

А.М. Зайченко, д.б.н., Е.В. Андриенко, к.б.н.,
Е.С. Цыганенко, к.б.н.

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ТРИХОТЕЦЕНОВЫЕ МИКОТОКСИНЫ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного
НАН Украины, Киев

Макроциклические трихотецины (МЦТЦ) представляют группу высокотоксичных вторичных метаболитов, образуемых некоторыми видами микроскопических грибов — причинных агентов токсикозов человека и животных [1].

Имеющиеся в литературе сведения касаются преимущественно простых трихотецинов [2-4]. Относительно биологического действия МЦТЦ имеющиеся данные разрозненны, часто противоречивы и должным образом не систематизированы.

Ранее нами были опубликованы работы [5, 6], посвященные характеристике продуцентов МЦТЦ, их распространению в природе, физико-химическим свойствам и методам индикации этих веществ, физиологии токсинообразования и оценке токсигенного потенциала.

Настоящий обзор литературы продолжает серию работ относительно МЦТЦ и посвящен их биологическим свойствам.

Любой из представителей обширного класса трихотециновых микотоксинов в своё время был выделен в результате поиска веществ, обладающих особыми биологическими свойствами. И хотя специфическая активность многих из них при оценке потенциала существенно различается, все трихотециновые микотоксины характеризуются рядом общих свойств, важнейшими из которых являются токсичность для эукариотических организмов и сильное дермацидное и дерманекротическое действие. Отдельные трихотецины обладают в разной степени выраженной антивирусной, антибактериальной, фунгистатической, инсектицидной и фитотоксической активностью.

Многие представители этого класса характеризуются выраженным цитостатическим и иммунодепрессивным действием и рядом других биологических эффектов.

Антибиотическая активность

Об антибиотической активности различных веществ обычно судят по их действию на вирусы, бактерии, грибы, простейших. Вопрос относительно антибиотического действия микотоксинов вообще и МЦТЦ в частности изучен крайне недостаточно и ограничивается исследованием преимущественно неочищенных препаратов, полученных из токсинообразующих грибов. Такие препараты, как правило, представляют собой комплексы различных МЦТЦ. В частности изучения антибиотической активности препаратов из грибов *Dendrodochium* и *Stachybotrys*, являющихся продуцентами дендродохинов и стахиботриотоксинов [1, 7 — 10].

Антивирусная активность. Данные относительно антивирусной активности МЦТЦ крайне ограничены, хотя некоторые из этих веществ и обладают ингибиторной активностью в отношении развития вирусных инфекционных процессов.

Установлено [11], что веррукарин А проявляет антивирусную активность в отношении *Herpes simplex* (шт. HSV) при использовании метода диффузии в агар.

Maiss et al. [12] изучали способность культуральных фильтратов грибов индуцировать резистентность к вирусу мозаики огурцов. Было показано, что в опытах *in vitro* культуральные фильтраты *S. chartarum* не оказывают влияния на ин-

фекционность вируса. Развитие высокой резистентности к вирусу было характерным только для 21-суточной культуры гриба. Авторы считают, что эта индуцированная резистентность имела системные свойства и не была специфической. Нанесение фильтрата снижало у сверхчувствительных хозяев количество локальных повреждений на 25 %.

Установлена [13] антивирусная активность роридина А, сатратоксина G и бакхариноидов В-4 и В-5 в отношении вируса 2 типа (HSV-2), выращенного в клеточной культуре НЕр-2. Репродукция вируса ингибируется такими концентрациями микотоксинов: 1,4 нг/мл роридина А; 1,5 нг/мл сатратоксина G; 8,6 нг/мл бакхарина В-5 и 41 нг/мл бакхарина В-4, в то время как для Т-2 токсина эта величина составляла 2,3 нг/мл. Авторы полагают, что МЦТЦ интерферируют с ранним биосинтезом вирусного белка (но не синтеза вирусной РНК), включая вирусную ДНК-полимеразу.

Исходя из механизма действия МЦТЦ, считают [5], что эти вещества идеально подходят для обработки местных вирусных процессов, в частности при удалении бородавок, поскольку они быстро ингибируют репликацию вирусов, разрушая ткань в области инфекции, и оказывают непродолжительное влияние на нормальную регенерацию ткани. Автор допускает, что МЦТЦ могли бы составить альтернативу подофиллиновым смолам, которые используются для этой цели.

Антибактериальная активность. Первое сообщение относительно антибактериальной активности индивидуальных МЦТЦ касается веррукаринов и роридинов [14]. Эти исследователи показали, что лишь веррукарин А в концентрации 50 мкг/мл обладает слабым антибактериальным действием в отношении представителей грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* и др). Однако, в той же концентрации он оказался неактивным в отношении микобактерий и ряда других грамположительных организмов. Испытанные простые трихотецины — трихотецин, кротоцин, диацетоксисцирпенол (ДАОС), триходермин не проявляли антибактериальной активности даже в концентрации 400 мкг/мл, хотя фузаренон-Х обла-

дал определённой активностью в отношении представителей *Bacillus* и *Mycobacterium*, а ДАОС ингибировал рост *B. stearothermophilus* в концентрации 0,01 мкг/мл, что позволило использовать этот штамм для количественного определения микотоксина [15].

Вместе с тем рост *E. coli* и *B. subtilis* не ингибируется роридами А и Е, миотоксинами В и С [16].

Последующие исследования относительно механизма действия трихотеченовых микотоксинов [17], которые определили этот класс веществ как ингибиторов синтеза белка у эукариот, внесли ясность в этот вопрос и в значительной мере стимулировали исследования фунгистатических свойств МЦТЦ.

Фунгистатическая активность.

Все известные в настоящее время трихотечены обладают определёнными фунгистатическими свойствами, однако лишь для МЦТЦ является характерной способность ингибировать рост дрожжей и мицелиальных грибов в минимальных концентрациях. Если трихотечин ингибирует рост различных видов дрожжей (*Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *S. carlsbergensis*) и мицелиальных грибов (*Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *Penicillium digitatum*, *Fusarium* sp., *Mucor* sp., *Trichothecium roseum*) в концентрации 0,64 — 0,80 мкг/мл, то минимальная ингибирующая концентрация для веррукарин А составляла 0,5 мкг/мл. Высокую активность проявлял также роридин А [18].

