

УДК 631.466.1

DOI: 10.14427/jipai.2021.4.77

## Токсигенные микромицеты-космополиты рода *Aspergillus*: новые факты последних десятилетий

Г.П. Кононенко

Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва, Россия

## Toxigenic cosmopolitan micromycetes of the genus *Aspergillus*: new facts of recent decades

G.P. Kononenko

All-Russia Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene, and Ecology, Skryabin and Kovalenko Federal Scientific Center All-Russia Research Institute of Experimental Veterinary Medicine, Moscow, Russia

### Аннотация

В обзоре представлен анализ современного состояния проблемы, связанной с продуцированием токсичных метаболитов тремя видами грибов рода *Aspergillus* – *A. flavus*, *A. niger* и *A. fumigatus*. Все они известны обширной распространённостью в окружающей среде, патогенностью и традиционным применением в промышленной биотехнологии. Из всего многообразия структурных типов токсинов, свойственных этим грибам, в последние десятилетия к группе приоритетного внимания были отнесены афлатоксины, циклопиазоновая кислота, фумонизины группы В, глиотоксин и эргоалкалоиды клавинового ряда. Во многих регионах мира выполнены масштабные исследования популяций *A. flavus* и *A. niger*, инфицирующих агропродукцию, описан их хемо- и фенотипический состав, показана перспективность молекулярных методов для повышения уровня безопасности промышленных культур и замещающих штаммов, рекомендуемых для биологической коррекции. Получены новые сведения, подтверждающие участие токсичных метаболитов *A. fumigatus* в развитии патогенеза.

### Ключевые слова

*Aspergillus flavus*, *A. niger*, *A. fumigatus*, токсичные метаболиты.

### Summary

The review presents an analysis of the current state of the problem associated with the production of toxic metabolites by three species of fungi of the genus *Aspergillus* – *A. flavus*, *A. niger* and *A. fumigatus*. All of them are known for their extensive occurrence in the environment, pathogenicity and traditional use in industrial biotechnology. In recent decades aflatoxins, cyclopiazonic acid, fumonisins of group B, gliotoxin and clavine ergot alkaloids have been assigned to the group of priority attention from the whole variety of structural types of toxins peculiar to these fungi. Large-scale studies of *A. flavus* and *A. niger* populations infecting agricultural products have been carried out in many regions of the world, their chemo- and phenotypic composition has been described, the prospects of molecular methods for improving the safety of industrial cultures and replacement strains recommended for biological correction have been shown, and new information has been obtained confirming the participation of toxic metabolites of *A. fumigatus* in the development of pathogenesis.

### Keywords

*Aspergillus flavus*, *A. niger*, *A. fumigatus*, toxic metabolites.

### Введение

Для трёх видов микромицетов рода *Aspergillus* – *A. flavus* Link, *A. niger* van Tieghem и *A. fumigatus* Fresen – характерны обширная распространённость в окружающей среде, способность к биосинтезу широкого спектра токсичных

метаболитов с особо опасными формами действия на теплокровных и традиционная востребованность в технологических отраслях для получения органических кислот, ферментов, витаминов и фармацевтических средств. Химическое строение многих метаболитов этих

грибов, оказывающих негативные воздействия на живые системы, было установлено к концу 80-х годов прошлого столетия [1]. Большинство из них были гетероциклическими соединениями: О-содержащими – койевая кислота (*A. flavus*, *A. fumigatus*), афлатоксины, верзиколирины, аспертоксин (*A. flavus*), фумагиллин (*A. fumigatus*), N-содержащими – аспергилловая кислота, циклопиазоновая кислота (*A. flavus*), фумигаклавины, TR-2 токсин и фумитреморгин (*A. fumigatus*), N,O-содержащими – афлатрем, паспалинин (*A. flavus*), веррукулоген, фумитреморгин А, триптоквивалин Е (*A. fumigatus*) и N,S-содержащими – глиотоксин (*A. fumigatus*). Малочисленный ряд карбоциклов был представлен у *A. fumigatus* простыми хинонами (фумигатин, спинулозин) и гельволевой кислотой.

Токсичность этих метаболитов была подтверждена в биотестах на изолированных клетках и модельных клеточных системах, бактериях, грибах и простейших. Для многих из них показано глубокое повреждающее действие на жизненно важные системы теплокровных. Частым было совмещение нескольких особо опасных форм – гепатотоксичности (афлатоксины, виомеллеин), мутагенности (койевая кислота, афлатоксины), канцерогенности (афлатоксины, верзиколин А), эмбриотоксичности (аспертоксин), нейротоксичности с треморгенным действием (веррукулоген, фумитреморгин, триптоквивалины, афлатрем) и нарушением кальциевого клеточного обмена (циклопиазоновая кислота), иммунодепрессивных свойств и апоптотического эффекта (глиотоксин) [2].

