ЗНАЧЕНИЕ ОКАДАИКОВОЙ КИСЛОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ДИАРЕТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЯДОМ МОЛЛЮСКОВ

THE IMPORTANCE OF OKADAIC ACID IN THE FORMATION OF DIARRHETIC SYNDROME IN POISONING WITH MOLLUSC TOXIN

УДК 615.917:594.1

Нарзикулов Рустам Абдухалимович, доктор медицинских наук, научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург

Костылев Игорь Александрович, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Гирфанов Айдар Рустемович, студент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Narzikulov R.A. Rustam.Narzikulov@szgmu.ru

Kostylev I.A. e.me.raldnm1@gmail.com

Girfanov A.R. girfanov.aidar@icloud.com

Аннотация

В ходе исследования были изучены и обобщены данные научных статей, посвященных отравлениям окадаиковой кислотой, проанализирована статистика отравлений, а также рассмотрено влияние внешних факторов на учащение случаев отравлений. Изучен механизм действия токсина, патофизиология отравления и основные продуценты. Проанализирована экологическая катастрофа на Камчатке в сентябре 2020 года.

Annotation

In the course of the research, the data of scientific articles about okadaic acid poisoning were studied and summarized, the statistics of poisoning were analyzed, and the influence of external factors on the increase in poisoning cases was considered. The mechanism of the toxin's effect, the pathophysiology of poisoning and the main producers were studied. The ecological Kamchatka's disaster in September 2020 was analyzed.

Ключевые слова: фикотоксины, окадаиковая кислота, DSP-токсины, отравление, Prorocentrum, Dinophysis.

Keywords: phycotoxins, okadaic acid, DSP toxins, poisoning, Prorocentrum, Dinophysis.

Окадаиковая кислота – яд моллюсков, который может быть отнесен к группе диарейных токсинов (DSP-токсинов). DSP наряду с другими его производными – динофизистоксинами (DTXs) может быть отнесен к группе полиэфирных производных жирной кислоты С38. В зависимости от включения того или иного радикала возможны взаимопревращения окадаиковой кислоты и ее производных, что обуславливает разную выраженность токсического эффекта на организм человека [4].

В работе многих ферментов одним из ключевых механизмов регуляции являются сопряженные процессы фосфорилирования и дефосфорилирования. Известно, что окадаиковая кислота приводит к сильному ингибированию деятельности протеинфосфотаз, что приводит к резкому увеличению процессов фосфорилирования ряда белков. С этим и связанно большинство патогенетических проявлений: поражение желудочно-кишечного тракта, возникновение нейротоксических, иммунотоксических, эмбриотоксических эффектов.

В желудочно-кишечном тракте ингибирование протеинфосфотаз энтероцитов снижает контроль над секрецией натрия. Натрий начинает активно поступать в просвет кишечника, а за ним следуют молекулы воды;

возникает диарея и последующее обезвоживание организма. DSP-токсин может также приводить к нарушению многих процессов в клетке (запуск апоптоза, дестабилизация микротрубочек цитоскелета), вызывая цитотоксический эффект в клетках кишечника, печени, крови и нейронах [3]. Отдельно хотелось бы отметить влияние окадаиковой кислоты на Тау-белки. Ингибирование фосфотаз в нервной ткани приводит к избыточному фосфорилированию Тау-белка. Тау-белок отвечает за стабилизацию микротрубочек, процессы обучения и памяти, а его ненормально фосфорилированная форма образует нейрофибриллярные клубки, являющихся патологическим признаком болезни Альцгеймера. Высокая проницаемость окадаиковой кислоты через гемато-плацентраный барьер обуславливает возможные эмбриотоксические свойства данного токсина вплоть до прерывания беременности за счет развития преждевременной конденсации хромосом, разрушения пронуклеуса и нарушения правильной организации веретена деления клетки. Наконец, действие окадаиковой кислоты также сопряжено с явлениями генотоксичности и канцерогенеза. Нарушения генома клетки обусловлены не только непосредственным повреждением генетического материала, но и подавлением способности к репарации повреждений ДНК [2].

В морской воде основными продуцентами окадаиковой кислоты являются динофлагелляты рода Prorocentrum (P. lima, P. concavum) и Dinophysis (D. acuta, D. acuminata, D. fortii.). Эти простейшие являются пищей для более крупных животных, в том числе моллюсков и рыб. Вторично-ядовитые животные обладают устойчивостью к действию токсина и способны его аккумулировать. Таким образом, в периоды массового развития микроводорослей высокие концентрации токсинов могут быть выявлены в тканях моллюсков-фильтраторов, мидий, устриц и гребешков [1].

Концентрация DSP-токсина в моллюсках повышается во время вредного цветения воды (в том числе «красных приливов»), однако виды рода Dinophysis даже при численности, не изменяющей цвета морской воды (100-

500 кл/л), способны продуцировать фикотоксин в количестве достаточном для провоцирования массового отравления.

