

РЕЦЕНЗІЯ

на монографію А. М. Зайченка,
Є. В. Андрієнко, Є. С. Циганенко
«Макроциклічні трихотеценові
мікотоксини»
(Київ: Наукова думка, 2008)

Монографія А. М. Зайченка, Є. В. Андрієнко, Є. С. Циганенко «Макроциклічні трихотеценові мікотоксини» — це результат багаторічних досліджень авторів у такій актуальній науково-виробничій галузі сучасної мікробіології, як токсини грибів. Токсикологія грибів є надзвичайно важливою гілкою мікробіології мікроорганізмів. Мікроби і токсини — ці два поняття у нашій свідомості нерозривно пов'язані між собою. Токсини вірусів, бактерій і, зрештою, макрота мікроскопічних грибів посідають провідне місце як об'єкти дослідження у медико-біологічній науці упродовж багатьох десятиріч. Більшість найнебезпечніших інфекційних хвороб зумовлені саме токсинами мікроорганізмів. Тому дослідження цих сполук і виготовлення на їх основі біологічно активних речовин, передусім фармакологічних препаратів, є вкрай актуальною галуззю сучасної біології та медицини. Окрім того, існує велика зацікавленість у вивченні цих сполук і з боку біотехнології, адже вони є дуже привабливим об'єктом для цієї галузі науково-виробничої діяльності людини, що дуже активно розвивається в останні десятиріччя. Це зумовлено тим, що зазначена проблема не вичерпується лише медичними аспектами. У монографії багато уваги приділено застосуванню макроциклічних трихотеценів у інших галузях, зокрема, у промисловому виробництві антибіотиків і токсинів. Та все ж основну увагу авторів спрямовано на теоретичні обґрунтування використання токсинів мікроскопічних грибів.

Книга складається із чотирьох частин (розділів). У першій подано загальну хімічну та біологічну характеристику макроциклічних трихотеценів. Наведено загальну характеристику та класифікацію трихотеценових мікотоксинів, грибів, що їх продукують, висвітлено питання їх систематики, поширення у природі, особливості їхньої

фізіології, виділення й аналізу макроциклічних трихотеценів. Особливу увагу приділено хімічній будові та властивостям макроциклічних трихотеценів, хімічному синтезу і метаболізму в клітинах грибів. Окремо описано шляхи їх біосинтезу, хімічного синтезу та метаболізму. Проаналізовано токсигенний потенціал грибів, що виробляють макроциклічні трихотецени. Розглянуто токсини, що їх утворюють гриби родів *Stachybortrys* та *Dendrodochium*.

У другому розділі монографії наведено дані щодо біологічної активності макроциклічних трихотеценів. З погляду прикладних (біотехнологічних, медичних, ветеринарних, промислових) аспектів це найбільш важлива та цікава частина книги. Показано, що цим біологічно активним сполукам притаманна антибіотична активність. Незважаючи на те, що найважливішими властивостями макроциклічних трихотеценів є токсичність для еукаріотичних організмів, зокрема значна дерматоцидна та дерматонекротична дія, вони також спричиняють токсичну дію на патогенні віруси, бактерії та гриби. Багато представників цих фізіологічно активних сполук характеризуються вираженим цитостатичним, імунодепресивним та іншими біологічними ефектами.

Автори зазначають, що в літературі аналізуються антибіотичні властивості в основному неочищених препаратів трихотеценових токсинів. Однак успіхи останніх років у хімії та біотехнології цих сполук дозволяють по-новому оцінити практичне застосування їх у клініці інфекційних хвороб. Виходячи з механізму дії макроциклічних трихотеценів, вони ідеально підходять для оброблення місцевих вогнищ вірусної етіології, зокрема для видалення бородавок, оскільки швидко інгібують реплікацію вірусів, ушкоджуючи тканину в ділянці інфекційного процесу, та справляють швидкоплинну дію на її нормальну регенерацію. Автори припускають, що макроциклічні трихотецени могли б скласти альтернативу педофідіновим смолам, які використовують для цієї мети.

Важливою властивістю цих речовин є їхня антибактеріальна активність. З'ясовано, що вони виявляють незначну антибактеріальну дію стосовно представників грамне-

гативних бактерій (*Esherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* та ін.). У ході широкомасштабних досліджень антибактеріальної дії мікотоксинів, включаючи макроциклічні трихотецени, акцентували увагу на практичному використанні отриманих результатів. Дані подальшого вивчення механізму дії трихотеценових мікотоксинів показали, що вони є інгібіторами синтезу протеїнів у еукаріотів, що дозволило внести ясність у це питання та значною мірою стимулювати дослідження фунгістатичних властивостей макроциклічних трихотеценів.

Автори констатували, що всім відомим на сьогодні трихотеценом притаманні певні фунгістатичні властивості, однак лише для макроциклічних трихотеценів є характерною властивість інгібувати ріст дріжджів та міцеліальних грибів у мінімальних концентраціях. Використовуючи великий за обсягом матеріал, отриманий на основі аналізу даних літератури та власних досліджень, автори наводять численні докази наявності фунгістатичних властивостей в аналізованих сполук, що є вельми важливим для застосування їх як основи для створення високоефективних препаратів протигрибової дії.

