

Обзорная статья

АЛЬТЕРНАРИАТОКСИНЫ КАК ФАКТОР РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

И.В. Аксенов¹, И.Б. Седова¹, З.А. Чалый¹, В.А. Тутельян^{1,2}

¹Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Российская Федерация, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Альтернариатоксины представляют собой токсичные метаболиты широко распространенных в природе плесневых грибов рода *Alternaria*. Целью обзора являлась характеристика альтернариатоксинов, наиболее часто обнаруживаемых в пищевых продуктах и представляющих реальную угрозу для здоровья населения: альтернариола (АОН) и его метилового эфира (АМЕ), альтенуена (ALT), тентоксина (TEN) и тенуазоновой кислоты (TeA). Существующих токсикологических данных недостаточно для установления величины условно переносимого поступления альтернариатоксинов. На основании химической структуры определен суточный порог токсического воздействия: TeA и TEN – 1500 нг/кг массы тела; АОН и АМЕ (с учетом их генотоксичности) – 2,5 нг/кг массы тела. В настоящее время содержание альтернариатоксинов в пищевых продуктах не регламентируется на национальном или международном уровнях. Наиболее предпочтительным методом идентификации и количественного определения альтернариатоксинов является жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием. Результаты исследований свидетельствуют о значительной контаминации альтернариатоксинами продовольственного сырья и продуктов его переработки (в том числе зерновых и масличных культур; овощей и фруктов, специй, детского питания). Переработка загрязненного альтернариатоксинами сырья способствует, как правило, снижению их содержания в готовом к употреблению продукте, однако не позволяет добиться полной элиминации токсинов. Категорией населения с наибольшей нагрузкой альтернариатоксинами являются дети первых трех лет жизни. При этом величина поступления альтернариатоксинов с рационом может превышать порог токсического воздействия и представлять реальную опасность для здоровья. Представленные в обзоре данные характеризуют альтернариатоксины как значимый фактор риска для здоровья населения. Для управления соответствующим риском, в том числе путем гигиенического регулирования, необходимо проведение дополнительных исследований содержания приоритетных альтернариатоксинов (АОН, АМЕ, TeA, TEN, ALT) в пищевых продуктах, а также уточнение дозозависимых эффектов их токсического действия в целях минимизации неблагоприятного влияния альтернариатоксинов на здоровье населения Российской Федерации.

Ключевые слова: микотоксины, грибы *Alternaria*, альтернариол, метиловый эфир альтернариола, альтенуен, тентоксин, тенуазоновая кислота, контаминация пищевых продуктов, токсическое действие, оценка нагрузки.

Микотоксины, являющиеся природными контаминантами пищевых продуктов, давно находятся в центре внимания специалистов в области гигиены питания [1]. Проведенные ранее исследования позволили установить гигиенические регламенты содержания отдельных микотоксинов (афлатоксина В₁,

ократоксина А, дезоксиниваленола и др.) в пищевой продукции. В настоящее время особое внимание исследователей направлено на изучение нерегулируемых потенциально опасных для здоровья человека токсинов широко распространенных в природе плесневых грибов, в частности, метаболитов грибов рода

© Аксенов И.В., Седова И.Б., Чалый З.А., Тутельян В.А., 2023

Аксенов Илья Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания (e-mail: ilyaaksenoff@yandex.ru; тел.: 8 (495) 698-53-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-9347>).

Седова Ирина Борисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания (e-mail: isedova1977@mail.ru; тел.: 8 (495) 698-53-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6011-4515>).

Чалый Захар Андреевич – младший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания (e-mail: tokka66@bk.ru; тел.: 8 (495) 698-53-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9371-8163>).

Тутельян Виктор Александрович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией энзимологии питания, научный руководитель (e-mail: tutelyan@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-46; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>).

Alternaria – альтернариатоксинов. Несмотря на то, что данные об их продуцентах, структуре и токсичности были получены уже в середине XX в., только в течение последних 20 лет было показано широкое присутствие альтернариатоксинов в разных видах продовольственного сырья и продуктах его переработки, в том числе произведенных в Российской Федерации, что связано, в первую очередь, с совершенствованием аналитических методов идентификации микотоксинов. При этом было установлено, что поступление альтернариатоксинов с рационом может превышать порог токсического воздействия, в особенности для детей раннего возраста.

Проведен анализ научных данных с целью характеристики альтернариатоксинов, наиболее часто обнаруживаемых в пищевых продуктах и представляющих реальную угрозу для здоровья населения: альтернариола (АОН) и его метилового эфира (АМЕ), альтенуена (АЛТ), тентоксина (ТЕН) и тенуазоновой кислоты (ТеА).

Физико-химические свойства. По химической структуре АОН (CAS № 641-38-3), АМЕ (CAS № 23452-05-3) и АЛТ (CAS № 29752-43-0) относятся к дибензо- α -пиронам; ТеА (CAS № 610-88-8) – к производным тетрамовой кислоты, ТЕН (CAS № 28540-82-1) – к циклическим пептидам (рисунок).

АОН, АЛТ и ТЕН представляют собой порошки белого, АМЕ – бледно-розового цвета; ТеА – бесцветную вязкую субстанцию. Соединения хорошо растворимы в органических растворителях, в меньшей степени – в воде.

Грибы-продуценты. Основными продуцентами альтернариатоксинов являются микроскопические грибы рода *Alternaria* (*A. alternata*, *A. tenuissima*, *A. solani* и др.) – одни из наиболее распространенных компонентов микрофлоры почвы, приводящие к порче сельскохозяйственных культур как в процессе созревания, так и при перевозке и хранении [2]. Грибы рода *Alternaria* способны поражать злаковые (пшеница, ячмень и др.) и масличные (в том числе подсолнечник и рапс) растения, овощи (томаты и др.) и фрукты (яблоки, цитрусовые и др.) [3]. Значимым продуцентом ТеА являются также плесневые грибы *Epicoccum sorghinum* (прежнее название *Phoma sorghina*), поражающие зерновые культуры, в особенности сорго, преимущественно в тропическом климате [4]. Под действием выделяемых грибами ферментов проис-

ходит разрушение тканей растения в месте инфицирования с последующей колонизацией и синтезом альтернариатоксинов [5].

Токсикокинетика. После употребления ТеА практически полностью усваивается организмом. У добровольцев, получивших 30 мкг ТеА в составе естественным образом загрязненного цельнозернового детского питания на основе сорго или томатного сока, в моче через 6 ч обнаруживали 54–81 % токсина; через 24 ч – 87–93 % [6]. Существуют различия в токсикокинетике ТеА у разных видов животных. Так, усвоение ($t_{\max} = 0,32$ ч) и выведение ($t_{1/2} = 0,55$ ч) токсина после перорального введения в дозе 0,05 мг/кг массы тела (м.т.) было быстрее у свиней, чем у цыплят-бройлеров ($t_{\max} = 2,6$ ч; $t_{1/2} = 2,45$ ч) [7].

АОН обладает существенно меньшей биодоступностью. При введении мышам токсина в дозе 200 и 1000 мг/кг м.т. с мочой выделяется не более 9 %, а с калом – около 90 % от исходного количества [8].

Токсические эффекты. Превалирующий объем токсикологических данных по альтернариатоксинам получен для АОН, АМЕ и ТеА. Наиболее выраженная острая токсичность показана для ТеА. При хроническом поступлении особую опасность представляют АОН и АМЕ, обладающие генотоксическим действием [3] за счет ингибирования топоизомеразы ДНК и нарушения целостности ДНК [9]. Контаминацию альтернариатоксинами пищевых продуктов рассматривают как возможную причину высокой заболеваемости раком пищевода в провинции Хэнань (Китай) [10].

При изучении острой токсичности на самках мышей внутрибрюшинное введение АОН в дозе 400 мг/кг м.т. приводило к гибели 3 из 10 животных; АМЕ (400 мг/кг м.т.) – 1 из 10; АЛТ (50 мг/кг м.т.) – 1 из 3. Употребление в течение 21 дня загрязненного альтернариатоксинами рациона (АМЕ – 24; АОН – 39; АЛТ – 10 мг/кг корма) не оказывало токсического действия на крыс. Негативное влияние на развитие плода показано для АМЕ (однократное внутрибрюшинное введение хомякам на 8-й день беременности в дозе 200 мг/кг м.т. (50 и 100 мг/кг м.т. – без эффекта)) и АОН (подкожные инъекции мышам в течение 9–12-го дня беременности в дозе 100 мг/кг м.т., при этом в дозе 50 мг/кг м.т. не установлено отрицательного воздействия на развитие плода) [3]. Механизм фетотоксического действия может быть обусловлен способностью АОН и АМЕ стимулировать выработку эстрогена и прогестерона [11].