В России точных данных о количестве зарегистрированных случаев отравления ОК нет, но имеются данные, что из всех известных продуцентов DSP в морях России встречаются 12 видов: 10 видов рода *Dinophysis* и два вида рода *Prorocentrum*. Проведенные исследования показывают наличие продуцентов окадаиковой кислоты во всех 13 морях, омывающих берега России. При этом наибольшее видовое разнообразие наблюдается в Японском море, где выявлены все 12 известных на данный момент продуцентов ОК, обитающих у берегов России. Наименьшее видовое разнообразие наблюдается у берегов Балтийского моря, моря Лаптевых, Восточно-Сибирского моря. Наибольшее географическое распространение имеет вид *Dinophysis acuminata*, обитающий в 11 российских морях (таблица 1).

Таблица 1. Встречаемость и максимальная плотность клеток продуцентов (тыс. кл/л) DSP в морях России

Бассейн / Вид	Балтийское	Черное	Азовское	Баренцово	Белое	Карское	Лаптевых	Чукотское	Кроноцкий залив	Охотское	Японское	Авачинский пролив
D. acuminata	+	+	200	+	+	+	-	+	-	4	200	500
D. fortii	-	+	+	-	-	-	-	+	-	0.2	10	-
D. acuta	-	+	-	+	+	+	+	+	+	3	1	3.8
D.norvegica	-	1.6	-	+	+	+	+	+	+	+	5	7.4
D.ovum	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	0.1	-
D.sacculus	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	1	-
D.tripos	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
D.caudata	-	3	+	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-

D.infundibulum	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	0.1	-
D.rotundata	-	3	-	+	+	+	-	+	+	1	0.1	+
P. lima	-	3.2	-	+	+	-	-	-	-	-	1	-
P.foraminosum	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.5	-

Примечание: цифра – максимальная плотность клеток, "+" – обнаружено присутствие вида, но максимальная плотность клеток не установлена; "-" – вид не обнаружен.

Динамика численности наиболее часто встречающихся видов родов Dinophysis и Prorocentrum характеризуется ярко выраженной сезонной и многолетней изменчивостью. На акваториях российского прибрежья Японского моря в теплое время года по численности преобладают D. acuminata и D. fortii. Анализ многолетней сезонной динамики фитопланктона в заливе Петра Великого Японского моря показал, что по биомассе виды рода Dinophysis доминировали среди остальных планктонных микроводорослей в мае и июне. Средняя суммарная численность микроводорослей рода Dinophysis в летнее время варьировала в пределах 150–3000 кл/л, а в зимнее время – 10–200 кл/л. В зимние месяцы отмечено значительное снижение численности основных продуцентов DSP. В это время концентрация токсинов в пищеварительной железе мидии *C. grayanus* была самой низкой. На акватории Чёрного моря D. acuminata встречался в течение всего года со средней численностью 150–300 кл/л; предполагается, что в период с апреля по сентябрь его численность увеличивается. Клетки P. lima могут быть найдены в образцах фитопланктона, отобранных после сильных штормов. На акватории Чёрного моря максимальная численность этого вида в планктоне достигала 350 кл/л [1].

Для оценки риска отравления людей окадаиковой кислотой знания только количества клеток продуцентов фикотоксинов в определенном объеме морской воды недостаточно. Разные виды микроводорослей продуцируют

фикотоксины в различных количественных и качественных составах. При сравнении содержания токсинов в тканях разных видов морских двустворчатых были выявлены межвидовые особенности в накоплении токсинов. Самая высокая концентрация токсинов была выявлена в тканях мидий и ниже – в тканях устриц и гребешков. В сезонном аспекте у моллюсков отмечены периоды повышенного и пониженного содержания токсинов в тканях, что связано с динамикой состава фитопланктона.

Отдельно стоит обсудить влияние факторов внешней среды на продукцию токсина. Изменения в экологических факторах, а также наличие факторов питания оказывают значительное влияние на продукцию окадаиковой кислоты и ее производных динофлагеллятами. Как показывают эксперименты, изменение концентрации азота и фосфора в окружающей среде не оказывает прямого влияния на продукцию токсина, однако может влиять на рост популяции. Имеются данные, согласно которым поступление глицерофосфата как источника углерода может стимулировать образование токсина [5]. Из физических факторов, влияющих на синтез окадаиковой кислоты, можно выделить освещенность. Чрезмерная интенсивность света может привести к ингибированию синтеза токсина у динофлагеллят. Следовательно, более высокие уровни клеточного токсина наблюдались в условиях низкой интенсивности света. Влияние температуры на продукцию токсина у вида Dinophysis acuminata косвенное: температура напрямую влияет на скорость роста популяции, что ведёт к увеличению концентрации окадаиковой кислоты [5]. Однако важны не только критические значения признаков, но и их комплексное воздействие. Согласно последним исследованиям, колебания факторов внешней среды неблагоприятно сказываются на рост водорослей, и они переходят в состояние анабиоза. Так, например, для роста популяции динофлагеллят требуется поддержание стабильной среды (минимальные колебания температуры, pH и концентрации соединений азота) в течение нескольких недель [6].

