kłębuszków ulega zgrubieniu, w tkance śródmiąższowej nerek występują ogniska nacieczenia komórkami jednojądrzastymi, głównie makrofagami i limfocytami. Zmiany w sercu dotyczą silnego obrzęku włókien mięśniowych i tłuszczowego zwyrodnienia komórek mięśnia sercowego. W części mięśnia sercowego dochodzi do lizy mięśnia. Ponadto występują ogniskowe nacieki komórek jednojądrzastych pomiędzy włóknami mięśnia sercowego, ogniskowe przekrwienia i wybroczyny (48). Działanie teratogenne, które występuje już przy dawce 0,1 mg/kg polega m.in. na obecności szczytkowego ogona, knykciach pęciny, agenezji kręgów ogonowych, niepełnym kostnieniu kości czaszki, zniekształceniu żeber, wodogłowiu, zmniejszeniu gałek ocznych i zaniku nerek (49).

Ochratoksykoza ludzi

Narzędem docelowym OTA są nerki (50), ale toksyna grzybicza działa też immunosupresyjnie (51) i uszkadza płody. Istnieje pogląd, obecnie często podważany, że OTA jest przyczyną bałkańskiej endemicznej nefropatii (BEN, Balcan Endemic Nephropathy) (52), ale nadal przypisuje się OTA dużą rolę w przewlekłej śródmiąższowej nefropatii (CIN, Chronic Interstitial Nephropathy) (53). Ponadto OTA jest silnym środkiem kancerogennym, wywołuje nowotwory układu moczowego (5). OTA wchłaniana jest głównie drogą pokarmową, może ona zaburzać barierę jelitową oraz indukować dysharmonię redoks, zwiększając synte-

zę wolnych rodników (6). Biologiczna dostępność OTA przy intoksykacji peroralnej wynosi około 93 %, w krwi 98 % wchłoniętej toksyny jest związana z albuminami (11). OTA przenika przez łożysko, występuje w mleku matki. W surowicy krwi matki może osiągać stężenie 1,14 ng/l (średnio 1,0 ng/ml), w surowicy noworodków 1,96 ng/ml (średnio 1,83 ng/ml). EFSA określiła wielkość dopuszczalnej tolerowanej dawki OTA dla człowieka na 120 ng/kg masy ciała/tydzień (54).

Oprócz intoksykacji doustnej opisano przypadki ostrej choroby nerek po inhalacji OTA podczas 8 godzin przebywania w spichlerzu zanieczyszczonym przez *A. ochraceus*. Wystąpiły objawy duszności, pieczenia zamostkowego, napięcia w nadbrzuszu i astenia, które ustąpiły po 24 godzinach. Ale po 5 dniach wystąpiło zaburzenie czynności nerek, obrzęk płuc i białkomocz. W biopsji nerek stwierdzono ostrą martwicę kanalików nerkowych, zlokalizowany nacieki mięszu nerek przez limfocyty, granulocyty i makrofagi oraz zgrubienie błony podstawowej kanalików nerkowych. Pacjentka wyzdrowiała po 40 dniach (55).

W latach 50. XX wieku w Bułgarii, Jugosławii i Rumuni wystąpiła choroba nerek spowodowana zatruciem OTA, którą opisano jako endemiczną nefropatię. Często BUN towarzyszyło nowotworzenie w układzie moczowym. W Bułgarii 2-5 na 1000 osób chorowało na BUN, na nowotwory układu moczowego 0,5 na 1000 osób. Na BUN najczęściej chorują ludzie w wieku 30-50 lat, rzadko chorują dzieci. W Jugosławii w niektórych miejscowościach BUN dotyczy do 30 % populacji. W Bułgarii poziom OTA w krwi chorych przekracza 2 µg/l, zaś ilość pobranego OTA z pokarmie waha się od 1,9 do 206/tydzień. Nie występuje korelacja pomiędzy ilością OTA pobranego z pożywieniem a jego poziomem we krwi i w moczu (52). BUN cechuje żółte zabarwienie skóry rąk i stóp przewlekła mocznica, aplastyczna anemia normochromatyczna lub hipochromatyczna, czasem azotemia o niewielkim nasileniu. W moczu występuje białkomocz o niewielkim nasileniu, mała ilość erytrocytów i leukocytów. Masa nerek jest zredukowana do poniżej 50 g. W nerkach wyróżnia się trzy stadia zmian. Pierwsze stadium cechuje zanik nabłonka kanalików nerkowych i zgrubienie błony podstawowej oraz zwiększenie ilości śródmiąższowej tkanki łącznej. W następnym stadium postępuje zwłóknienie i zanik kanalików, rozpoczyna się ogniskowe zapalenie kłębuszków nerkowych i zgrubienie błony podstawowej. Może pojawić się