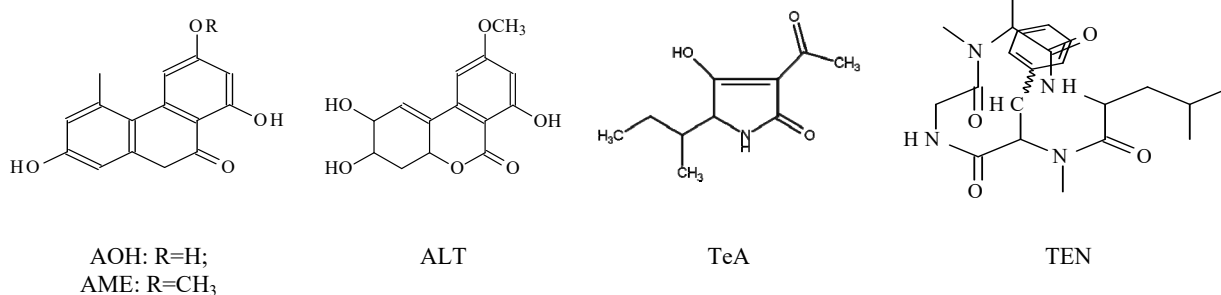


Рис. Химическая структура альтернариатоксинов

Для ТЕН показано фитотоксическое действие, опосредованное подавлением фотофосфорилирования [12].

ТеА обладает антибактериальным и фитотоксическим эффектом, оказывает токсическое действие на животных и рассматривается в качестве возможной причины эндемичного заболевания у человека [3, 10]. Основным механизмом действия ТеА является, как полагают, ингибирование синтеза белка на рибосомах. В экспериментах на мышах LD₅₀ при пероральном введении ТеА самцам – 186–225 мг/кг м.т., самкам – 81 мг/кг м.т.; при внутривенном – 125–162 мг/кг м.т. и 115 мг/кг м.т. соответственно; для самцов при внутрибрюшинном – 150 мг/кг м.т. и подкожном – 145 мг/кг м.т. У крыс LD₅₀ при внутривенном введении натриевой соли ТеА составило для самцов 146 мг/кг м.т., для самок – 157 мг/кг м.т.; при пероральном введении LD₅₀ – 180 мг/кг м.т. и 168 мг/кг м.т. соответственно. Для однодневных цыплят LD₅₀ при пероральном введении равнялось 37,5 мг/кг м.т. У куриных эмбрионов LD₅₀ составило 548 мкг/яйцо. Введение ТеА двум собакам породы бигль перорально в дозе 10 мг/кг м.т. в сутки (желатиновые капсулы, 4 отдельные дозы по 2,5 мг/кг м.т.) сопровождалось рвотой и диареей и приводило на 8-й и 9-й день к смерти животных. При морфологическом исследовании были выявлены кровоизлияния в желудочно-кишечном тракте, пучковой зоне коры надпочечников, легких, а также дегенеративные изменения в печени. Две обезьяны получали ТеА перорально в суточной дозе 22,4 мг/кг м.т. в течение трех недель. Из-за отсутствия неблагоприятных эффектов с четвертой недели доза была увеличена до 48,8 мг/кг м.т., а с пятой недели – до 89,6 мг/кг м.т., что приводило к возникновению рвоты. У одного из животных двукратное введение ТеА в дозе 89,6 мг/кг сопровождалось диареей с кровавыми выделениями с последующей гибелью. На вскрытии было установлено наличие геморрагической гастроэнтеропатии. У трехнедельных цыплят-бройлеров поступление ТеА в составе рациона (10 мг/кг корма) или при внутрижелудочном введении (1,25 и 2,5 мг/кг м.т. в сутки) в течение трех недель приводило к снижению прибавки массы тела, поражению селезенки (увеличение и пятнистость), кровоизлиянию в просвет кишечника и мышцу бедра. В исследовании на бактериях не было установлено мутагенного действия ТеА [13]. Предраковые изменения были выявлены в слизистой пищевода мышей, получавших ТеА в суточной дозе 25 мг/кг м.т. с питьевой водой в течение 10 месяцев [14].

Внимание исследователей к ТеА связано и с ее возможным участием в развитии оньялаи (*onyalai*; *purpura thrombopenica tropica acuta*; острая тропическая тромбоцитопеническая пурпура) – тяжелого заболевания, встречающегося в странах Африки к югу от

пустыни Сахара [10]. Болезнь характеризуется повышением температуры до 38–39 °С, ознобом, болью в суставах, костях и мышцах, обильной петехиальной сыпью на коже туловища и конечностей, тромбоцитопенией¹. На слизистой оболочке полости рта, носа и языка наряду с петехиями возникают пузыри, наполненные серозно-кровянистой жидкостью. Возможны профузные кровотечения из внутренних органов. Заболевание нередко заканчивается летальным исходом.

Следует отметить, что сочетанное поступление токсинов *Alternaria* может оказывать более выраженное негативное влияние на здоровье по сравнению с токсическими эффектами отдельных альтернариатоксинов [15]. Сочетанное введение мышам АМЕ и АОН в дозе 25 мг/кг м.т. обладало более выраженным фитотоксическим действием относительно результатов раздельного использования токсинов [3].

Существующих в настоящее время токсикологических данных недостаточно для установления величины условно переносимого поступления альтернариатоксинов. Установленный на основании химической структуры суточный порог токсического воздействия для ТеА и ТЕН составляет 1500 нг/кг м.т.; для АОН и АМЕ (с учетом их генотоксичности) – 2,5 нг/кг м.т. [3].

Гигиеническое регламентирование. В настоящее время не установлено национальных или международных регламентов содержания альтернариатоксинов в пищевой продукции. Наряду с этим в странах ЕС введены ориентировочные уровни для альтернариатоксинов, превышение которых служит основанием для проведения дополнительных исследований по установлению путей и причин контаминации (табл. 1). В Германии (Бавария) содержание ТеА в детском питании на зерновой основе (сорго и просо) не должно быть более 500 мкг/кг [16].

Таблица 1

Ориентировочные уровни для альтернариатоксинов, превышение которых служит основанием для проведения дополнительных исследований по установлению путей и причин контаминации, мкг/кг (в странах ЕС)²

Пищевой продукт	АОН	АМЕ	ТеА
Продукты переработки томатов	10	5	500
Паприка (порошок)	-	-	10 000
Кунжут (семена)	30	30	100
Подсолнечник (семена)	30	30	1000
Масло подсолнечное	10	10	100
Орехи (древесные)	-	-	100
Инжир (сушеный)	-	-	1000
Пищевые продукты на зерновой основе для детей раннего возраста	2	2	500

¹ Задорожный Б.А., Петров Б.Р. Справочник по дерматовенерологии. – Киев: Изд-во «Здоров'я», 1996. – 476 с.

² COMMISSION RECOMMENDATION (EU) 2022/553 of 5 April 2022 on monitoring the presence of *Alternaria* toxins in food [Электронный ресурс] // EFTA. – URL: <https://www.efta.int/eca-lex/32022H0553> (дата обращения: 17.09.2023).

Методы определения. Для определения альтернариатоксинов в пищевых продуктах разработаны методы тонкослойной хроматографии, иммуноферментного анализа, газовой и жидкостной хроматографии [3, 17, 18]. Жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией является наиболее предпочтительным аналитическим подходом, принимая во внимание высокую селективность и чувствительность метода.

Содержание в пищевых продуктах. Совершенствование аналитических подходов к идентификации и количественному определению альтернариатоксинов послужило в XXI в. методической основой для систематического изучения их содержания в продовольственном сырье и пищевых продуктах. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о широком распространении альтернариатоксинов в продовольственном сырье и продуктах его переработки: в том числе зерновых и масличных культурах, овощах и фруктах, орехах, специях и детском питании (табл. 2). При этом характерно обнаружение в одном образце сразу нескольких разновидностей альтернариатоксинов.

Высокое содержание АОН выявлено в томатном пюре (13 % образцов; ≤ 8756 мкг/кг) [36], зерне ячменя (≤ 81 %; ≤ 1689 мкг/кг) [18], яблоках (100 %; ≤ 585 мкг/кг) [39], семенах подсолнечника (8 %; ≤ 246 мкг/кг) [33], порошке перца чили (80 %; ≤ 153 мкг/кг) [20].

Значительное загрязнение АМЕ установлено в зерне ячменя (≤ 15 %; ≤ 6812 мкг/кг) [18], томатном пюре (54 %; ≤ 1734 мкг/кг) [36]; семенах кунжута (≤ 80 %; ≤ 311 мкг/кг) [28], яблоках (88 %; ≤ 254 мкг/кг) [39], семенах подсолнечника (11 %; ≤ 197 мкг/кг) [33].

Большое количество АЛТ обнаружено в яблоках (38 %; ≤ 372 мкг/кг) [39], порошке перца чили (10 %; ≤ 129 мкг/кг) [45], томатном пюре (≤ 8 %; ≤ 94 мкг/кг) [38], порошке имбиря (19 %; ≤ 24 мкг/кг) и паприки (6 %; 16 мкг/кг) [45].