Высокой фунгистатической активностью обладает веррукарин А в отношении *C. albicans* и некоторых сахаромикетов [5]. Значительно слабее она проявлялась в отношении других грибов (*Aspergillus*, *Blastomyces*), включая также патогенные для человека (*Trichophyton*, *Achorion*). Кроме веррукарин А, проявляющего эффект в концентрации порядка 0,5 мкг/мл, веррукарин В ингибировал рост грибов в значительно больших концентрациях, а роридин А вообще оказался неактивным.

По данным [16], *S. cerevisiae* проявляет высокую чувствительность в отношении исследуемых МЦТЦ, которые по снижению активности можно разместить в ряд: роридин А > роридин Е > миотоксин В > миотоксин С. Ингибиро-

вание роста дрожевой тест-культуры отмечалось и при наименьшей из исследуемых концентраций МЦТЦ — 0,31 мкг/мл. Минимальные концентрации веррукарин А и роридина А, ингибирующие рост *Kluyveromyces marxianus*, составляли 0,24 и 0,94 нМ, соответственно, что значительно ниже действующих концентраций Т-2 токсина и ДАОС (2,14 и 2,73 нМ/мл, соответственно) [18, 19].

Учитывая короткое время генерации, бактерии и дрожжи, по-видимому, являются наиболее подходящими объектами для биологической индикации микотоксинов. В связи с этим, целенаправленный поиск высокоспецифичных и высокочувствительных к МЦТЦ штаммов является весьма актуальной задачей.

Принимая во внимание это обстоятельство, нами [20] было предпринято широкомасштабное исследование антифунгальных свойств некоторых МЦТЦ (веррукарин А, роридаины А и Н) и простых трихотеченов (Т-2 токсин) в отношении большого количества дрожжевых тест-культур (всего 761 штамм, представленный 15 родами и 53 видами). Исходная концентрация трихотеченов составляла 10 мкг/мл.

Ставилась задача поиска индикаторных культур с целью использования их для разработки микробиологического метода индикации этих микотоксинов.

Как показали результаты изучения фунгистатической активности, все МЦТЦ, как и Т-2 токсин, обладают широким спектром действия. При этом представители 9 видов характеризовались чувствительностью ко всем изученным трихотеченовым микотоксинам без каких-либо исключений (*Schizosaccharomyces pombe*, *S. japonicum*, *K. marxianus* var. *lactus*, *K. marxianus* var. *dobzhanskii*, *C. inconspicua*, *Pichia dispersa*, *C. kefyr*, *Kloeckera javanica*, *Rhodotorula minuta*). Высокий процент чувствительных к исследуемым трихотеченам штаммов отмечен также среди видов родов *Kluyveromyces*, *Debaryomyces*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Candida*, *Saccharomyces*. Однако, все эти штаммы либо вообще не проявляли чувствительности к роридину Н, либо она была незначительной. Исключение составляли исследуемые штаммы *C. rugosa* и *C. kefyr*, которые оказались высокочувствительными к этому микотоксину.

К веррукарину А оказались чувствительными все изученные штаммы 20 видов, роридину А — 21 вид, к роридину Н — 9, к Т-2 токсину — 25 видов. Среди исследуемых представителей *C. albicans* и *R. aurantiaca* регистрировали высокий процент штаммов, чувствительных к МЦТЦ, и сравнительно низкий — к Т-2 токсину.

В целом следует отметить невысокую чувствительность исследуемых дрожжевых штаммов к отдельным трихотеченовым микотоксинам, однако для некоторых таксонов хорошо прослеживалась избирательность в отношении либо простых (Т-2 токсин), либо МЦТЦ (веррукарин А, роридаины А и Н). Выявлены также таксоны со смешанной избирательностью.

Высокий процент чувствительных штаммов определенного вида в большинстве случаев может характеризовать его как потенциальный источник тест-культур. Однако этот показатель не всегда коррелирует с их высокой чувствительностью. В связи с этим для оценки относительной чувствительности штаммов одного вида авторы использовали среднюю минимальную ингибирующую концентрацию. Очень высокой чувствительностью к исследуемым микотоксинам в условиях эксперимента характеризовались представители pp. *Schizosaccharomyces*, *Kluyveromyces*, отдельные виды *Candida*, *Pichia*, *Rhodotorula*. Средняя ингибирующая концентрация исследуемых трихотеченов колебалась от 0,06 до 1,0 мкг, а для отдельных штаммов — от 0,03 до 0,1 мкг.

В пределах исследуемой концентрации (10 мкг/мл) для различных трихотеченов было характерным фунгицидное или фунгистатическое действие, либо действие, сопровождавшееся вторичным или зависимым ростом дрожжей. Так, МЦТЦ в большинстве случаев проявляли фунгицидное действие, но ни на один из изучаемых видов трихотеченов, включая Т-2 токсин, не оказывали только фунгистатический эффект. Как правило, в пределах вида отмечали различное соотношение штаммов, подверженных фунгицидному или фунгистатическому действию исследуемых микотоксинов.

Особый интерес представляет факт обнаружения токсинзависимого роста штаммов дрожжей. Такие

штаммы были выявлены в небольшом количестве лишь в пределах вида *D. polymorphus*. Так, рост одного из штаммов находился в зависимости от веррукарин А и роридина Н, в то время как рост двух других — от роридина А. Рост 9 штаммов *D. polymorphus* зависел от Т-2 токсина.

Наличие токсинзависимого роста указывает на способность таких штаммов метаболизировать Т-2 токсин, а, следовательно, и на возможность их использования в качестве агентов детоксикации, что впоследствии и было нами показано [21].

Фитотоксическая активность

Фитопатогенное действие грибов, образующих трихотеценовые микотоксины, некоторые исследователи [22] объясняют фитотоксической активностью последних. Иногда эта закономерность устанавливалась случайно, как в исследованиях с ДАОС, когда фитотоксичность была обнаружена при отборе штаммов грибов, образующих гиббереллины.

С другой стороны, было показано, что в посевных семенах ряда растений обнаруживаются грибы рода *Myrothecium*: *M. leucotrichum* на горохе, *M. goidum* — на георгинах и настурции, *M. versucaria* — на соевых бобах и рисе. При этом *M. leucotrichum* оказался наиболее вирулентным видом. Все перечисленные виды известны как продуценты МЦТЦ.