Отдельного внимания заслуживает ситуация с массовой гибелью животных на Камчатке в сентябре-октябре 2020 года. Трупы морских животных были обнаружены на побережьях Халактырского пляжа, в Большой и Малой Лагерных бухтах и в бухте Бабья, на дне океана, а загрязнение привело к появлению симптомов отравления и у людей. Согласно данным академиков РАН, именно грандиозный красный прилив явился причиной экологической катастрофы. Такие выводы были сделаны на основе данных спутников с изучением флуоресцентных характеристик водорослей. Красные приливы отмечали и местные жители, серфингисты и дайверы. Забор проб воды показал превышение по ПДК содержания окадаиковой кислоты, тот же токсин был выявлен в мидиях Халактырского пляжа. Следовательно, вредоносное цветение воды все же имело место быть. Другой вопрос, что явилось причиной такого массового роста водорослей. В результате проведенных анализов было отмечено превышение ПДК по нефтеуглеводородам, по общим фенолам, по фосфат-ионам, по ионам аммония, по поверхностно активным веществам, по железу и так далее. Эти превышения не могли спровоцировать такую массовую гибель гидробионтов, однако они могли спровоцировать бурный рост водорослей и соответственно выработку DSP.

Таким образом, окадаиковая кислота является токсином, провоцирующим возникновение диаретического отравления моллюсками. Для предотвращения диаретического отравления моллюсками необходимо проводить мониторинг «красных приливов» посредством забора проб прибрежных вод и их дальнейшего анализа на содержание потенциально токсичного фитопланктона. Необходимо проводить оценку содержания окадаиковой кислоты и ее производных в морепродуктах. Согласно Техническому Регламенту Таможенного Союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», содержание окадаиковой кислоты в тканях моллюсков не должно превышать 0,16 мг/кг, что в полной мере соответствуют международным величинам. Однако в РФ ее концентрация в рыбе не регулируется. Особое

внимание стоит уделять регионам, наиболее подверженным возникновению «красных приливов»; для России это побережье Японского моря, Дальневосточный регион. Также целесообразно проведение просветительской деятельности среди населения.

Литература

1. Каменева П.А., Орлова Т.Ю. Токсины группы окадаевой кислоты в гидробионтах морей России: продуценты, распространение, нормативное регулирование // Биология моря. 2017. Т. 43, № 5. С. 299-309.
2. Косякова Г.П., Прошин С.Н., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Действие окадаиковой кислоты и ее производных на клетки эукариотических организмов и их потенциальное фармакологическое значение // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. №2. С. 27-34.
3. Windust A. J., Wright J. L. C., McLachlan J. L. The effects of the diarrhetic shellfish poisoning toxins, okadaic acid and dinophysistoxin-1, on the growth of microalgae //Marine biology. 2019. Vol. 126. No. 1. P. 19-25.
4. Lee T. et al. The mechanism of diarrhetic shellfish poisoning toxin production in Prorocentrum spp.: physiological and molecular perspectives //Toxins. 2016. Vol. 8. No. 10. P. 272.
5. Valdiglesias Vanessa. Okadaic Acid: More than a Diarrheic Toxin. / Valdiglesias Vanessa, Prego-Faraldo María V., Pásaro Eduardo, Méndez Josefina, Laffon Blanca. // Marine Drugs. 2016. No. 11. P. 4328-4349
6. Telesh I., Schubert H., Skarlato S. Abiotic stability promotes dinoflagellate blooms in marine coastal ecosystems //Estuarine, Coastal and Shelf Science. 2021. P. 107239.

Literature

1. Kameneva P.A., Orlova T.Y. Toxins of the okadaic acid group in hydrobionts of the seas of Russia: producers, distribution, normative regulation // Biology of the sea. 2017.Vol. 43. No. 5. P. 299-309.

2. Kosyakova G.P., Proshin S.N., Bychkov E.R., Shabanov P.D. The action of okadaic acid and its derivatives on the cells of eukaryotic organisms and their potential pharmacological significance // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2018. No. 2. P. 27-34.
3. Windust A. J., Wright J. L. C., McLachlan J. L. The effects of the diarrhetic shellfish poisoning toxins, okadaic acid and dinophysistoxin-1, on the growth of microalgae //Marine biology. 2019. Vol. 126. No. 1. P. 19-25.
4. Lee T. et al. The mechanism of diarrhetic shellfish poisoning toxin production in Prorocentrum spp.: physiological and molecular perspectives //Toxins. 2016. Vol. 8. No. 10. P. 272.
5. Valdiglesias Vanessa. Okadaic Acid: More than a Diarrheic Toxin. / Valdiglesias Vanessa, Prego-Faraldo María V., Pásaro Eduardo, Méndez Josefina, Laffon Blanca. // Marine Drugs. 2016. No. 11. P. 4328-4349.
6. Telesh I., Schubert H., Skarlato S. Abiotic stability promotes dinoflagellate blooms in marine coastal ecosystems //Estuarine, Coastal and Shelf Science. 2021. P. 107239.