nacieki komórek okrągłych. Ostatnie stadium zmian charakteryzuje się całkowitym zwłóknieniem zewnętrznej warstwy kory nerek i całkowitym zanikiem kanalików (56).

Coraz powszechniej jest akceptowany pogląd o roli kwasów arystocholowych produkowanych przez rośliny z rodzaju *Aristolochia*, szczególnie *A. clematitis* w etiologii BUN. BUN jest efektem chronicznego zatrucia tymi kwasami, zaś OTA odgrywa niewielką rolę jako przyczyna nefropatii (57). Istnieje przy tym najprawdopodobniej indywidualna genetyczna podatność ludzi na zatrucie kwasami arystocholowymi (57). Kwasy arystocholowe są rakotwórczymi, mutagennymi i nefrotoksycznymi związkami, które powszechnie występują w roślinach z rodziny *Aristolochiaceae*. Najliczniej występuje kwas arystocholowy I.

Przewlekła śródmiąższowa nefropatia (CIN, Chronic Interstitial Nephropathy) występuje endemicznie w Afryce Północnej (53). CIN jest chroniczną powoli postępującą, podstępą chorobą, której główną cechą są pierwotne zmiany w kanalikach i mięszu nerek. Choroba głównie dotyczy grupy wiekowej 40-50 lat i prowadzi do niewydolności nerek i zgonu. W krwi chorych występuje wysokie stężenie OTA (59). Na terenach endemicznych u 49 % zdrowych ludzi stężenie OTA w surowicy waha się od 1,7 ng/ml do 8,5 ng/ml, średnia wartość wynosi 3.3 ± 1.5 ng/ml podczas gdy u 76 % chorych z CIN waha się od 1,8 ng/ml do 65 ng/ml, średnio wynosi 18 ± 7 ng/ml. Badania Wafa i wsp. (60) pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (ESRD, Endstage Renal Disease) lub nowotworami układu moczowego przemawiają za rolą OTA w ESRD i rakach układu moczowego. U pacjentów z niewydolnością nerek, zwłaszcza poza terenami endemicznymi, stężenie OTA nie różni się od notowanego u osób zdrowych. Kosicki i wsp., nie stwierdzili istotnej różnicy w poziomie OTA w surowicy krwi 88 pacjentów dializowanych z niewydolnością nerek i osób zdrowych. U chorych poziom OTA wynosił 0,75 ng/ml, u zdrowych 0,70 ng/ml (61).

W profilaktyce intoksykacji ludzi ochratoksyną A (OTA) kluczową rolę odgrywa przestrzeganie unijnych norm dotyczących jej maksymalnych dopuszczalnych poziomów w produktach spożywczych. Limity te wynoszą: 5 µg/kg dla zbóż nieprzetworzonych, 3 µg/kg dla produktów zbożowych, 5 µg/kg dla kawy palonej (ziarnistej i mielonej) oraz 10 µg/kg dla kawy rozpuszczalnej, wina i winogron 2 µg/kg, pieprzu, gałki muszkatowej, imbiru, kurkumy 15 µg/kg,



chili w proszku, cayenne, papryki 20 µg/kg, lukrecji i korzenia lukrecji 20 µg/kg, żywności na bazie zbóż oraz żywności dla niemowląt i małych dzieci 0.5 µg/kg (62, 63, 64).