Существенная контаминация ТЕН выявлена в зерне овса (67 %; ≤ 2160 мкг/кг) [25], сушеных ягодах годжи (63 %; ≤ 1033 мкг/кг) [41], семенах подсолнечника (91 %; ≤ 800 мкг/кг) [31], зерне пшеницы и муке из него (≤ 100 %; ≤ 197 мкг/кг) [21, 26], грушевой пасте (24 %; ≤ 74 мкг/кг) [40].

Высокий уровень ТеА установлен в зерне пшеницы и продуктах его помола (отруби, мука) (≤ 100 %; ≤ 92002 мкг/кг) [19, 22], сушеных томатах (100 %; ≤ 81592 мкг/кг) [34], порошке перца чили (100 %; ≤ 20478 мкг/кг) и паприки (100 %; ≤ 18856 мкг/кг) [20], семенах подсолнечника (51 %; ≤ 6260 мкг/кг) [33].

Особое внимание привлекают данные о загрязнении альтернариатоксинами продуктов детского питания (ДП). В ДП на основе яблок выявлен АОН (35 %; ≤ 14 мкг/кг), АМЕ (100 %; ≤ 15 мкг/кг), ТЕН

(95 %; ≤ 92 мкг/кг) и ТеА (70 %; ≤ 226 мкг/кг) [16]. В ДП на зерновой основе установлено наличие АОН (≤ 67 %; $\leq 7,2$ мкг/кг), АМЕ (≤ 100 %; $\leq 1,1$ мкг/кг), ТЕН (≤ 100 %; $\leq 2,2$ мкг/кг) и ТеА (≤ 100 %; ≤ 221 мкг/кг) [46, 47]. Во всех образцах чая фенхеля обнаружен ТеА (в количестве до 18 мкг/дм³) [48].

Следует отметить, что альтернариатоксины могут присутствовать в пищевых продуктах не только в свободном, но и в связанном состоянии, например, в виде гликозидов и сульфатов (АОН-3-гликозид, АОН-9-гликозид, АОН-3-сульфат, АМЕ-3-сульфат и др.). При поступлении в организм возможен метаболизм таких «замаскированных» альтернариатоксинов с их высвобождением и токсическим эффектом [37, 49].

Стабильность альтернариатоксинов в процессе переработки сырья и хранения. Содержание АОН и АМЕ в яблочном соке существенно не изменялось за 20 дней хранения при комнатной температуре или при 80 °С в течение 20 мин [50].

Процессы переработки загрязненного альтернариатоксинами сырья, как правило, приводят к снижению их содержания в готовом к употреблению продукте, однако не позволяют добиться полной элиминации токсинов.

При помоле пшеницы часть альтернариатоксинов переходит в отруби: АОН – 56–84 %, ТеА – 50–66 %, АМЕ – 23–43 % [51].

Используемая при производстве томатной пасты термическая обработка в течение 90 мин при 80–90 °С не оказывала значимого влияния на концентрацию АОН, при 100–110 °С приводила к уменьшению содержания токсина до 56 % от исходного значения. При этом не было выявлено существенного воздействия нагревания на количество АМЕ [52]. Выдерживание контаминированной альтернариатоксинами муки подсолнечника при температуре 100 °С в течение 90 мин не оказывало влияния на концентрацию АОН и АМЕ, однако приводило к снижению уровня ТеА до 50 % от исходного. В условиях автоклава повышение температуры (до 121 °С) и давления (до 0,1 МПа) в течение 60 мин способствовало полному разрушению АМЕ и уменьшению содержания АОН и ТеА на 75 и 67 % соответственно [53]. Значимое воздействие на термическую стабильность альтернариатоксинов при температурах свыше 200 °С может оказывать наличие в матриксе воды. При нагревании загрязненной пшеничной муки, в которую была добавлена вода (одна часть муки на две части воды), до 170–230 °С в течение 60 мин не было отмечено существенной деградации АОН, АМЕ и АЛТ. В сухих образцах (без внесения воды) при 170 °С также практически не было выявлено изменений, однако при 230 °С содержание альтернариатоксинов значительно снижалось: АМЕ – примерно на 50 %, АОН – на 70 %, АЛТ – на 90 % от первоначального уровня [54].

Содержание альтернатоксинов в пищевых продуктах

Объект исследования (количество образцов)	Диапазон частоты обнаружения и содержания в контаминированных образцах, мкг/кг					Источник
	АОН	АМЕ	АЛТ	ТЕН	ТеА	
<i>Продовольственное сырье и продукты переработки зерновых и масличных культур</i>						
Пшеница (494)	Н/о – 33 %; < ПКО – 102	Н/о – 38 %; < ПКО – 59	Н/о	Н/о – 100 %; < ПКО – 197	57–100 %; < ПКО – 92002	[19–25]
Пшеничная мука (301)	Н/о – 37 %; < ПКО – 99	Н/о – 91 %; 0,3 – 62	Н/о	20–97 %; 2,7–129	10–99 %; < ПКО – 17719	[19, 23, 26–28]
Отруби пшеничные (21)	Н/о	Н/о	-	-	67 %; < ПКО – 82609	[19]
Рожь (28)	Н/о – 33 %; 5	Н/о – 33 %; < ПКО	-	15 – 66 %; 4–34	-	[21, 25]
Хлеб (119)	Н/о – 100 %; 0,4–10	44 – 76 %; 0,2–6,5	-	82 – 100 %; 2,5 – 32	98 – 100 %; 2 – 46	[26, 29]
Рис (81)	Н/о – 8 %; 1,1	Н/о – 8 %; 1,5	Н/о	Н/о	Н/о – 83 %; 1,3 – 758	[20, 27, 28]
Овес (33)	20–100 %; < ПКО – 53	50 %; < ПКО – 22	Н/о	67 – 100 %; 2–2160	100 %; 164–1579	[21, 22, 25]
Ячмень (199)	Н/о – 81 %; < ПКО – 1689	Н/о – 20 %; 0,4–6812	Н/о	Н/о – 87 %; < ПКО – 38	12 – 100 %; 2,5–3678	[18, 20–22, 25, 28, 30]
Просо (71)	16 – 50 %; 1 – 3,5	Н/о – 4 %; ≤ 3,2	Н/о	Н/о	50 – 78 %; 186–788	[20, 27]
Кунжут (12)	14 – 80 %; 1,4 – 95	57 – 80 %; 3,1 – 311	14 – 80 %; 1,1 – 11	Н/о	71 – 100 %; 10 – 912	[28]
Подсолнечник (180)	Н/о – 55 %; < ПКО – 246	Н/о – 64 %; < ПКО – 197	Н/о – 9 %; < ПКО	20 – 91 %; < ПКО – 800	51 – 100 %; < ПКО – 6260	[28, 31–33]
Растительное масло (19)	47 %; < ПКО – 6	84 %; < ПКО – 14	Н/о	47 %; < ПКО – 11	21 %; < ПКО – 15	[31]
<i>Продовольственное сырье и продукты переработки овощей и фруктов</i>						
Томаты (67)	Н/о – 71 %; < ПКО – 25	Н/о – 38 %; < ПКО – 18	Н/о	Н/о – 26 %; < ПКО – 36	Н/о – 100 %; < ПКО – 4560	[28, 31, 32, 34]
Продукты переработки томатов:						
• сушеные томаты (43)	3 – 33 %; 13 – 22	Н/о – 40 %; 1,3 – 42	Н/о	Н/о – 10 %; 38	13 – 100 %; 6–81592	[20, 34, 35]
• концентрат / паста / пюре (121)	13–85 %; < ПКО – 8756	Н/о – 67 %; < ПКО – 1734	Н/о – 20 %; 19 – 94	Н/о – 37 %; < ПКО – 8,9	14 – 100 %; < ПКО – 4021	[20, 28, 36–38]
• соус / кетчуп (118)	Н/о; < ПКО – 85	Н/о – 78 %; 35	Н/о – 32 %; < ПКО – 12	Н/о – 21 %; < ПКО – 2,2	85 – 100 %; 5,2 – 887	[20, 28, 32, 35, 37]
• сок (63)	23 – 71 %; < ПКО – 27	Н/о – 54 %; < ПКО – 5	Н/о – 50 %; < ПКО – 6,1	Н/о – 64 %; < ПКО	40–100 %; 3,7–340	[28, 35, 37]
Яблоки (24)	Н/о – 100 %; < ПКО – 585	Н/о – 88 %; 0,1 – 254	Н/о – 38 %; 98 – 372	Н/о	Н/о – 20 %; 5,7	[28, 32, 39]
Грушевая паста (76)	36 %; < ПКО – 32	8 %; < ПКО – 15	Н/о	24 %; < ПКО – 74	67 %; < ПКО – 105	[40]
Курага (67)	Н/о	Н/о – 5 %; 0,5–2,1	Н/о	Н/о – 7 %; 2,7–28	38–100 %; 10–1232	[20, 41, 42]
Инжир сушеный (31)	Н/о – 33 %; 0,7–106	Н/о – 70 %; 1,6–34	Н/о	Н/о	100 %; 25–2345	[32, 42, 43]
Финики сушеные (53)	Н/о	Н/о	Н/о	13,2 %; 1,4–11	34 %; 9,6–4411	[41]
Изюм (100)	Н/о – 7 %; 3,5–16	Н/о – 19 %; 0,3–14	Н/о	Н/о – 11 %; < ПКО	35 – 50 %; 6,9–594	[20, 41–43]
Вино (30)	20–93 %; 0,7–11	Н/о – 93 %; 0,8–1,5	Н/о	Н/о – 71 %; 1,0–1,5	60 – 100 %; < ПКО – 60	[32, 44]
<i>Орехи</i>						
Миндаль (5)	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	[20]
Фундук (3)	67 %; 3,1 и 3,8	33 %; 3,5	Н/о	Н/о	67 %; 40 и 62	[20]
Фисташки (2)	50 %; 6,4	Н/о	Н/о	Н/о	50 %; 44	[20]