Особливо цінним для широкого застосування у медичній діагностиці та біотехнологічній галузі є положення про можливість розроблення інструментальних методів аналізу мікотоксинів на основі їх мікробіологічного визначення завдяки простоті, доступності та невисокій вартості проведення аналізів. Впровадження цих методів у практику дозволить швидко й точно визначати ці сполуки у природній сировині, харчових продуктах, медичних та ветеринарних препаратах тощо.

Багато представників грибів, що утворюють трихотеценові мікотоксини, виявляють фітопатогенну активність. Досить часто ця активність виявляється в дуже низьких концентраціях (10^{-5} – 10^{-6} М), спричиняючи такі патологічні симптоми, як прив'ядання, хлорози, некрози багатьох рослин. При цьому трихотеценові мікотоксини часто виявляють у тканинах рослин, інфікованих фітопатогенами.

Дуже важливою властивістю трихотеценових мікотоксинів є наявність у них цитотоксичної та протипухлинної активності. Було встановлено, що більшість цих речовин мають цитотоксичну активність *in vitro*. Як правило, для вивчення їхньої цитотоксичної дії використовували клітинні культури тканин пухлин. Виявлення цитоток-

сичного ефекту дозволило більш детально зайнятися цією проблемою та довести наявність у мікотоксинів протипухлинної активності. За ступенем її вияву макроциклічні трихотецени можна розташувати у ряд: рорітоксини ~ міротоксини → рорідини → → верукарини → бакхариноїди.

Висока токсичність трихотеценів та їхніх похідних не виключає потенціальної можливості їх клінічного застосування як протипухлинних агентів. Найімовірніше, основною проблемою тут може бути селективність між нормальними клітинами та клітинами пухлин, що особливо виражено у разі повільно проліферуючих форм злоякісних пухлин. Підвищення її у випадку застосування моноклональних кон'югатів «антитіло — мікотоксин», завдяки яким цитотоксичний агент буде доставлений безпосередньо і тільки до зв'язаного з пухлиною антигену, виглядає досить перспективним та багатообіцяльним клінічним ефектом. Попередні результати випробування на мишах протипухлинної активності верукарину А щодо карциноми легенів та кишечника свідчать про високу протипухлинну активність цих сполук та низький ступінь їхньої токсичності.

Третю частину монографії присвячено вивченню механізмів дії макроциклічних трихотеценів. Незважаючи на винятково велике значення цих сполук для сучасної біотехнології та медицини, доводиться констатувати факт незначної кількості досліджень механізмів їхньої біологічної дії. Тільки для деяких з них було показано активну роль як високоактивних інгібіторів біосинтезу протеїнів. Зокрема, було повідомлено про вплив верукарину А на етап ініціації синтезу поліпептидного ланцюга у клітинах про- та еукаріотів. У літературі відсутні дані щодо дії макроциклічних трихотеценів на інші етапи біосинтезу протеїнів. Дуже мало відомостей і про інші впливи цих сполук на метаболічні процеси у тканинах еукаріотів. Згідно з результатами досліджень автори роблять висновок, що інгібування синтезу молекули протеїну пов'язано з розміром молекули трихотеценів: більші молекули інгібують синтез на етапі ініціації, тимчасом як менші — на етапі термінації. Для деяких з вивчених токсинів було встановлено наявність інгібуючої активності на синтез ДНК ДНК-полімеразою та загальний синтез РНК РНК-полімеразою у прокаріотичних системах.

Наявні дані про біохімічні механізми дії макроциклічних трихотеценів, отримані

з використанням різних модельних систем, свідчать про поліфункціональну природу цих механізмів. Можна з упевненістю стверджувати, що вони визначаються особливостями хімічної будови цих біологічно активних сполук. Різноманітність біологічних ефектів та особливості біохімічних механізмів їхньої інгібувальної дії гарантує підвищений інтерес дослідників до даної групи біологічно активних речовин.

Четверту частину монографії присвячено деяким ростовим та фізіолого-біохімічним особливостям *Dendroochium toxicum* у зв'язку з біосинтезом дендрохінонів. Автори розглядають такі важливі для сучасної мікології, токсикології та фармакології питання, як динаміка зміни компонентного складу мікроциклічних трихотеценів, що утворені *D. toxicum*, вплив деяких мікотоксинів на активність ензимів цього організму, зокрема обміну вуглеводів, фізіологічні основи біосинтезу макроциклічних трихотеценів у *D. toxicum* та ін.

Підсумовуючи, можна стверджувати, що рецензована монографія є визначною подією у вивченні токсинів мікроскопічних грибів і має велике значення для використання цих важливих сполук у медичній, ветеринарній і біотехнологічній галузях науки та виробництва.

Можна сподіватися, що ця книга посяде належне місце на книжкових полицях визнаних фахівців, що вирішують проблеми мікології, токсикології, фармакології та біотехнології. Вона буде також корисна молодим ученим, які тільки розпочинають займатися цими науковими проблемами.

*Доктор біологічних наук
Є. Л. Левицький*