Rozpoznanie ochratoksykozy

Rozpoznanie opiera się o objawy kliniczne, badanie paszy, krwi i innych płynów ustrojowych na obecność OTA. W tym celu stosuje się wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC), chromatografię cienkowarstwową HPLC z detektorem fluorescencyjnym (21), metodę ELISA do badania środków spożywczych pochodzących od zwierząt (65).

Profilaktyka polega na skarmianiu zwierząt paszami kontrolowanymi toksykologicznie, wolnymi od mikotoksyn, lub o ich dozwolonym poziomie. Stosuje się leczenie objawowe i wzmacniające organizm.

W eliminacji ochratoksykozy są stosowane dwie strategie. Jedna polega na uniemożliwieniu rozwoju toksynotwórczych grzybów pleśniowych i produkcji OTA w trakcie uprawy roślin

przeznaczonych na paszę, podczas przechowywania zbóż, jak i przetwarzania ziarna w paszę oraz składowania pasz. Celem drugiej jest dekontaminacja materiałów paszowych, a także inaktywacja OTA w organizmie konsumentów (66). Do inaktywacji OTA w paszach stosuje się metody fizyczne, chemiczne i biologiczne. Skuteczność metod fizycznych jest ograniczona, zaś w większości metod fizyko-chemicznych nie uzyskuje się pełnej degradacji mokotoksyny lub prowadzą one do zanieczyszczenia wtórnego produktów spożywczych. Metody biologiczne nie tylko nie obniżają właściwości odżywczych pasz, ale przynoszą bardzo dobre efekty w detoksykacji OTA (67). Mikotoksyny inaktywuje się przez stosowanie mikrofal, fotoradiację, natomiast w metodach chemicznych dobre efekty uzyskuje się stosując jako inaktywatory kwasy organiczne, zasady, utleniacze, reduktory, związki chloru. Detoksyfikację OTA powodują także adsorbenty np. chitozan, bentonit, chityna, kazeinian potasu, aktywowany węgiel (68). Różne gatunki bakterii, pleśni i grzybów hamują wzrost grzybów lub degradują OTA (69).

Takie właściwości posiadają np. *Actinobacteria* spp., (70), *Lactobacillus* spp., *A. oryzae* (71). ●

Piśmiennictwo

1. WHO: Codex general standard for contaminants and toxins in food and feed. https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/livestockgov/documents/l_CXS_193e.pdf.
2. Schrenk D., Bodin L., Chipman J. K., del Mazo J., Grasl-Kraupp B., Hogstrand C., Hoogenboom L., Leblanc J. C., Nebbia C. F., Nielsen E., Ntzani E., Petersen A., Sand S., Schwerdtle T., Vleminckx C., Wallace H., Alexander J., Dall'Asta C., Mally A., Metzler M., Binaglia M., Horvath Z., Steinkellner H., Bignami M.: Risk assessment of ochratoxin A in food. „EFSA J.”, 2020, 18, 6113, doi: 10.2903/j.efsa.2020.6113.
3. Bui-Klimke T. R., Wu F.: Ochratoxin A and human health risk: A review of the evidence. „Crit. Rev. Food Sci. Natur.”, 2015, 55, 1880-1889.
4. Cramer B., Osteresch B., Muñoz K. A., Hillmann H., Sibrowski W., Humpf H. U.: Biomonitoring using dried blood spots: detection of ochratoxin A and its degradation product 2R-ochratoxin A in blood from coffee drinkers. „Mol. Nutr. Food Res.”, 2015, 59, 1837-1843.
5. Heussner A. H., Bingle L. E. H.: Comparative ochratoxin toxicity: A review of the available data. „Toxins”, 2015, 7, 4253-4282.
6. Köszegei T., Poór M.: Ochratoxin A: Molecular interactions, mechanisms of toxicity and prevention at the molecular level. „Toxins”, 2016, 8, 111, doi: 10.3390/toxins8040111.
7. Kochman J., Jakubczyk K. P., Antoniewicz J., Janda K.: Ochratoxyna A, deoksyniwaleńol, toksyny T-2 i HT-2 – występowanie w żywności i ich wpływ na organizm człowieka. „Med. Og. Nauk. Zdr.”, 2021, 27, 117-120.