Так, *M. goidum* является возбудителем острой пятнистости листьев и плодовой гнили дыни, но наряду с этим он образует в жидкой культуре роридин Е — метаболит с фитотоксическими свойствами в отношении ряда растений, в т.ч. и дыни.

При испытании 5 родительских сортов дыни и 16 F₁-гибридов на чувствительность к *M. goidum* и роридину Е было показано, что коэффициент корреляции между инокуляцией отдельных листьев патогеном и токсином составлял 0,94, что указывает на роль метаболита (роридина Е) в проявлении патогенности гриба.

Эти результаты предполагают также принципиальную возможность использования роридина Е в клеточной селекции устойчивости к *M. roridum*.

Установлено [1] наличие в продуктах метаболизма *Dendrodochium*

toxicum веществ, вызывающих фитотоксический эффект, который выражался в значительном снижении всхожести семян пшеницы, овса, кукурузы, гороха, сои, фасоли. В некоторых случаях содержание углеводов в стеблях растений под действием микотоксинов возрастало, а в корнях — снижалось. Однако, не было отмечено прямой корреляции между дозой токсина, ростом растений и содержанием углеводов.

Фитотоксический эффект *D. toxicum* был обусловлен присутствием в метаболитах гриба веррукарин А и роридина А [7]. Эти исследователи выявили высокую чувствительность к действию роридина А представителей семейства крестоцветных — редиса, репы и капусты. В данном случае активность роридина А была более, чем в 30 раз выше активности суммы метаболитов гриба. Веррукарин А обладал значительно меньшей активностью. Установлена избирательность фитотоксического действия веррукарин А в отношении проросших семян пшеницы — рост корней ингибировался больше, чем стеблей.

В результате опрыскивания всходов пшеницы, овса, ячменя, кукурузы, редиса, льна, хлопчатника отмечали отставание в развитии растений, подсыхание листьев, некрозы, искривление стеблей. В ряде случаев на верхушках листьев появлялись хлоротичные пятна, а сами листья приобретали светлозелёную окраску.

Для выделения микроорганизмов, обладающих фитотоксическими свойствами, в качестве удобного и надёжного теста предложено использовать один из штаммов хлореллы [23].

При изучении биологической активности роридина А, роридина Е, веррукарин А, веррукарин J, а также некоторых других МЦТЦ в отношении этиолированных coleoptiles пшеницы, фасоли, кукурузы, табака установлено [24], что все исследованные метаболиты ингибировали рост coleoptiles в концентрациях 10^{-3} — 10^{-6} М, а веррукарин А проявлял активность в чрезвычайно низкой концентрации порядка 10^{-8} М, т.е. в 10 раз более активен, чем хетоглобин К, и в 100 раз, чем абсцизовая кислота. Это обстоятельство ставит МЦТЦ в ряд наиболее активных веществ, когда-либо ис-

пытываемых при помощи этого теста. Процент ингибирования роста при концентрации 10^{-5} М для различных трихотеценов был следующим: веррукарин А — 79,9%; веррукарин J — 81,8%; роридин А — 40,4%; изо-роридин Е — 59,6%; бакхариноид В-4 — 59,6% и трихверрин В — 61,5%.

Было показано также, что смесь роридинов А и Е (в соотношении 5 : 4) полностью ингибировала прорастание семян брокколи, моркови, редиса, турнепса в концентрации 1 мкг/мл ($\approx 2 \times 10^{-6}$ М). Ячмень, латук, кукуруза и томаты были более устойчивыми [25]. Прорастание семян alfalfa полностью ингибировалось веррукарин А, роридином А и 8β-гидроксироридином Е в концентрациях 50; 12,5 и 12,5 мкг/мл, соответственно [26].

У интактных растений МЦТЦ вызывают хлорозы, некрозы и уродства. Транслокация из листьев в корни, по-видимому, не имеет места у растений гороха [22]. Однако обратная транслокация — от корней к листьям отмечалась, по крайней мере, для Т-2 токсина и триходермола.

Бразильский кустарник *Vaccaria megapotamica* оказался абсолютно резистентным к действию веррукарин А и роридина А — он поглощал эти вещества корневой системой, трансформировал их в 8β-гидроксипроизводные и концентрировал в листьях [6].

Поглощение и транслокация веррукарин А и роридинов отмечены у растений томатов, перца, артишока, однако они сильно повреждались и погибали уже при использовании концентраций порядка 500 мкг/мл [6], в то время как интактные растения *V. megapotamica* могли абсорбировать тысячи долей на миллион роридина А — вещества, которое токсично для подавляющего большинства растений в концентрациях несколько долей на миллион. Механизм столь высокой устойчивости этого растения к токсическому действию МЦТЦ остаётся неясным, но он не обусловлен меньшей токсичностью бакхариноидов, поскольку многие из них являются более токсичными, чем веррукарин А и роридин А.

Другой вид кустарника — *V. coridifolia* также обладал способностью к абсорбции МЦТЦ, одна-

ко, он накапливал их в различных частях растения в неизменном виде. Накопление нативных микотоксинов этим растением представляет уникальное явление, поскольку иллюстрирует миграцию метаболита в растение, которая ранее не отмечалась [28].

Интересно отметить, что суспензированные клетки культуры *B. coridifolia* проявляли значительно более высокую чувствительность к бакхариноиду В-4, чем к роридинам А и Е, в то время как *B. megapota mica* был значительно более чувствительным к роридинам, чем к бакхариноиду В-4 [29].

Цитотоксическая

и противопухоловая активность

Классическими исследованиями Harri et al. [14] показано, что веррукарин А и В, роридин А и триходермол ингибируют рост опухолевых клеток мышинной мастоцитомы Р815. Концентрации исследуемых трихотенов, оказывающие пятидесятипроцентный эффект, имели значения (в мкг/мл): веррукарин А — 0,0006; веррукарин В — 0,003; роридин А — 0,001; триходермол — 0,05. Действующие дозы веществ ставят их в ряд наиболее сильных цитостатических агентов.