Объект исследования (количество образцов)	Диапазон частоты обнаружения и содержания в контаминированных образцах, мкг/кг					Источник
	АОН	АМЕ	ALT	TEN	TeA	
<i>Специи</i>						
Перец чили (26)	19–80 %; 7,4–153	14–80 %; 10–66	Н/о – 10 %; 16–129	57–60 %; 1,9–33	100 %; 4510–20478	[20, 45]
Паприка (25)	Н/о – 88 %; 21–121	6–75 %; 9–74	Н/о – 6 %; 16	41–100 %; 0,8–73	100 %; 7356–18856	[20, 45]
Имбирь (16)	Н/о	25 %; 31–56	19 %; 15–24	6 %; 2,1	-	[45]
<i>Детское питание</i>						
На зерновой основе:						
• пшеницы (10)	Н/о–25 %; < ПКО	Н/о – 75 %; < ПКО – 0,4	Н/о	17–75 %; < ПКО – 1,3	Н/о – 75 %; < ПКО – 10	[46, 47]
• риса (10)	Н/о–50 %; < ПКО	25–100 %; < ПКО – 0,6	Н/о	38–100 %; < ПКО – 2,2	38–100 %; < ПКО – 109	[46, 47]
• овса (8)	Н/о	50–100 %; < ПКО–1,1	Н/о	67–100 %; < ПКО – 1,5	17–100 %; < ПКО–22	[46, 47]
• проса (7)	Н/о – 50 %; < ПКО	20–100 %; < ПКО – 0,9	Н/о	20–100 %; 0,3–1,0	80–100 %; < ПКО–221	[46, 47]
• спельты (8)	Н/о – 67 %; < ПКО – 7,2	Н/о – 100 %; < ПКО – 0,3	Н/о	60–100 %; < ПКО – 1,0	60–100 %; < ПКО – 102	[46, 47]
На основе яблок (20)	35 %; < ПКО–14	100 %; 4,4–15	Н/о	95 %; 4,1–92	70 %; 6,5–226	[16]

Примечание: Н/о – менее предела обнаружения метода; ПКО – предел количественного определения; «-» – не исследовалось.

Расчетная величина нагрузки на население.

В результате проведенных в странах ЕС исследований показано, что величина поступления альтернариатоксинов с рационом может превышать порог токсического воздействия. Категорией населения с наибольшей среднесуточной нагрузкой альтернариатоксинами являлись дети первых трех лет жизни: АОН ≤ 271 нг/кг м.т.; АМЕ ≤ 97 нг/кг м.т.; TEN ≤ 54 нг/кг м.т.; TeA ≤ 3603 нг/кг м.т. [55]. При этом основной вклад в поступление альтернариатоксинов вносили продукты переработки фруктов и томатов, ягоды, зерновые продукты и растительное масло. В Китайской Народной Республике расчетная максимальная суточная нагрузка микотоксинами с зерновыми продуктами для детей в возрасте до 3 лет составляла для АОН – 155 нг/кг м.т.; АМЕ – 36 нг/кг м.т.; TeA – 3505 нг/кг м.т., преимущественно за счет продукции из риса, пшеницы и проса [27].

Выводы. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о достаточно частом и существенном загрязнении альтернариатоксинами продовольственного сырья и пищевых продуктов и служат

доказательством их токсического действия *in vitro* и *in vivo*, что характеризует альтернариатоксины как значимый фактор риска для здоровья населения. Для управления соответствующим риском, в том числе путем гигиенического регламентирования, необходимо проведение дополнительных исследований содержания приоритетных альтернариатоксинов (АОН, АМЕ, ALT, TEN, TeA) в пищевых продуктах, а также уточнение дозозависимых эффектов их токсического действия в целях минимизации неблагоприятного влияния токсичных метаболитов грибов *Alternaria* на здоровье населения Российской Федерации.

Благодарность. Авторы выражают глубокую признательность ведущему научному сотруднику лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», кандидату медицинских наук Л.В. Кравченко за помощь в подготовке рукописи.

Финансирование. Поисково-аналитическая работа проведена за счет средств субсидии Минобрнауки России (на выполнение государственного задания № FGMF-2023-0006).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Кравченко Л.В., Тутельян В.А. Биобезопасность. Микотоксины – природные контаминанты пищи // Вопросы питания. – 2005. – Т. 74, № 3. – С. 3–13.
2. Ганнибал Ф.Б. Изучение факторов, влияющих на развитие альтернариоза зерна у злаков, возделываемых в европейской части России // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53, № 3. – С. 605–615. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.3.605rus.
3. EFSA on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risks for animal and public health related to the presence of *Alternaria* toxins in feed and food // EFSA Journal. – 2011. – Vol. 9, № 10. – P. 2407. DOI: 10.2903/j.efsa.2011.2407