8. Moss M. O.: Mode of formation of ochratoxin A. „Food Addit. Contam.“. 1996, 13, suppl. 5–9.
9. Wu Q., Dohnal V., Huang L., Kuča K., Wang X., Chen G., Yan Z.: Metabolic pathways of ochratoxin A. „Curr. Drug Metab.“, 2011, 12, 1–10.
10. Tao Y. F., Xie S. Y., Xu F. F., Liu A. M., Wang Y. X., Chen D. M., Pan Y. H., Huang L., Peng D. P., Wang X., Yuan Z.: Ochratoxin A: Toxicity, oxidative stress and metabolism. „Food Chem. Toxicol.“, 2018, 112, 320–331.
11. Studer-Rohr I., Schlatter J., Dietrich D. R.: Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of Ochratoxin A plasma levels in human. „Arch. Toxicol.“, 2000, 74, 499–510.
12. Radic B., Fuchs R., Peraica M., Lucic A.: Ochratoxin A in human sera in the area with endemic nephropathy in Croatia. „Toxicol. Lett.“, 1997, 9, 105–109.
13. Lino C. M., Baeta M. L., Henri M., Dinis A. M. P., Pena A. S., Silveira M. I. N.: Levels of Ochratoxin A in serum from urban and rural Portuguese populations and estimation of exposure degree. „Food Chem. Toxicol.“, 2008, 46, 879–885.
14. Belmadani A., Tramu G., Betbeder A. M., Steyn P. S., Creppy E. E.: Regional selectivity to Ochratoxin A, distribution and cytotoxicity in rat brain. „Arch. Toxicol.“, 1998, 72, 656–662.
15. Schwerdt G., Freudinger R., Silbernagl S., Gekle M.: Ochratoxin A binding proteins in rat organs and plasma and in different cell lines of the kidney. „Toxicology“, 1999, 135, 1–10.
16. Skaug M. A., Helland I., Solvoll K., Saugstad O. D.: Presence of Ochratoxin A in human milk in relation to dietary intake. „Food Addit. Contam.“, 2001, 18, 321–327.
17. El Khoury A., Atoui A.: Ochratoxin A: General overview and actual molecular status. „Toxins“, 2010, 2, 461–493.
18. Liu J., Wu S., Shen H., Cui J., Wang Y., Xing L., Wang J., Yan X., Zhang X.: Ochratoxin A induces DNA damage and G2 phase arrest in human esophageal epithelium Het-1A cells in vitro. „J. Toxicol. Sci.“, 2015, 40, 657–665.
19. Sorrenti V., di Giacomo C., Acquaviva R., Barbagallo I., Bognanno M., Galvano F.: Toxicity of Ochratoxin A and its modulation by antioxidants: A review. „Toxins“, 2013, 5, 1742–1766.
20. Poór M., Veres B., Jakus P. B., Antus C., Montskó G., Zrínyi Z., Vladimír-Knežević S., Petrik J., Kőszegi T.: Flavonoid diosmetin increases ATP levels in kidney cells and relieves ATP depleting effect of Ochratoxin A. „J. Photochem. Photobiol. B.“, 2014, 132, 1–9.
21. Malir F., Ostry V., Pfohl-Leszkowicz A., Malir J., Toman J.: Ochratoxin A: 50 years of research. „Toxins“, 2016, 8, doi: 10.3390/toxins8070191.
22. Meucci V., Pistoia A., Bertini S., Menozzi A., Intorre L.: Natural occurrence of ochratoxin A in confined reared and grazing pigs derived products. „Large Anim. Rev.“, 2019, 25, 95–99.
23. Altafini A., Armorini S., Zaghini A., Sardi L., Roncada P.: Tissue distribution of ochratoxin A in pigs after administration of two-levels contaminated diets. „World Mycotoxin J.“, 2017, 10, 263–272.