Делящиеся клетки фибробластов куриных эмбрионов в значительной степени были подвержены действию веррукарин А в концентрации 0,01 мкг/мл уже спустя 4 часа после обработки, в то время как неделящиеся клетки проявляли очень слабую чувствительность даже к концентрации порядка 10 мкг/мл через 24 часа после контакта [30]. Патология делящихся клеток проявлялась в возникновении хромосомных аббераций и полном нарушении митоза. Авторы предполагают взаимодействие веррукарин А с S-фазой клеточного цикла, сопровождающейся удвоением ДНК. Веррукарин А и В, роридин А также проявляют цитостатическую *in vivo* активность в отношении саркомы 37 и асцитной опухоли Эрлиха у мышей и карциномы Волькера — у крыс [14], а веррукарин А оказался активным и в отношении саркомы Yoshida [30].

Установлено опухолеспецифическое и эмбриотоксическое действие веррукарин А на опухоль хориоаллантоисной мембраны [31], хотя его механизм неизвестен.

При изучении действия бесклеточных экстрактов *S. atra* на многослойную культуру клеток почечного эпителия телёнка отмечены снижение содержания клеточной РНК, грануляция ядерного хроматина, отсутствие оболочек в отдельных клетках [32]. Действие токсинов *S. alternans* на культуру фибробластов мышей проявлялось фрагментацией ядерного хроматина, вакуолизацией цитоплазмы, исчезновением ядерной мембраны, которые сопровождалась общей деструкцией клеток в течение 24 ч наблюдения [33].

Обнаружено [34] снижение митотического индекса культивируемых клеток животных под воздействием ДАОС. Аналогичные наблюдения были сделаны и в отношении культуры растительных клеток (корешки *Allium sera*), у которых ДАОС в концентрации 0,1 — 1000 мкг/мл индуцировал хромосомные абберации [35]. Некоторые авторы [36] не отмечали каких-либо хромосомных аббераций или других кластогенных эффектов в культивируемых клетках корневой меристемы этого растения при обработке 20 — 100 мкг/мл Т-2 токсина или 10 мкг/мл сатратоксина Н, которые являются сильными митотическими ингибиторами, сравнимыми по действию с колхицином.

При изучении отдельных трихотенов на различные клеточные линии и животный организм в целом было показано, что иерархия токсичности остаётся сходной с той, которая была установлена на дрожжах [37 — 39]. В *Yeo*-клетках синтез белка ингибируется на 50% роридином А в концентрации 0,0064 мкг/мл; Т-2 токсином — 0,0065 мкг/мл и НТ-2 токсином — 0,0276 мкг/мл [37]. В селезённых лимфоцитах крыс 50%-ное ингибирование синтеза белка этими микотоксинами было таким же, как и в дрожжевой системе и вызывалось концентрациями (в мкг/мл): веррукарин А — 0,0015; роридин А — 0,0027; Т-2 токсина — 0,0028 и НТ-2 токсина — 0,0042 [39]. 100%-ная гибель человеческих миелоидных лейкоэмических клеток через 5 сут после их обработки трихотенонами наблюдается в таких концентрациях (в мкг/мл): роридин А — 0,0005; веррукарин А — 0,005; Т-2 токсин — 0,008 и НТ-2 токсин — 0,008. Роридин А оказался более токсичным, чем веррукарин А [38].

Этанольные экстракты *B. megapota mica* проявляют значительную подавляющую *in vitro* активность в отношении КВ-клеток карциномы человека и *in vivo* активность против Р388 лейкемии мышей. Был выделен и структурно охарактеризован один из сильнейших антилейкемических агентов — бакхарин — первый из трихотеновых метаболитов, изолированный из растительного источника [40]. 50%-ные ингибирующие концентрации бакхарина и его производных (10^{-3} — 10^{-4} мкг/мл) находятся на уровне, характерном для других МЦТЦ [40, 41]. Однако антилейкемическая активность бакхариноидов в отношении лейкемии мышей Р388 в опытах *in vivo* оказалась существенно выше [42, 43], что объясняют большей окисленностью А-кольца трихотекана и наличием в молекуле второй эпоксидной группы в положении "9, 10", что было подтверждено в опытах с соответствующими химическими производными веррукарин А и В [44, 45].

Предположение о том, что макролидная группировка в молекуле МЦТЦ повышает силу их антилейкемического действия, было подтверждено в опытах с трихотеканами, которые отличаются от роридина Е и изо-роридина Е лишь наличием молекулы воды и незавершенностью макролидной группировки [46]. Эти вещества не проявляли *in vivo* Р388 антилейкемической активности (и токсичности) даже при дозе 32 мг/кг. Цитотоксическая активность трихотеканов в отношении L1210 лейкемии мышей в опытах *in vitro* была на два порядка ниже токсичности изо-роридина Е [45].

Макроциклические миротоксины, образуемые фитопатогенным штаммом *M. roridum*, обладали сильным цитотоксическим действием в отношении L1200-клеток [47]. Характерные ID_{50} для миротоксинов А и В составляли 0,0005 и 0,017 мкг/мл, соответственно, что сравнимо с вертиспорином, цитотоксический эффект которого в отношении клеток HeLa составлял 0,001 мкг/мл [48].

Высокая цитотоксическая активность миротоксинов и вертиспорина представляется весьма интересной в плане их структурных особенностей. Полная редукция 7',8',9',10'-диеновой системы сопровождается существенной потерей

токсичности МЦТЦ, в то время как вертиспорин и миротоксины сохраняют её на уровне, характерном для МЦТЦ, имеющим конъюгированную диеновую группировку.

Роритоксины проявляли цитотоксичность в отношении L1210 лейкоэмических клеток с ID_{50} (в мкг/мл): для роритоксина А — 0,0011; роритоксина В — 0,0017; роритоксина С — 0,0042; роритоксина D — 0,0021 [49]. В опытах *in vivo* в отношении P388 лейкемии мышей (внутрибрюшинное введение) роритоксин В проявляет токсичность в концентрации 80 мкг/кг, т.е. это вещество наиболее токсично из всех трихотеченовых микотоксинов [4]. Близким по токсичности в отношении V16 меланомы мышей оказался миротоксин В — $LD_{50} \approx 100$ мкг/кг [46].

Предложен метод определения цитотоксической активности трихотеченовых микотоксинов, в основе которого лежит способность митохондриальных дегидрогеназ изменять окраску тетразолиевых солей, в частности жёлтой соли на оранжевую [50]. В опытах с использованием культуры клеток почечного эпителия свиней (SK), собак и линии клеток HeLa было показано, что наиболее чувствительной к используемым микотоксинам оказалась культура клеток SK, а наиболее сильный цитотоксический эффект был отмечен для трихотеченовых микотоксинов (ID_{50} , мкг/мл): веррукарин А — 0,1; роридин А — 0,1; сатратоксин J — 0,2; роридин J — 0,4; Т-2 токсин — 0,4; дезоксиниваленол — 0,8; сатратоксин Н — 1,6 и сатратоксин G — 6,3.