4. De Oliveira R.C., Carnielli-Queiroz L., Correa B. *Epicoccum sorghinum* in food: occurrence, genetic aspects and tenuazonic acid production // *Current Opinion in Food Science*. – 2018. – Vol. 23. – P. 44–48. DOI: 10.1016/j.cofs.2018.05.011
5. Thomma B.P.H.J. *Alternaria spp.*: from general saprophyte to specific parasite // *Mol. Plant Pathol.* – 2003. – Vol. 4, № 4. – P. 225–236. DOI: 10.1046/j.1364-3703.2003.00173.x
6. Asam S., Habler K., Rychlik M. Determination of tenuazonic acid in human urine by means of a stable isotope dilution assay // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2013. – Vol. 405, № 12. – P. 4149–4158. DOI: 10.1007/s00216-013-6793-5
7. Quantitative Determination of Tenuazonic Acid in Pig and Broiler Chicken Plasma by LC-MS/MS and Its Comparative Toxicokinetics / S. Fraeyman, M. Devreese, N. Broekaert, T. De Mil, G. Antonissen, S. De Baere, P. De Backer, M. Rychlik, S. Croubels // *J. Agric. Food Chem.* – 2015. – Vol. 63, № 38. – P. 8560–8567. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b02828
8. Schuchardt S., Ziemann C., Hansen T. Combined toxicokinetic and in vivo genotoxicity study on *Alternaria* toxins // *EFSA supporting publications*. – 2014. – Vol. 11, № 11. – P. EN-679. DOI: 10.2903/sp.efsa.2014.EN-672
9. Alternariol acts as a topoisomerase poison, preferentially affecting the II α isoform / M. Fehr, G. Pahlke, J. Fritz, M.O. Christensen, F. Boege, M. Altemöller, J. Podlech, D. Marko // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2009. – Vol. 53, № 4. – P. 441–451. DOI: 10.1002/mnfr.200700379
10. *Alternaria* Mycotoxins: An Overview of Toxicity, Metabolism, and Analysis in Food / A. Chen, X. Mao, Q. Sun, Z. Wei, J. Li, Y. You, J. Zhao, G. Jiang [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2021. – Vol. 69, № 28. – P. 7817–7830. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c03007
11. An in vitro investigation of endocrine disrupting effects of the mycotoxin alternariol / C. Frizzell, D. Ndossi, S. Kalayou, G.S. Eriksen, S. Verhaegen, M. Sørlic, C.T. Elliott, E. Ropstad, L. Connolly // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 271, № 1. – P. 64–71. DOI: 10.1016/j.taap.2013.05.002
12. Liu Y., Rychlik M. Development of a stable isotope dilution LC-MS/MS method for the *Alternaria* toxins tentoxin, dihydrotentoxin, and isotentoxin // *J. Agric. Food Chem.* – 2013. – Vol. 61, № 12. – P. 2970–2978. DOI: 10.1021/jf305111w
13. Further examination of the effects of nitrosylation on *Alternaria alternata* mycotoxin mutagenicity in vitro / T.J. Schrader, W. Cherry, K. Soper, I. Langlois // *Mutat. Res.* – 2006. – Vol. 606, № 1–2. – P. 61–71. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2006.02.008
14. Analysis of toxic effects of *Alternaria* toxins on esophagus of mice by light and electron microscopy / H. Yekeler, K. Bitmis, N. Ozcelik, M.Z. Doymaz, M. Calta // *Toxicol. Pathol.* – 2001. – Vol. 29, № 4. – P. 492–497. DOI: 10.1080/01926230152499980
15. Co-Occurrence and Combinatory Effects of *Alternaria* Mycotoxins and other Xenobiotics of Food Origin: Current Scenario and Future Perspectives / F. Crudo, E. Varga, G. Aichinger, G. Galaverna, D. Marko, C. Dall'Asta, L. Dellafiora // *Toxins (Basel)*. – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. 640. DOI: 10.3390/toxins11110640
16. Natural Occurrence, Exposure Assessment & Risk Characterization of *Alternaria* Mycotoxins in Apple By-Products in Argentina / M.A. Pavicich, M. De Boevre, A. Vidal, H. Mikula, B. Warth, D. Marko, S. De Saeger, A. Patriarca // *Expo Health*. – 2023. DOI: 10.1007/s12403-023-00544-1
17. Enzyme Immunoassay for Tenuazonic Acid in Apple and Tomato Products / M. Gross, V. Curtui, Y. Ackermann, H. Latif, E. Usleber // *J. Agric. Food Chem.* – 2011. – Vol. 59, № 23. – P. 12317–12322. DOI: 10.1021/jf203540y
18. Natural occurrence of *Alternaria* mycotoxins in malting barley grains in the main producing region of Argentina / E. Castañares, M.A. Pavicich, M.I. Dinolfo, F. Moreyra, S.A. Stenglein, A. Patriarca // *J. Sci. Food Agric.* – 2020. – Vol. 100, № 3. – P. 1004–1011. DOI: 10.1002/jsfa.10101
19. *Alternaria* toxins in Argentinean wheat, bran, and flour / R.Á.R. Bernal, C.M. Reynoso, G.V.A. Londoño, L.E. Broggi, S.L. Resnik // *Food Addit. Contam. Part B Surveill.* – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 24–30. DOI: 10.1080/19393210.2018.1509900
20. Levels of *Alternaria* Toxins in Selected Food Commodities Including Green Coffee / C. Mujahid, M.-C. Savoy, Q. Baslé, P.M. Woo, E.C.Y. Ee, P. Mottier, T. Bessaire // *Toxins (Basel)*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 595. DOI: 10.3390/toxins12090595
21. Анализ продовольственного зерна в Российской Федерации на загрязненность широким спектром микотоксинов (на примере урожая 2018 года) / М.Г. Киселева, И.Б. Седова, З.А. Чалый, Л.П. Захарова, Т.В. Аристархова, В.А. Тутельян // *Сельскохозяйственная биология*. – 2021. – Т. 56, № 3. – С. 559–577. DOI: 10.15389/agrobiology.2021.3.559rus
22. Контаминация зерна в Западной Сибири грибами *Alternaria* и их микотоксинами / А.С. Орина, О.П. Гаврилова, Т.Ю. Гагкаева, Н.Н. Гогина // *Вестник защиты растений*. – 2021. – Т. 104, № 3. – С. 153–162. DOI: 10.31993/2308-6459-2021-104-3-15019
23. Natural occurrence of *Alternaria* mycotoxins in wheat and potential of reducing associated risks using magnolol / D. Jiang, D. Wei, H. Li, L. Wang, N. Jiang, Y. Li, M. Wang // *J. Sci. Food Agric.* – 2021. – Vol. 101, № 7. – P. 3071–3077. DOI: 10.1002/jsfa.10901
24. Occurrence and Determination of *Alternaria* Mycotoxins Alternariol, Alternariol Monomethyl Ether, and Tentoxin in Wheat Grains by QuEChERS Method / N. Puvaca, G. Avantaggiato, J. Merkuri, G. Vukovic, V. Bursic, M. Cara // *Toxins (Basel)*. – 2022. – Vol. 14, № 11. – P. 791. DOI: 10.3390/toxins14110791
25. Анализ загрязнения продовольственного зерна урожая 2020 года различными микотоксинами в Российской Федерации / И.Б. Седова, Л.П. Захарова, З.А. Чалый, В.А. Тутельян // *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. – 2023. – № 2. – С. 77–85. DOI: 10.14427/jipai.2023.2.77
26. Natural occurrence of *Alternaria* toxins in wheat-based products and their dietary exposure in China / K. Zhao, B. Shao, D. Yang, F. Li, J. Zhu // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0132019. DOI: 10.1371/journal.pone.0132019
27. Probabilistic Risk Assessment of Combined Exposure to Deoxynivalenol and Emerging *Alternaria* Toxins in Cereal-Based Food Products for Infants and Young Children in China / X. Ji, Y. Xiao, W. Lyu, M. Li, W. Wang, B. Tang, X. Wang, H. Yang // *Toxins (Basel)*. – 2022. – Vol. 14, № 8. – P. 509. DOI: 10.3390/toxins14080509
28. Natural Occurrence of *Alternaria* Toxins in Agricultural Products and Processed Foods Marketed in South Korea by LC-MS/MS / S.Y. Woo, S.Y. Lee, T.K. Jeong, S.M. Park, J.H. Auh, H.-S. Shin, H.S. Chun // *Toxins (Basel)*. – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. 824. DOI: 10.3390/toxins14120824
29. *Alternaria* toxins alternariol and alternariol monomethyl ether in grain foods in Canada / P.M. Scott, W. Zhao, S. Feng, P.-Y. Benjamin // *Mycotoxin Res.* – 2012. – Vol. 28, № 4. – P. 261–266. DOI: 10.1007/s12550-012-0141-z