24. Hort V., Nicolas M., Minvielle B., Maleix C., Desbordes C., Hommet F., Dragacci S., Dervilly-Pinel G., Engel E., Guérin T.: Ochratoxin A determination in swine muscle and liver from French conventional or organic farming production systems. „J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.“, 2018, 1092, 131–137.
25. Stoev S. D., Goundasheva D., Mirtcheva T., Mantle P. G.: Susceptibility to secondary bacterial infections in growing pigs as an early response in ochratoxicosis. „Exp. Toxicol. Pathol.“, 2000, 52, 287–296.
26. Cook W. O., Osweiler G. D., Anderson T. D., Richard J. L.: Ochratoxicosis in Iowa swine. „Am. Vet. Med. Assoc.“, 1986, 188, 1399–1402.
27. Stoev S. D., Dutton M., Njobeh P., Mosenik J., Steenkamp P.: Mycotoxic nephropathy in Bulgarian pigs and chickens: Complex aetiology and similarity to Balkan Endemic Nephropathy. „Food Addit. Contam. A.“, 2010, 27, 72–88.
28. Loh Z. H., Ouwerkerk D., Klieve A. V., Hungerford N. L., Fletcher M. T.: Toxin degradation by rumen microorganisms: A review. „Toxins“, 2020, 12, 664. doi: 10.3390/toxins12100664.
29. Mobashar M., Hummel J., Blank R., Südekum K. H.: Ochratoxin A in ruminants: A review on its degradation by gut microbes and effects on animals. „Toxins“, 2010, 2, 809–839.
30. Krogh P.: Role of ochratoxin in disease causation. „Food Chem. Toxicol.“, 1992, 30, 213–224.
31. Ribelin W. E., Fukushima K., Still P. E.: The toxicity of ochratoxin to ruminants. „Can. J. Comp. Med.“, 1978, 42, 172–176.
32. Kemboi D. C., Antonissen G., Ochieng P. E., Croubels S., Okoth S., Kangethe E. K., Faas J., Lindahl J. F., Gathumbi J. K.: A review of the impact of mycotoxins on dairy cattle health: Challenges for food safety and dairy production in Sub-Saharan Africa. „Toxins“, 2020, 12, 222; doi: 10.3390/toxins12040222.
33. Szczech G. M., Carlton W. W., Tuite J.: Ochratoxicosis in beagle dogs. I. Clinical and clinicopathological features. „Vet. Path.“, 1973, 10, 135–154.
34. Meucci V., Luci G., Vanni M., Guidi G., Perondi F., Intorre L.: Serum levels of ochratoxin A in dogs with chronic kidney disease (CKD): A retrospective study. „J. Vet. Med. Sci.“, 2017, 79, 440–447.
35. Gliński Z., Kostro K., Gajęcki M. (red. nauk.): Mikozy i mikotoksykozy zwierząt. WUP, Lublin 2011.
36. Hanif N. Q.: Ochratoxicosis in monogastric animals: A review. „J. Biores. Manage.“, 2016, 3, 1–26.
37. Monbaliu S., Van Poucke C., Detavernier C., Dumoulin F., Van De Velde M., Schoeters E., Van Dyck S., Averkieva O., Van Peteghem C., De Saeger S.: Occurrence of mycotoxins in feed as analyzed by a multimycotoxin LC–MS/MS method. „J. Agric. Food Chem.“, 2010, 58, 66–71.
38. Scudamore K. A., Hetmanski M. T., Chan H. K., Collins S.: Occurrence of mycotoxins in raw ingredients used for animal feeding stuffs in the United Kingdom in 1992. „Food Addit. Contam.“, 1997, 14, 157–173.
39. Minervini F., Giannoccaro A., Nicassio M., Panzarini G., Lacalandra G. M.: First evidence of toxical transfer of ochratoxin A in horses. „Toxins“, 2013, 11, 84–92.
40. Yassein SN, Abd-Alrazzak F., Ali K. M., Khalaf A. A., Dhiaban A. F.: Detection of the main mycotoxins in feed of horses in Al-Zawra'a Park and study their effects on hematological feature. „Indian J. Nat. Sci.“, 2018, 8, 13573–13579.