В целом, клетки животных оказались более чувствительными к цитотоксическому действию трихотеченовых микотоксинов, чем клетки растений.

Таким образом, МЦТЦ, являясь одними из наиболее сильных цитотоксических агентов, в большинстве случаев сохраняют и высокую токсичность для теплокровных. Это обстоятельство существенно осложняет перспективы их практического использования. Однако исследования, посвящённые химической модификации МЦТЦ [44, 45], вселяют надежду на то, что это препятствие будет преодолено.

Хотя трихотечены и были открыты при изучении антифунгальных свойств природных веществ как потенциальных агентов медицинс-

кого назначения, их противоопухолевые свойства не менее интересны. Они широко исследовались Doyle et Brander [51], Jarvis et Acierto [52] и другими.

Естественно встречающиеся роридины и веррукарин являются сильными цитотоксическими агентами, однако, они обладают лишь маргинальной *in vivo* активностью в отношении P388 мышинной лейкемии, в то время как 8β -гидроксированные и $9\beta,10\beta$ -эпоксидированные производные роридинов (бакхариноиды) проявляют более высокую активность.

Интересно, что $9\alpha,10\alpha$ -эпоксид и 8α -гидроксипроизводные веррукарин и роридинов имеют *in vivo* и *in vitro* активности, сходные с таковыми родительских молекул. Это может свидетельствовать о том, что стереохимия окисления А-кольца в трихотекане является критической в проявлении *in vivo* токсичности в отношении P388 клеток.

Высокая токсичность трихотеченов и их производных не исключает потенциальную возможность их клинического применения. По-видимому, основной проблемой здесь может быть селективность между нормальными и опухолевыми тканями и повышение её за счёт использования моноклональных конъюгатов антитело-микотоксин, посредством которых цитотоксический агент будет доставляться только к связанному с опухолью антигену. Предварительные результаты испытания противоопухолевой активности конъюгатов веррукарин А рассматриваются как подающие надежды [4, 53].

Другие стороны биологического действия макроциклических трихотеченов

Помимо уже рассмотренных, трихотеченовые микотоксины обладают широким спектром других биологических эффектов, включая инсектицидную активность, действие на простейших и ракообразных. Для отдельных представителей этого семейства метаболитов характерна мутагенная и канцерогенная активность.

Показано [54], что культуральные фильтраты *M. goidum* ингибируют выкормку, а впоследствии вызывают гибель мексиканского бобового жука. Этим исследователям удалось выделить метаболиты, ответственные за инсектицидное дей-

ствие. Один из них оказался идентичным роридину А, другой — веррукарину А. Опрыскивание листьев растворами, содержащими 6,5 мкг/мл роридина А или 3,2 мкг/мл веррукарин А вызывало 50%-ное ингибирование выкормки бобового жука или его личинок. Более высокие концентрации вызвали гибель насекомых. LD_{50} веррукарин А для этого насекомого составляла около 0,5 мкг/особь. Основными симптомами проявления токсичности трихотеченов для насекомых были атаксия и гиперэкстензия лапок.

Трихотеченовые микотоксины проявляют токсичность в отношении личинок moskitov (*Aedes aegypti*) и *Drosophila melanogaster* [55], а также в отношении взрослых насекомых [56]. Показано, что ларвицидная активность трихотеченов вполне согласуется с их цитостатическими свойствами, характерными для веррукарин А, веррукарин В, роридин А, ацетилверрукарин А, которые вызывали гибель личинок в дозах 25 мкг/мл через 72 часа. Однако, Sorsa et al. [57] отмечают почти тотальную нетоксичность Т-2 токсина и лишь слабую токсичность сатратоксина Н для *Drosophila*. Гибели насекомых не наблюдали в течение 48 ч даже при использовании 0,1% раствора Т-2 токсина в 1%-ном растворе сахарозы, в то время как острая токсичность сатратоксина Н проявлялась в концентрациях на порядок ниже. Все же, для обоих токсинов время выживания дрозофил значительно сокращалось.

Скармливание гусеницам рисовой моли (*Corcyra cephalonica* St.) пшеницы, контаминированной *S. atra*, сопровождалось задержкой их роста [58], а дендродохин (комплексный препарат *D. toxicum*) в концентрации 1% вызывал гибель около 97% восковой огнёвки и около 60% яблоневой горностаевой моли [59]. Тутовый шёлкопряд оказался более чувствительным к действию дендродохина, чем стахиботриотоксина. Более того, последний проявлял определенное стимулирующее действие на рост тутового шёлкопрядя, что выражалось в увеличении веса куколок, которое, однако, сопровождалось снижением их шёлковоспособности. Наряду с общетоксическим действием, дендродохин способствовал инфицированию тутового шёлкопрядя бактериями и вируса-

ми. Более высокие концентрации дендродохина (5 — 10%) инициировали у большой восковой огнёвки появление некрозов, локализованных в области межсегментных сочленений и на ложноножках, уплотнение кутикулы, препятствующее линьке, и другие повреждения куколок, а также гибель насекомых на различных этапах развития.

Показано [60, 61], что эфирные экстракты из *S. atra* оказывают летальный эффект на *Paratmaecium caudatum*. Минимальная концентрация действующего вещества, которая вызывала гибель простейших, составляла 20 мг/мл.

Некоторые ракообразные, в частности *Artemia salina*, очень чувствительны к метаболитам, образующимся *S. atra* [62], что позволило автору предложить использование личинки рачка для индикации токсических метаболитов этого гриба.

Микотоксины, которые обладают способностью интерферировать с ДНК, как правило, обладают мутагенными и/или канцерогенными свойствами. Изучение канцерогенности мутагенов, с одной стороны, и мутагенности канцерогенов, с другой, определило коррелятивные взаимоотношения между этими двумя свойствами.