30. Development of analytical methods to study the effect of malting on levels of free and modified forms of *Alternaria* mycotoxins in barley / S. Scheilbenzuber, F. Dick, M. Brettrager, M. Gastl, S. Asam, M. Rychlik // *Mycotoxin Res.* – 2022. – Vol. 38, № 2. – P. 137–146. DOI: 10.1007/s12550-022-00455-1
31. Survey of *Alternaria* toxin contamination in food from the German market, using a rapid HPLC-MS/MS approach / S. Hickert, M. Bergmann, S. Ersen, B. Cramer, H.-U. Humpf // *Mycotoxin Res.* – 2016. – Vol. 32, № 1. – P. 7–18. DOI: 10.1007/s12550-015-0233-7
32. Occurrence of *Alternaria* toxins in food products in The Netherlands / P. Lopez, D. Venema, T. de Rijk, A. de Kok, J.M. Scholten, H.G.J. Mol, M. de Nijs // *Food Control.* – 2016. – Vol. 60. – P. 196–204. DOI: 10.1016/j.foodcont.2015.07.032
33. *Alternaria* toxins in South African sunflower seeds: cooperative study / S. Hickert, L. Hermes, L.M.M. Marques, C. Focke, B. Cramer, N.P. Lopes, B. Flett, H.-U. Humpf // *Mycotoxin Res.* – 2017. – Vol. 33, № 4. – P. 309–321. DOI: 10.1007/s12550-017-0290-1
34. Contamination of fresh and dried tomato by *Alternaria* toxins in southern Italy / S.M. Sanzani, T. Gallone, F. Garganese, A.G. Caruso, M. Amenduni, A. Ippolito // *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* – 2019. – Vol. 36, № 5. – P. 789–799. DOI: 10.1080/19440049.2019.1588998
35. Emerging *Alternaria* and *Fusarium* mycotoxins in tomatoes and derived tomato products from the China market: Occurrence, methods of determination, and risk evaluation / X. Ji, T. Deng, Y. Xiao, C. Jin, W. Lyu, Z. Wu, W. Wang, X. Wang [et al.] // *Food Control.* – 2023. – Vol. 145. – P. 109464. DOI: 10.1016/j.foodcont.2022.109464
36. Occurrence of alternariol, alternariol monomethyl ether and tenuazonic acid in Argentinean tomato puree / L. Terminiello, A. Patriarca, G. Pose, V. Fernandez Pinto // *Mycotoxin Res.* – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 236–240. DOI: 10.1007/BF02946748
37. Validated UPLC-MS/MS Methods To Quantitate Free and Conjugated *Alternaria* Toxins in Commercially Available Tomato Products and Fruit and Vegetable Juices in Belgium / J. Walravens, H. Mikula, M. Rychlik, S. Asam, T. Devos, E. Njumbi Ediage, J.D. Di Mavungu, L. Jacxsens [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2016. – Vol. 64, № 24. – P. 5101–5109. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b01029
38. *Alternaria* toxins in tomato products from the Argentinean market / M.L. Maldonado Haro, G. Cabrera, V. Fernandez Pinto, A. Patriarca // *Food Control.* – 2023. – Vol. 147, № 11. – P. 109607. DOI: 10.1016/j.foodcont.2023.109607
39. Determination of Multi-Class Mycotoxins in Apples and Tomatoes by Combined Use of QuEChERS Method and Ultra-High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry / Y. Tang, L. Mu, J. Cheng, Z. Du, Y. Yang // *Food Analytical Methods.* – 2020. – Vol. 13. – P. 1381–1390. DOI: 10.1007/s12161-020-01753-z
40. Saturated brine dissolution and liquid-liquid extraction combined with UPLC-MS/MS for the detection of typical *Alternaria* toxins in pear paste / F. Lan, F. Jiang, H. Zang, Z. Wang // *J. Sci. Food Agric.* – 2023. – Vol. 103, № 14. – P. 6861–6870. DOI: 10.1002/jsfa.12770
41. Survey of *Alternaria* Toxins and Other Mycotoxins in Dried Fruits in China / D. Wei, Y. Wang, D. Jiang, X. Feng, J. Li, M. Wang // *Toxins (Basel).* – 2017. – Vol. 9, № 7. – P. 200. DOI: 10.3390/toxins9070200
42. Изучение контаминации сухофруктов микотоксинами / З.А. Чалый, М.Г. Киселева, И.Б. Седова, Л.П. Минаява, С.А. Шевелева, В.А. Тутельян // *Вопросы питания.* – 2021. – Т. 90, № 1 (533). – С. 33–39. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-1-33-39
43. Multi-mycotoxin exposure and risk assessment for Chinese consumption of nuts and dried fruits / Y. Wang, J.-Y. Nie, Z. Yan, Z. Li, Y. Cheng, S. Farooq // *Journal of Integrative Agriculture.* – 2018. – Vol. 17, № 7. – P. 1676–1690. DOI: 10.1016/S2095-3119(18)61966-5
44. Development of a high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry based analysis for the simultaneous quantification of various *Alternaria* toxins in wine, vegetable juices and fruit juices / T. Zwickel, H. Klaffke, K. Richards, M. Rychlik // *J. Chromatogr. A.* – 2016. – Vol. 1455. – P. 74–85. DOI: 10.1016/j.chroma.2016.04.066
45. Микотоксины в специях, потребляемых в России / З.А. Чалый, М.Г. Киселева, И.Б. Седова, В.А. Тутельян // *Вопросы питания.* – 2023. – Т. 92, № 2 (546). – С. 26–34. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-2-26-34
46. Quantitation of Six *Alternaria* Toxins in Infant Foods Applying Stable Isotope Labeled Standards / M. Gotthardt, S. Asam, K. Gunkel, A.F. Moghaddam, E. Baumann, R. Kietz, M. Rychlik // *Front. Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 109. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00109
47. Natural contaminants in infant food: The case of regulated and emerging mycotoxins / D. Braun, M. Eiser, H. Puntcher, D. Marko, B. Warth // *Food Control.* – 2020. – Vol. 123. – P. 107676. DOI: 10.1016/j.foodcont.2020.107676
48. Asam S., Rychlik M. Potential health hazards due to the occurrence of the mycotoxin tenuazonic acid in infant food // *Eur. Food Res. Technol.* – 2013. – Vol. 236. – P. 491–497. DOI: 10.1007/s00217-012-1901-x
49. Tracking emerging mycotoxins in food: Development of an LC-MS/MS method for free and modified *Alternaria* toxins / H. Puntcher, M.-L. Kutt, P. Skrinjar, H. Mikula, J. Podlech, J. Fröhlich, D. Marko, B. Warth // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2018. – Vol. 410, № 18. – P. 4481–4494. DOI: 10.1007/s00216-018-1105-8
50. Scott P., Kanhere S. Stability of *Alternaria* toxins in fruit juices and wine // *Mycotoxin Res.* – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 9–14. DOI: 10.1007/BF02946112
51. Effect of Wheat Milling Process on the Distribution of *Alternaria* Toxins / E.J. Hajnal, J. Mastilovic, F. Bagi, D. Orcic, D. Budakov, J. Kos, Z. Savic // *Toxins (Basel).* – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 139. DOI: 10.3390/toxins11030139
52. Stability of alternariol and alternariol monomethyl ether during food processing of tomato products / N. Estiarte, A. Crespo-Sempere, S. Marín, A.J. Ramos, R.W. Worobo // *Food Chem.* – 2018. – Vol. 245. – P. 951–957. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.11.078
53. Effect of heat treatments on stability of alternariol, alternariol monomethyl ether and tenuazonic acid in sunflower flour / M. Combina, A. Dalcerio, E. Varsavsky, A. Torres, M. Etcheverry, M. Rodriguez, Q.H. Gonzalez // *Mycotoxin Res.* – 1999. – Vol. 15, № 1. – P. 33–38. DOI: 10.1007/BF02945212

54. Degradation of the *Alternaria* mycotoxins alternariol, alternariol monomethyl ether, and altenuene upon bread baking / D. Siegel, M. Feist, M. Proske, M. Koch, I. Nehls // J. Agric. Food Chem. – 2010. – Vol. 58, № 17. – P. 9622–9630. DOI: 10.1021/jf102156w

55. Arcella D., Eskola M., Gomez Ruiz J.A. Dietary exposure assessment to *Alternaria* toxins in the European population, EFSA report // EFSA Journal. – 2016. – Vol. 14, № 12. – P. 4654. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4654

Альтернариатоксины как фактор риска для здоровья населения / И.В. Аксенов, И.Б. Седова, З.А. Чалый, В.А. Тутельян // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 4. – С. 146–157. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.14

UDC 613.2.099

DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.14.eng



Review

ALTERNARIA TOXINS AS A RISK FACTOR FOR POPULATION HEALTH

I.V. Aksenov¹, I.B. Sedova¹, Z.A. Chalyy¹, V.A. Tutelyan^{1,2}

¹Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ust'inskii proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bldg 2, Moscow, 119991, Russian Federation

Alternaria toxins are toxic metabolites of mold fungi of the genus *Alternaria*, which are widespread in nature. The purpose of the review was to characterize *Alternaria* toxins most frequently found in food products and posing a real threat to public health: alternariol (AOH) and its monomethyl ether (AME), altenuene (ALT), tentoxin (TEN), and tenuazonic acid (TeA). The existing toxicological data are insufficient to establish a value of provisional tolerable intake of *Alternaria* toxins. Based on the chemical structure the daily threshold of toxicological concern was determined: TeA and TEN, 1500 ng/kg b.w.; AOH and AME (taking into account their genotoxicity), 2.5 ng/kg b.w. Currently, the content of *Alternaria* toxins in food products is not regulated at the national or international levels. Liquid chromatography coupled to (tandem) mass spectrometry is the most preferred method of identification and quantification of *Alternaria* toxins. Research results indicate significant contamination with *Alternaria* toxins of food raw materials and products of their processing (including cereals and oilseeds crops; vegetables and fruits, spices, and baby food). Processing of raw materials contaminated with *Alternaria* toxins contributes, as a rule, to reducing their content in the ready-to-eat product, but does not allow for complete elimination of toxins.

Children of the first three years of life are a population group under the greatest exposure to *Alternaria* toxins. At the same time, an intake of *Alternaria* toxins with a diet may exceed the threshold of toxicological concern and pose a real threat to health. The data presented in the review characterize *Alternaria* toxins as a significant risk factor for public health. To manage the corresponding risk, including through hygienic regulation, it is necessary to conduct additional research on the content of priority *Alternaria* toxins (AOH, AME, TeA, TEN, ALT) in food products, as well as clarify dose-dependent effects of their toxic action in order to minimize any possible adverse effects of *Alternaria* toxins on public health in the Russian Federation.

Keywords: mycotoxins, *Alternaria* fungi, alternariol, alternariol monomethyl ether, altenuene, tentoxin, tenuazonic acid, food contamination, toxic effect, exposure assessment.

© Aksenov I.V., Sedova I.B., Chalyy Z.A., Tutelyan V.A., 2023

Ilya V. Aksenov – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Nutrition Enzymology (e-mail: ilyaaksenoff@yandex.ru; tel.: +7 (495) 698-53-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-9347>).

Irina B. Sedova – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Nutrition Enzymology (e-mail: isedova1977@mail.ru; tel.: +7 (495) 698-53-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6011-4515>).

Zakhar A. Chalyy – Junior Researcher at the Laboratory of Nutrition Enzymology (e-mail: tokka66@bk.ru; tel.: +7 (495) 698-53-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9371-8163>).

Viktor A. Tutelyan – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Nutrition Enzymology, Scientific Supervisor (e-mail: tutelyan@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-46; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>).