41. European Commission: Commission directive 2005/8/EC amending Annex I to Directive 2002/32/EC of the European Parliament and the Council on undesirable substances in animal feed. „Off. J.“, 2005, L27, 44–45.
42. European Commission: Commission directive 2005/87/EC amending Annex I to Directive 2002/32/EC of the European Parliament and the Council on undesirable substances in animal feed. „Off. J.“, 2005, L318, 19–24.
43. Gruber-Dorninger C., Jenkins T., Schatzmayr G.: Global mycotoxin occurrence in feed: A ten-year survey. „Toxins“, 2019, 11, 375–382.
44. Galtier P., Alvinierie M., Charpentreau J. L.: The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens. „Food Cosmetics Toxicol.“, 1981, 19, 735–738.
45. Zofair S. M., Mathew S., Verma R. J.: Ochratoxin induced hemolysis in rabbits. „Ind. J. Exp. Biol.“, 1996, 34, 592–593.
46. Ferrufino-Guardia E. V., Tangni E. K., Larondelle Y., Ponchaut S.: Transfer of ochratoxin A during lactation: exposure of suckling via the milk of rabbit does fed a naturally-contaminated feed. „Food Addit. Contam.“, 2000, 17, 167–175.
47. Kumar M., Dwivedi P., Sharma A. K., Singh N. D., Patil R. D.: Ochratoxin A and citrinin nephrotoxicity in New Zealand White rabbits: an ultrastructural assessment. „Mycopathologia“, 2007, 163, 21–30.
48. Assar D. H., Asa S. A., El-Abasy M. A., Elbialy Z. I., Shukry M., El Latif A. A., BinMowyna M. N., Althobaiti N. A., El-Magd M. A.: Aspergillus awamori attenuates ochratoxin A-induced renal and cardiac injuries in rabbits by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway and down regulating IL1β, TNFα, and iNOS gene expressions. „Environ. Sci. Pollut. Res.“, 2022, 29, 69798–69817.
49. Mézes M.: Mycotoxins and other contaminants in rabbit feeds. 9th World Rabbit Congress, June 10–13, 2008, Verona, Italy, 491–506.
50. WHO: Evaluation of certain mycotoxins in food. 56th Rep. Joint FAO/WHO Expert Com. Food Addit. Geneva, 2002, 27–35.
51. Bondy G. S., Pestka J. J.: Immunomodulation by fungal toxins. „J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.“, 2000, 3, 109–143.
52. Castegnaro M., Canadas D., Vrabcheva T., Petkova-Bocharova T., Chernozemsky I. N., Pfohl-Leszkowicz A.: Balkan endemic nephropathy: Role of ochratoxins A through biomarkers. „Mol. Nutr. Food Res.“, 2006, 50, 519–529.
53. Abid S., Hassen W., Achour A., Skhiri H., Maaroufi K., Ellouz F., Creppy E., Bacha H.: Ochratoxin A and chronic human nephropathy in Tunisia: is the situation endemic? „Human Exper. Toxicol.“, 2003, 22, 77–84.
54. EFSA: Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to ochratoxin A in food. 2006, 365, 1–56.
55. Dipaolo N., Guarneri A., Garosi G., Sacchi G., Mangiarotti A. M.: Inhaled mycotoxins lead to acute renal failure. „Nephrol. Dialysis Transplant.“, 1994, 9, suppl. 4, 116–120.
56. WHO: The endemic nephropathy of South-Eastern Europe. Bull. World Health Organ. 1965, 32, 431–448.