Впервые обстоятельное изучение канцерогенного потенциала

трихотеценов было предпринято Marasas et al. [27]. Форелям скармливали корм, содержащий от 200 до 400 ppb Т-2 токсина, в течение 12 мес и наблюдали развитие гепатом. Белые крысы, получавшие 5-15 ppm Т-2 токсина, отставали в росте, имели воспаления на коже вокруг носа и рта. Отмечались значительные патологические изменения в органах, однако новообразований при этом не наблюдалось.

Введение Т-2 токсина внутрижелудочно белым крысам в дозах от 0,2 до 0,4 мг/кг массы (оральная доза LD₅₀ для белых крыс составляет 3,8 мг/кг) 3 — 8 раз способствовало развитию опухолей и сердечно-сосудистых повреждений [63]. При этом опухоли печени не регистрировались, но отмечались неопластические изменения в клетках желудка, поджелудочной железы и селезёнки. На основании этих данных делается вывод о канцерогенности Т-2 токсина при длительной его циркуляции в организме.

Сообщается о развитии лейкемии у мышей, которые получали Т-2 токсин путём аппликаций на кожу в течение длительного периода [64]. Исследователи, однако, считают, что такое действие может быть связано и со способностью этого метаболита подавлять иммунную систему животных.

Мутагенный потенциал Т-2 токсина изучался также и в отношении растений и высших животных. Он основан на способности индуцировать хромосомные абберации в клетках костного мозга китайского хомячка. Этот токсин вызывал изменения в метафазе в сублетальных концентрациях только при внутрибрюшинном введении. При оральном же введении 2,5 мг/кг Т-2 токсина один раз в неделю в течение 6 недель не отмечали каких-либо хромосомных аббераций [65].

Ранее уже отмечалась способность ДАОС вызывать хромосомные абберации в культивируемых животных и растительных клетках [34 — 36].

На основании приведенных данных, отнесение Т-2 токсина к бесспорным канцерогенам представляется пока не совсем убедительным [65], поскольку трихотецены не индуцируют повреждений ДНК в противоположность другим микотоксинам, таким как патулин и пеницилловая кислота.

Хотя не все трихотеценовые микотоксины изучались на животных, однако, можно с уверенностью сказать, что большинство из них весьма токсичны для птиц, мышей, крыс, морских свинок, кроликов, кошек, свиней, крупного рогатого скота, обезьян и человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Билай В.И., Пидопличко Н.М. Токсикобразующие микроскопические грибы. — Киев: Наук. думка, 1970. — 290 с.
2. Bamburg J.R., Strong F.M. 12,13-Epoxytrichothecenes / Microbial Toxins / Eds. S. Kadis, A. Ciegler, S.J. Ajl. — New York, London: Acad. Press, 1971. — P. 207 — 292.
3. Tamm Ch. The antibiotic complex of the verrucarins and roridins. // Progr. in Chem. Org. Natur. Prod. — 1974. — V. 31. — P. 64 — 117.
4. Bamburg J.R. Biological and biochemical actions of trichothecene mycotoxins // Progr. Mol. And Subcell. Biol. — 1983. — 8, № 1. — P. 41 — 110.
5. Зайченко А.М., Рубежнюк И.Г., Кобзистая О.П. Макроциклические трихотеценовые микотоксины: продуценты, распространение, определение, физиология токсинообразования, токсигенный потенциал. // Совр. проблемы токсикологии. — 2001. — № 2. — С. 56 — 62.
6. Смірнов В.В., Зайченко О.М., Андрієнко О.В. Біологічно активні метаболіти грибів роду *Stachybotrys* Corda. // Совр. проблемы токсикологии. — 2002. — № 3. — С. 15 — 24.
7. Панозишвили К., Зольникова Н.В., Боровков А.В. Веррукарин А из *Dendrodochium toxicum*. // Химия природных соединений. — 1972. — № 2. — С. 245.
8. Eppley R.M. Chemistry of stachybotryotoxigenesis / Mycotoxins in Human and Animal Health / Ed. J. Rodricks. — Park Forest South: Pathotox. Publ., 1977. — P. 285 — 293.
9. Зайченко А.М., Рубежнюк И.Г. Химическая природа дендродохинов. // Микробиол. журн. — 1999. — 61, № 1. — С. 46 — 59.
10. Харченко С.Н. Антимикробная активность микотоксинов. // Микробиол. журн. — 1986. — 48, № 1. — С. 71 — 77.
11. Tamura G., Ando K., Suzuki S., Takatsuki A., Arima K. Antiviral activity of brefeldin A and verrucarins. // J. Antibiotics. — 1968. — 21, № 1. — С. 160.
12. Maiss E., Schoenbeck F., Poehling H.M. Induced resistance against virus infections by culture filtrates of *Stachybotrys* chartarum. // Z. Pflanzenscheetz. — 1987. — 94, № 1. — P. 74 — 87.
13. Okazaki K., Yoshizawa T., Kimura S. Antiviral activity of macrocyclic trichothecene mycotoxins and related compounds baccharinoids B-4 and B-5 against Herpes simplex virus type 2. // Agric. Biol. Chem. — 1989. — 53, № 6. — P. 1441 — 1444.
14. H?rri E., Loeffler W., Sigg H.P. ?ber die verrucarine und roridine, eine gruppe von cytostatisch hochwirksamen antibiotica aus *Myrothecium* — arten. // Helv. Chim. Acta. — 1962. — 45, № 3. — S. 839 — 853.
15. Ueno Y. Trichothecenes — chemical, biological and toxicological aspects. // Dev. Food Sci. — 1983. — № 1. — P. 20 — 38.
16. Habermehl G.G., Busam L., Heydel P. Macrocyclic trichothecenes: cause of livestock poisoning by the Brazilian plant *Baccharis coridifolia*. // Toxicon. — 1985. — 23, № 5. — P. 731 — 736.
17. Ueno Y. Mode of action of trichothecenes. // Pure Appl. Chem. — 1977. — 49, № 11. — P. 1737 — 1745.
18. Schappert K.T., Koshinsky H.A.,