References

1. Kravchenko L.V., Tutelyan V.A. Biosafety. Natural contaminants of food mycotoxin. *Voprosy pitaniya*, 2005, vol. 74, no. 3, pp. 3–13 (in Russian).
2. Gannibal Ph.B. Factors affecting *Alternaria* appearance in grains in European Russia. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology]*, 2018, vol. 53, no. 3, pp. 605–615. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.3.605eng
3. EFSA on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risks for animal and public health related to the presence of *Alternaria* toxins in feed and food. *EFSA Journal*, 2011, vol. 9, no. 10, pp. 2407. DOI: 10.2903/j.efsa.2011.2407
4. De Oliveira R.C., Carnielli-Queiroz L., Correa B. *Epicoccum sorghinum* in food: occurrence, genetic aspects and tenuazonic acid production. *Current Opinion in Food Science*, 2018, vol. 23, pp. 44–48. DOI: 10.1016/j.cofs.2018.05.011
5. Thomma B.P.H.J. *Alternaria spp.*: from general saprophyte to specific parasite. *Mol. Plant Pathol.*, 2003, vol. 4, no. 4, pp. 225–236. DOI: 10.1046/j.1364-3703.2003.00173.x
6. Asam S., Habler K., Rychlik M. Determination of tenuazonic acid in human urine by means of a stable isotope dilution assay. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2013, vol. 405, no. 12, pp. 4149–4158. DOI: 10.1007/s00216-013-6793-5
7. Fraeyman S., Devreese M., Broekaert N., De Mil T., Antonissen G., De Baere S., De Backer P., Rychlik M., Croubels S. Quantitative Determination of Tenuazonic Acid in Pig and Broiler Chicken Plasma by LC-MS/MS and Its Comparative Toxicokinetics. *J. Agric. Food Chem.*, 2015, vol. 63, no. 38, pp. 8560–8567. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b02828
8. Schuchardt S., Ziemann C., Hansen T. Combined toxicokinetic and *in vivo* gentotoxicity study on *Alternaria* toxins. *EFSA supporting publications*, 2014, vol. 11, no. 11, pp. EN-679. DOI: 10.2903/sp.efsa.2014.EN-672
9. Fehr M., Pahlke G., Fritz J., Christensen M.O., Boege F., Altemöller M., Podlech J., Marko D. Alternariol acts as a topoisomerase poison, preferentially affecting the Iia isoform. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2009, vol. 53, no. 4, pp. 441–451. DOI: 10.1002/mnfr.200700379
10. Chen A., Mao X., Sun Q., Wei Z., Li J., You Y., Zhao J., Jiang G. [et al.]. *Alternaria* Mycotoxins: An Overview of Toxicity, Metabolism, and Analysis in Food. *J. Agric. Food Chem.*, 2021, vol. 69, no. 28, pp. 7817–7830. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c03007
11. Frizzell C., Ndossi D., Kalayou S., Eriksen G.S., Verhaegen S., Sørlie M., Elliott C.T., Ropstad E., Connolly L. An *in vitro* investigation of endocrine disrupting effects of the mycotoxin alternariol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2013, vol. 271, no. 1, pp. 64–71. DOI: 10.1016/j.taap.2013.05.002
12. Liu Y., Rychlik M. Development of a stable isotope dilution LC-MS/MS method for the *Alternaria* toxins tentoxin, dihydrotentoxin, and isotentoxin. *J. Agric. Food Chem.*, 2013, vol. 61, no. 12, pp. 2970–2978. DOI: 10.1021/jf305111w
13. Schrader T.J., Cherry W., Soper K., Langlois I. Further examination of the effects of nitrosylation on *Alternaria alternata* mycotoxin mutagenicity *in vitro*. *Mutat. Res.*, 2006, vol. 606, no. 1–2, pp. 61–71. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2006.02.008
14. Yekeler H., Bitmis K., Ozelcik N., Doymaz M.Z., Calta M. Analysis of toxic effects of *Alternaria* toxins on esophagus of mice by light and electron microscopy. *Toxicol. Pathol.*, 2001, vol. 29, no. 4, pp. 492–497. DOI: 10.1080/01926230152499980
15. Crudo F., Varga E., Aichinger G., Galaverna G., Marko D., Dall'Asta C., Dellafiora L. Co-Occurrence and Combinatory Effects of *Alternaria* Mycotoxins and other Xenobiotics of Food Origin: Current Scenario and Future Perspectives. *Toxins (Basel)*, 2019, vol. 11, no. 11, pp. 640. DOI: 10.3390/toxins11110640
16. Pavicich M.A., De Boevre M., Vidal A., Mikula H., Warth B., Marko D., De Saeger S., Patriarca A. Natural Occurrence, Exposure Assessment & Risk Characterization of *Alternaria* Mycotoxins in Apple By-Products in Argentina. *Expo Health*, 2023. DOI: 10.1007/s12403-023-00544-1
17. Gross M., Curtui V., Ackermann Y., Latif H., Usleber E. Enzyme Immunoassay for Tenuazonic Acid in Apple and Tomato Products. *J. Agric. Food Chem.*, 2011, vol. 59, no. 23, pp. 12317–12322. DOI: 10.1021/jf203540y
18. Castañares E., Pavicich M.A., Dinolfo M.I., Moreyra F., Stenglein S.A., Patriarca A. Natural occurrence of *Alternaria* mycotoxins in malting barley grains in the main producing region of Argentina. *J. Sci. Food Agric.*, 2020, vol. 100, no. 3, pp. 1004–1011. DOI: 10.1002/jsfa.10101
19. Bernal A.R.R., Reynoso C.M., Garcia Londoño V.A., Broggi L.E., Resnik S.L. *Alternaria* toxins in Argentinean wheat, bran, and flour. *Food Addit. Contam. Part B Surveill.*, 2019, vol. 12, no. 1, pp. 24–30. DOI: 10.1080/19393210.2018.1509900
20. Mujahid C., Savoy M.-C., Baslé Q., Woo P.M., Ee E.C.Y., Mottier P., Bessaire T. Levels of *Alternaria* Toxins in Selected Food Commodities Including Green Coffee. *Toxins (Basel)*, 2020, vol. 12, no. 9, pp. 595. DOI: 10.3390/toxins12090595
21. Kiseleva M.G., Sedova I.B., Chalyy Z.A., Zakharova L.P., Aristarkhova T.V., Tutelyan V.A. Multi-mycotoxin screening of food grain produced in Russia in 2018. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology]*, 2021, vol. 56, no. 3, pp. 559–577. DOI: 10.15389/agrobiology.2021.3.559eng
22. Orina A.S., Gavrilova O.P., Gagkaeva T.Yu., Gogina N.N. Contamination of grain in West Siberia by *Alternaria* fungi and their mycotoxins. *Vestnik zashchity rastenii*, 2021, vol. 104, no. 3, pp. 153–162. DOI: 10.31993/2308-6459-2021-104-3-15019 (in Russian).
23. Jiang D., Wei D., Li H., Wang L., Jiang N., Li Y., Wang M. Natural occurrence of *Alternaria* mycotoxins in wheat and potential of reducing associated risks using magnolol. *J. Sci. Food Agric.*, 2021, vol. 101, no. 7, pp. 3071–3077. DOI: 10.1002/jsfa.10901
24. Puvaca N., Avantaggiato G., Merkuri J., Vukovic G., Bursic V., Cara M. Occurrence and Determination of *Alternaria* Mycotoxins Alternariol, Alternariol Monomethyl Ether, and Tentoxin in Wheat Grains by QuEChERS Method. *Toxins (Basel)*, 2022, vol. 14, no. 11, pp. 791. DOI: 10.3390/toxins14110791
25. Sedova I.B., Zakharova L.P., Chalyy Z.A., Tutelyan V.A. Mycotoxin screening in food grain produced in the Russian Federation in 2020. *Immunopathology, allergology, infectology*, 2023, no. 2, pp. 77–85. DOI: 10.14427/jipai.2023.2.77 (in Russian).