57. Pavlović N. M.: Balkan endemic nephropathy. Current status and future perspectives. „Clin. Kidney J.“, 2013, 6, 257–265.
58. Stiborová M., Artl V. M., Schmeiser H. H.: Balkan endemic nephropathy: an update on its aetiology. „Arch. Toxicol.“, 2016, 90, 2595–2615.
59. Hassen W., Abid S., Achour A., Creppy E. E., Bacha H.: Ochratoxin A and 2-microglobulinuria in healthy individuals and in chronic interstitial nephropathy patients in the center of Tunisia: a hot spot of Ochratoxin A exposure. „Toxicology“, 2003, 199, 185–193.
60. Wafa E. W., Yahya R. S., Sobh M. A., Eraky I., El-Baz M., El-Gayar H. A. M., Betbeder A. M., Creppy E. E.: Human ochratoxicosis and nephropathy in Egypt: a preliminary study. „Afr. J. Nephrol.“, 1998, 2, 43–48.
61. Kosicki R., Buharowska-Donten J., Twarużek M.: Ochratoxin A levels in serum of Polish dialysis patients with chronic renal failure. „Toxicol.“, 2021, 200, 183–188.
62. Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs. O J. Eur. Union 2006, L364/5–L364/24.
63. Commission Regulation (EU) No 105/2010 of 5 February 2010 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards ochratoxin A. O J. Eur. Union 2010, L35/7–L35/8.
64. Commission regulation (EU) 2015/1137 of 13 July 2015 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards the maximum level of ochratoxin A in capsicum spp. spices. O J. Eur. Union 2015, L185/11–L185/12.
65. Zdravec M., Vahčić N., Brnić D., Markov K., Frece J., Beck R., Lešić T., Pleadin J.: A study of surface moulds and mycotoxins in Croatian traditional dry-cured meat products. „Int. J. Food Microbiol.“, 2020, 317, 108459. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108459.
66. Wang L., Hua X., Shi J., Jing N., Ji T., Lv B., Liu L., Chen Y.: Ochratoxin A: Occurrence and recent advances in detoxification. „Toxicol.“, 2022, 210, 11–18.
67. Abrunhosa L., Venâncio A.: Isolation and purification of an enzyme hydrolyzing ochratoxin A from Aspergillus niger. „Biotechnol. Lett.“, 2007, 29, 1909–1914.
68. Balcerek M., Pielech-Przybylska K., Patelski P., Dziekońska-Kubczak U., Jusel T.: Treatment with activated carbon and other adsorbents as an effective method for the removal of volatile compounds in agricultural distillates. „Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.“, 2017, 34, 714–727.
69. Chen W., Li C., Zhang B., Zhou Z., Shen Y., Liao X., Yang J., Wang Y., Li X., Li Y., Shen X. L.: Advances in biodegradation of Ochratoxin A: A review of the past five decades. „Front. Microbiol.“, 2018, 9, 1386. doi: org/10.3389/fmicb.2018.01386.
70. El Khoury R., Mathieu F., Atoui A., Kawtharani H., El Khoury A., Afif C., Maroun R. G., El Khoury A.: Ability of soil isolated Actinobacterial strains to prevent, bind and biodegrade ochratoxin A. „Toxins“, 2017, 9, 222. doi: 10.3390/toxins9070222.
71. Xiong K., Zhi H. W., Liao J. Y., Wang X. Y., Zhao Z. Y., Pei P. G., Deng L., Xiong S. Y.: Detoxification of Ochratoxin A by a novel Aspergillus oryzae strain and optimization of its biodegradation. „Rev. Argentina Microbiol.“, 2021, 53, 48–58.

Zdzisław Gliński, e-mail: zgliniski@o2.pl