- Khachatourians G.G.* Growth inhibitions of yeast by T-2, HT-2, T-2 triol, T-2 tetraol, diacetoxyscirpenol, verrucarol, verrucarins A and roridin A mycotoxins. // J. Amer. Coll. Toxicol. — 1986. — 5, № 2. — P. 181 — 187.
19. *Koshinsky H.A., Hannan P.J., Khachatourians G.G.* HT-2 toxin, roridin A, T-2 toxin and verrucarins A mycotoxins inhibit carbon dioxide production by *Kluyveromyces marxianus*. // Can. J. Microbiol. — 1991. — 37, № 4. — P. 933 — 938.
 20. *Зайченко А.М., Нагорная С.С., Кириллова Л.М., Ганова Л.А., Крюкова О.В.* Антибиотические свойства некоторых макроциклических трихотеценовых микотоксинов. // Микробиол. журн. — 1992. — 54, № 3. — С. 34 — 40.
 21. *Кобзиста О.П., Зайченко О.М.* Мікробіологічна інактивація Т-2 токсину. // Совр. проблемы токсикологии. — 2001. — № 1. — С. 39 — 41.
 22. *Marasas W.F.O., Smalley E.B., Bamburgh J.R.* Phytotoxicity of T-2 toxin produced by *Fusarium tricinctum*. // Phytopathology. — 1971. — 61, № 12. — P. 1488 — 1491.
 23. *Зольникова Н.В.* Метод массового отбора фитотоксических почвенных метаболитов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Ленинград, 1979. — 22 с.
 24. *Cutler H.G., Jarvis B.B.* Preliminary observations on the effects of macrocyclic trichothecenes on plant growth. // Environ. And Exp. Bot. — 1985. — 25, № 2. — P. 115 — 128.
 25. *Kuti J.O., Mokhtari N., Jarvis B.B., Bean G.A.* Allelopathic potential of plant-derived macrocyclic trichothecenes on selected crop species. // Biodeterior. Res. — 1989. — 2, № 2. — P. 383 — 386.
 26. *Kobayashi A., Nakae Y., Kawaski T., Kawazu K.* Fungal trichothecenes which promote callus initiation from the alfalfa cotyledon. // Agric. Biol. Chem. — 1989. — 53, № 3. — P. 585 — 589.
 27. *Marasas W.F.O., Bamburgh J.R., Smalley E.B., Strong F.M., Ragland W.L., Degurse P.E.* The effects on trout, rats and mice of T-2 toxin produced by the fungus *Fusarium tricinctum* (Cd) Snyder et Hansen. // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1969. — 15, № 3. — P. 471 — 482.
 28. *Jarvis B.B.* Macrocyclic trichothecenes / Mycotoxins and Phytoalexins / Eds. R.P. Sharma, D.K. Salunkhe. — Boca Ration u.a.: CRC Press, 1991. — P. 361 — 421.
 29. *Jarvis B.B., Kuti J.O., Bean G.A.* Phytotoxicity of macrocyclic trichothecenes toward *Baccharis* cell lines. // Proc. Jap. Assoc. Mycotoxicol. — 1988. — 1, № 1. — P. 199.
 30. *R?sch M.E., St?helin H.* ?ber einige biologische wirkungen des cytostaticum verrucarins A. // Arzneim.-Forsch. — 1965. — 15, № 4. — S. 893 — 897.
 31. *Rauen H.M., Norpoth K.* Tumor-specific fische wirkungen von substanzen der Podophyllotoxin- und verrucaria-reihe am chorioallantoismembran-tumorsystem. // Arzneim.-Forsch. — 1966. — 16, № 7. — S. 1594 — 1599.
 32. *Palyusik M.* Damage to farm animals by *Fusarium* and *Stachybotrys* toxins and toxin detection. // Monatsch. Veterinaarmed. — 1981. — 36, № 12. — P. 504 — 507.
 33. *Korpinen E.-L.* Studies on *Stachybotrys alternans* V. Comparison of rabbit skin, mouse fibroblast culture and brine shrimp tests as detectors of *Stachybotrys* toxins. // Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B. — 1973. — 82, № 2. — P. 465 — 469.
 34. *St?helin H., Kalberer-Rusch M.E., Signer E.* ?ber einige biologische Wirkungen des Cytostaticum diacetoxyscirpenol. // Arzneim.-Forsch. — 1968. — 18, № 5. — S. 989 — 994.
 35. *Reiss J.* Mycotoxin poisoning of *Allium cepa* root tips. II. Reduction of mitotic index and formation of chromosomal aberration and cytological abnormalities by patulin, rubratoxin B and diacetoxyscirpenol. // Cytologia. — 1974. — 39, № 4. — P. 703 — 708.
 36. *Linnainmaa K., Sorsa M., Ilus T.* Epoxytrichothecene mycotoxins as C-mitotic agents in *Allium*. // Hereditas. — 1979. — 90, № 2. — P. 151 — 156.
 37. *Thompson W.L., Wannemacher R.W.* Structure-function relationships of 12,13-epoxytrichothecene mycotoxins in cell culture: comparison to whole animal lethality. // Toxicol. — 1986. — 24, № 5. — P. 985 — 994.
 38. *Samara A., Yagen B., Agranat I., Rachmilewitz E.A., Fibach E.* Induction of differentiation in human myeloid leukemic cells by T-2 toxin and other trichothecenes. // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1987. — 89, № 2. — P. 418 — 428.
 39. *Koshinsky H.A., Khachatourians G.G.* Mycotoxicoses: the effects of mycotoxin combination / Ed. Y.H. Hui. — Handbook of Foodborne disease. — New York: Marcel Dekker. — 1994. — P. 463 — 520.
 40. *Kupchan S.M., Jarvis B.B., Dailey R.G.* Baccharin, a novel potent antileukemic trichothecene triepoxyde from *Baccharis megapotamica*. // J. Amer. Chem. Soc. — 1976. — 98, № 22. — P. 7092 — 7093.
 41. *Kupchan S.M., Jarvis B.B., Kupchan M.S.* Antileukemic trichothecin epoxydes. // J. Org. Chem. — 1979. — 44, № 3. — P. 421 — 424.
 42. *Jarvis B.B., Stahly G.P., Pavanadasivam G.* Antileukemic compounds derived from the chemical modification of macrocyclic trichothecenes. I. Derivatives of verrucarins A. // J. Med. Chem. — 1980. — 23, № 9. — P. 1054 — 1058.
 43. *Jarvis B.B., Pavanadasivam G., Holmlund C.E.* Biosynthetic intermediates to the macrocyclic trichothecenes. // J. Amer. Chem. Soc. — 1981. — 103, № 2. — P. 472 — 474.
 44. *Jarvis B.B., Stahly G.P., Curtis C.R.* Antitumor activity of fungal metabolites: verrucarins B-9,10-epoxydes. // Cancer Treat. Rep. — 1978. — 62, № 10. — P. 1585 — 1586.
 45. *Jarvis B.B., Mazzola E.P.* Macrocyclic and other novel trichothecenes: their structure, synthesis and biological significance. // Accounts Chem. Res. — 1985. — 15, № 12. — P. 388 — 395.
 46. *Jarvis B.B., Vrduhula V.M.* New trichoveroids from *Myrothecium verrucaria*: 16-hydroxytrichoderma-dienediols. // J. Antibiot. — 1983. — 36, № 2. — P. 459 — 462.
 47. *Jarvis B.B., Lee Y.-W., C?mezoglu F.T.* Myrotoxins: a new class of macrocyclic trichothecenes. // Tetrahedron Lett. — 1985. — 26, № 40. — P. 4859 — 4862.
 48. *Minato H., Katayama T., Tori K.* Vertisporin, a new antibiotic from *Verticimonosporium diffractum*. // Tetrahedron Lett. — 1975. — № 30. — P. 2579 — 2582.
 49. *Jarvis B.B., Yatawara C.S.* Roritoxins: new macrocyclic trichothecenes from *Myrothecium roridum*. // J. Org. Chem. — 1986. — 51, № 15. — P. 2906 — 2910.
 50. *Hanelt M., Gareis M., Kollarczik B.* Cytotoxicity of mycotoxins evaluated by the MTT-cell culture assay. // Mycopathologia. — 1994. — 128, № 1. — P. 167 — 174.
 51. *Doyle T.W., Bradner W.T.* Trichothecenes / Anticancer Agents on Natural Product Models / Eds. J.M. Cassidy, J.D. Douros. — New York: Acad. Press. — P. 43 — 57.
 52. *Jarvis B.B., Aciero A.M.* Anticancer properties of trichothecenes / Trichothecene Mycotoxicosis: Pathophysiologic Effects / Ed. V.R. Beasley. — Boca Raton: CRC. Press. — P. 73 — 81.
 53. *Laguzza B.C., Nichols C.L., Briggs S.L., Culliman G.J., Johnson D.A., Starling J.J., Baker A.L., Bumol T.F., Corvalan J.R.F.* New antitumor monoclonal antibody — vinca conjugates LY203725 and related compounds: design, preparation and representative in vivo activity. // J. Med. Chem. — 1989. — 32, № 3. — P. 548 — 557.
 54. *Kishaba A.N., Shankland D.L., Curtis R.W.* Substances inhibitory to insect feeding with insecticidal properties from fungi. // J. Econ. Entomol. — 1962. — 55, № 2. — P. 211 — 217.
 55. *Grove J.F., Hoskin M.* The larvicidal activity of some 12,13-epoxytrichothec-9-enes. // Biochem. Pharmacol. — 1975. — 24, № 4. — P. 959 — 962.
 56. *Reiss J.* Insecticidal and larvicidal activities of the mycotoxins aflatoxin B1, rubratoxin B, patulin and diacetoxyscirpenol toward *Drosophila melanogaster*. // Chem. Biol. Interact. — 1975. — 10, № 2. — P. 339 — 343.