26. Zhao K., Shao B., Yang D., Li F., Zhu J. Natural occurrence of *Alternaria* toxins in wheat-based products and their dietary exposure in China. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 6, pp. e0132019. DOI: 10.1371/journal.pone.0132019
27. Ji X., Xiao Y., Lyu W., Li M., Wang W., Tang B., Wang X., Yang H. Probabilistic Risk Assessment of Combined Exposure to Deoxynivalenol and Emerging *Alternaria* Toxins in Cereal-Based Food Products for Infants and Young Children in China. *Toxins (Basel)*, 2022, vol. 14, no. 8, pp. 509. DOI: 10.3390/toxins14080509
28. Woo S.Y., Lee S.Y., Jeong T.K., Park S.M., Auh J.H., Shin H.-S., Chun H.S. Natural Occurrence of *Alternaria* Toxins in Agricultural Products and Processed Foods Marketed in South Korea by LC–MS/MS. *Toxins (Basel)*, 2022, vol. 14, no. 12, pp. 824. DOI: 10.3390/toxins14120824
29. Scott P.M., Zhao W., Feng S., Benjamin P.-Y. *Alternaria* toxins alternariol and alternariol monomethyl ether in grain foods in Canada. *Mycotoxin Res.*, 2012, vol. 28, no. 4, pp. 261–266. DOI: 10.1007/s12550-012-0141-z
30. Scheilbenzuber S., Dick F., Bretträger M., Gastl M., Asam S., Rychlik M. Development of analytical methods to study the effect of malting on levels of free and modified forms of *Alternaria* mycotoxins in barley. *Mycotoxin Res.*, 2022, vol. 38, no. 2, pp. 137–146. DOI: 10.1007/s12550-022-00455-1
31. Hickert S., Bergmann M., Ersen S., Cramer B., Humpf H.-U. Survey of *Alternaria* toxin contamination in food from the German market, using a rapid HPLC-MS/MS approach. *Mycotoxin Res.*, 2016, vol. 32, no. 1, pp. 7–18. DOI: 10.1007/s12550-015-0233-7
32. Lopez P., Venema D., de Rijk T., de Kok A., Scholten J.M., Mol H.G.J., de Nijs M. Occurrence of *Alternaria* toxins in food products in The Netherlands. *Food Control*, 2016, vol. 60, pp. 196–204. DOI: 10.1016/j.foodcont.2015.07.032
33. Hickert S., Hermes L., Marques L.M.M., Focke C., Cramer B., Lopes N.P., Flett B., Humpf H.-U. *Alternaria* toxins in South African sunflower seeds: cooperative study. *Mycotoxin Res.*, 2017, vol. 33, no. 4, pp. 309–321. DOI: 10.1007/s12550-017-0290-1
34. Sanzani S.M., Gallone T., Garganese F., Caruso A.G., Amenduni M., Ippolito A. Contamination of fresh and dried tomato by *Alternaria* toxins in southern Italy. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.*, 2019, vol. 36, no. 5, pp. 789–799. DOI: 10.1080/19440049.2019.1588998
35. Ji X., Deng T., Xiao Y., Jin C., Lyu W., Wu Z., Wang W., Wang X. [et al.]. Emerging *Alternaria* and *Fusarium* mycotoxins in tomatoes and derived tomato products from the China market: Occurrence, methods of determination, and risk evaluation. *Food Control*, 2023, vol. 145, pp. 109464. DOI: 10.1016/j.foodcont.2022.109464
36. Terminiello L., Patriarca A., Pose G., Fernandez Pinto V. Occurrence of alternariol, alternariol monomethyl ether and tenuazonic acid in Argentinean tomato puree. *Mycotoxin Res.*, 2006, vol. 22, no. 4, pp. 236–240. DOI: 10.1007/BF02946748
37. Walravens J., Mikula H., Rychlik M., Asam S., Devos T., Njumbe Ediage E., Di Mavungu J.D., Jacxsens L. [et al.]. Validated UPLC-MS/MS Methods To Quantitate Free and Conjugated *Alternaria* Toxins in Commercially Available Tomato Products and Fruit and Vegetable Juices in Belgium. *J. Agric. Food Chem.*, 2016, vol. 64, no. 24, pp. 5101–5109. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b01029
38. Maldonado Haro M.L., Cabrera G., Fernandez Pinto V., Patriarca A. *Alternaria* toxins in tomato products from the Argentinean market. *Food Control*, 2023, vol. 147, no. 11, pp. 109607. DOI: 10.1016/j.foodcont.2023.109607
39. Tang Y., Mu L., Cheng J., Du Z., Yang Y. Determination of Multi-Class Mycotoxins in Apples and Tomatoes by Combined Use of QuEChERS Method and Ultra-High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Food Analytical Methods*, 2020, vol. 13, pp. 1381–1390. DOI: 10.1007/s12161-020-01753-z
40. Lan F., Jiang F., Zang H., Wang Z. Saturated brine dissolution and liquid-liquid extraction combined with UPLC-MS/MS for the detection of typical *Alternaria* toxins in pear paste. *J. Sci. Food Agric.*, 2023, vol. 103, no. 14, pp. 6861–6870. DOI: 10.1002/jsfa.12770
41. Wei D., Wang Y., Jiang D., Feng X., Li J., Wang M. Survey of *Alternaria* Toxins and Other Mycotoxins in Dried Fruits in China. *Toxins (Basel)*, 2017, vol. 9, no. 7, pp. 200. DOI: 10.3390/toxins9070200
42. Chalyy Z.A., Kiseleva M.G., Sedova I.B., Minaeva L.P., Sheveleva S.A., Tutelyan V.A. Dried fruits marketed in Russia: multi-mycotoxin contamination. *Voprosy pitaniya*, 2021, vol. 90, no. 1 (533), pp. 33–39. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-1-33-39 (in Russian)
43. Wang Y., Nie J.-Y., Yan Z., Li Z., Cheng Y., Farooq S. Multi-mycotoxin exposure and risk assessment for Chinese consumption of nuts and dried fruits. *Journal of Integrative Agriculture*, 2018, vol. 17, no. 7, pp. 1676–1690. DOI: 10.1016/S2095-3119(18)61966-5
44. Zwickel T., Klaffke H., Richards K., Rychlik M. Development of a high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry based analysis for the simultaneous quantification of various *Alternaria* toxins in wine, vegetable juices and fruit juices. *J. Chromatogr. A*, 2016, vol. 1455, pp. 74–85. DOI: 10.1016/j.chroma.2016.04.066
45. Chalyy Z.A., Kiseleva M.G., Sedova I.B., Tutelyan V.A. Mycotoxins in spices consumed in Russia. *Voprosy pitaniya*, 2023, vol. 92, no. 2 (546), pp. 26–34. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-2-26-34 (in Russian).
46. Gotthardt M., Asam S., Gunkel K., Moghaddam A.F., Baumann E., Kietz R., Rychlik M. Quantitation of Six *Alternaria* Toxins in Infant Foods Applying Stable Isotope Labeled Standards. *Front. Microbiol.*, 2019, vol. 10, pp. 109. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00109
47. Braun D., Eiser M., Puntischer H., Marko D., Warth B. Natural contaminants in infant food: The case of regulated and emerging mycotoxins. *Food Control*, 2020, vol. 123, pp. 107676. DOI: 10.1016/j.foodcont.2020.107676
48. Asam S., Rychlik M. Potential health hazards due to the occurrence of the mycotoxin tenuazonic acid in infant food. *Eur. Food Res. Technol.*, 2013, vol. 236, pp. 491–497. DOI: 10.1007/s00217-012-1901-x
49. Puntischer H., Kütt M.-L., Skrinjar P., Mikula H., Podlech J., Fröhlich J., Marko D., Warth B. Tracking emerging mycotoxins in food: Development of an LC-MS/MS method for free and modified *Alternaria* toxins. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2018, vol. 410, no. 18, pp. 4481–4494. DOI: 10.1007/s00216-018-1105-8

50. Scott P., Kanhere S. Stability of *Alternaria* toxins in fruit juices and wine. *Mycotoxin Res.*, 2001, vol. 17, no. 1, pp. 9–14. DOI: 10.1007/BF02946112
51. Hajnal E.J., Mastilovic J., Bagi F., Orcic D., Budakov D., Kos J., Savic Z. Effect of Wheat Milling Process on the Distribution of *Alternaria* Toxins. *Toxins (Basel)*, 2019, vol. 11, no. 3, pp. 139. DOI: 10.3390/toxins11030139
52. Estiarte N., Crespo-Sempere A., Marin S., Ramos A.J., Worobo R.W. Stability of alternariol and alternariol monomethyl ether during food processing of tomato products. *Food Chem.*, 2018, vol. 245, pp. 951–957. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.11.078
53. Combina M., Dalcero A., Varsavsky E., Torres A., Etcheverry M., Rodriguez M., Gonzalez Q.H. Effect of heat treatments on stability of alternariol, alternariol monomethyl ether and tenuazonic acid in sunflower flour. *Mycotoxin Res.*, 1999, vol. 15, no. 1, pp. 33–38. DOI: 10.1007/BF02945212.
54. Siegel D., Feist M., Proske M., Koch M., Nehls I. Degradation of the *Alternaria* mycotoxins alternariol, alternariol monomethyl ether, and altenuene upon bread baking. *J. Agric. Food Chem.*, 2010, vol. 58, no. 17, pp. 9622–9630. DOI: 10.1021/jf102156w
55. Arcella D., Eskola M., Gomez Ruiz J.A. Dietary exposure assessment to *Alternaria* toxins in the European population, EFSA report. *EFSA Journal*, 2016, vol. 14, no. 12, pp. 4654. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4654

Aksenov I.V., Sedova I.B., Chalyy Z.A., Tutelyan V.A. *Alternaria* toxins as a risk factor for population health. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 4, pp. 146–157. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.14.eng

Получена: 09.10.2023

Одобрена: 10.11.2023

Принята к публикации: 20.12.2023