57. *Sorsa M., Linnainmaa P.M., Ilus T.* Evaluation of the mutagenicity of epoxytrichothecene mycotoxins in *Drosophila melanogaster*. // *Hereditas*. — 1980. — 92, № 1. — P. 163 — 165.
58. *Parthasarathy V.V., Surendranath M., Damodaran C., Ramadoss C.S., Shanmugasundaran E.R.B.* The insect *Corcyga cephalonica* St. (rice moth larva) as a convenient test organism in mycotoxicological studies. // *Current. Sci.* — 1972. — 41, № 5. — P. 638 — 639.
59. *Витинев И.В.* Физиологическая реакция некоторых чешуекрылых на действие микотоксинов и силантра-нов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.09. — Киев: УСХА, 1978. — 22 с.
60. *Palyusik M.* Biological test for the toxic substance of *Stachybotrys alternans*. // *Acta Vet. Acad. Sci. Hung.* — 1970. — 18, № 3. — P. 363 — 372.
61. *Palyusik M.* A malacok stachybotryotoxin okozta anaemiaja. // *Magy. allatorr. lapja*. — 1973. — 28, № 11. — P. 609 — 611.
62. *Eppley R.M.* Sensitivity of brine shrimp (*Artemia salina*) to trichothecenes. // *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* — 1974. — 57, № 6. — P. 618 — 620.
63. *Schoental R., Joffe A.Z., Yagen B.* Cardiovascular lesions and various tumors found in rats given T-2 toxin, a trichothecene metabolite of *Fusarium*. // *Cancer Res.* — 1979. — 39, № 12. — P. 2179 — 2189.
64. *Lafarge-Frayssinet C., Decloite F., Mousset S., Martin M., Frayssinet C.* Induction of DNA single-strand breaks by T-2 toxin, a trichothecene metabolite of *Fusarium*. Effect on lymphoid organs and liver. // *Mutation Res.* — 1981. — 88, № 1. — P. 115 — 123.
65. *Norppa H., Penttila M., Sorsa M., Hintikka E.-L., Ilus T.* Mycotoxin T-2 of *Fusarium tricinctum* and chromosome changes in Chinese hamster bone marrow. // *Hereditas*. — 1980. — 93, № 2. — P. 329 — 332.

О.М. Зайченко, О.В. Андрієнко, К.С. Циганенко

МАКРОЦИКЛІЧНІ ТРИХОТЕЦЕНОВІ МІКОТОКСИНИ: БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Аналіз даних за останні 30 років засвідчує багатовекторність біологічних ефектів макроциклічних трихотеценів, а саме їх антибіотичну, фунгістатичну, фітотоксичну, інсектицидну, цитотоксичну, протипухлинну та інші активності.

О.М. Zaichenko, O.V. Andrienko, K.S. Tsyganenko

MACROCYCLIC TRICHOTECENE MYCOTOXINS: THE BIOLOGICAL ACTIVITY

As a result of experimental data (from last 30 years) analysis it has been shown the many-sided of biological effects of macrocyclic trichothecenes in particular their antibiotic, phytotoxic, insecticide, cytotoxic, antitumor u.a. activity.