Уже в ранних работах были получены первые сведения, указывающие на существование связи между продуцированием токсинов грибом *A. flavus* и физиологическими процессами его развития, в частности, с образованием специализированных структур в виде пигментированных компактных агрегатов гиф, способных переносить неблагоприятные воздействия и длительно сохраняться в состоянии покоя – склероциев [3–6]. Интенсивность биосинтеза афлатоксинов особым образом коррелировала с их числом и размерами – S-морфоформа с многочисленными мелкими склероциями ( $d < 400$  мкм) обеспечивала наибольшее их продуцирование, а L-форма с  $d > 400$  мкм была менее токсигенной [7]. В тот же период была высказана гипотеза об участии аспергиллотоксинов в заболеваниях людей микозом лёгких, основанная на сопоставлении двух фактов – с одной стороны, способности глиотоксина,

одного из метаболитов *A. fumigatus*, полностью ингибировать фагоцитоз макрофагами грызунов, а с другой – возможности вызывать аналогичные лёгочные интоксикации и разрушение макрофагов химически родственным ему токсином гриба *Pithomyces chartarum* – спиродепсином [8].

На рубеже веков спектр известных токсинов этих грибов значительно расширился. Однако в следующие десятилетия в качестве приоритетных для исследований были выбраны афлатоксины, циклопиазоновая кислота и фумонизины группы В как распространённые контаминанты природных объектов, а также глиотоксин и эргоалкалоиды клавинового ряда в связи с возможным участием в микотических поражениях людей и животных.

### Токсикологические особенности *A. flavus*

Выбор популяционного подхода при обследовании вида *A. flavus* был обусловлен его чрезвычайно широкой распространённостью в пищевой и кормовой агропродукции и данными, которые указывали на неоднородность фенотипических признаков и токсинообразования [9]. К настоящему времени в природных сообществах этого вида исследователи дифференцируют от трёх до пяти хемотипов, среди которых – продуцирующие афлатоксины В и G групп, циклопиазоновую кислоту отдельно и совместно, а также лишённые способности к образованию этих веществ [10–12].

Было установлено активное влияние абиотических факторов на интенсивность токсинообразования *A. flavus* [13]. Накопление циклопиазоновой кислоты резко возрастало с повышением влажности, температуры, продолжительности роста и значительно варьировало при смене субстрата [14]. Этот экспериментальный факт вполне согласуется с тем, что обширная контаминация агропродукции токсинами *A. flavus* чаще наблюдается в регионах с тропическим и субтропическим климатом [15–17] и оценивается как менее значимая в Европе [18, 19]. Тем не менее, оказалось, что резкая смена внешних условий может приводить к кардинальному изменению фенотипического состава и токсигенного потенциала популяции этого гриба. Так, в 2003 г. на севере Италии произошёл очаговый инцидент с интенсивной контаминацией зерна кукурузы афлатоксином В<sub>1</sub> [20]. У европейской популяции *A. flavus*, состоящей преимущественно из L-штаммов, изменение средних температур в сторону повышения способствовало смеще-

нию равновесия в сторону более токсигенных S-штаммов [21].

Развитие молекулярных методов позволило получить новые сведения о вторичном метаболизме грибов, его регуляции и значении для биологии этих организмов [22, 23]. У *A. flavus* была подтверждена связь биосинтеза афлатоксинов и циклопиазоновой кислоты и метаболических путей, определяющих формирование склероциев [24]. Выяснилось, что разная экспрессия генов биосинтеза микотоксинов приводит к особенностям контаминации не только в определенных агроэкосистемах [13, 25, 26], но и в объектах. Так, у *A. flavus*, развивающегося в кукурузном зерне, активированы гены биосинтеза афлатоксинов и циклопиазоновой кислоты, а гены биосинтеза афлатрема подавлены [27]. Применение геномного подхода позволило повысить эффективность поиска штаммов *A. flavus*, лишённых способности к токсинообразованию, которые важны для биологической коррекции ситуаций в агрозонах с высоким риском контаминации микотоксинами [28], а также востребованы в биотехнологических отраслях. В последние годы для поиска культур с частичной или полной утратой генов, участвующих в биосинтезе афлатоксинов и циклопиазоновой кислоты, всё активнее используются первичные и вторичные генные маркеры [29].

Важно отметить, что во многих ареалах *A. flavus* выступает как высоко агрессивный патоген вегетирующих растений, но молекулярный механизм их взаимодействия при участии метаболических ресурсов обеих сторон, к сожалению, остаётся малоизученным.

### Новые компоненты комплекса токсинов гриба *A. niger*

Исследования токсигенного вида *A. niger*, известного в числе возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных, были сосредоточены преимущественно на токсинах, свойственных грибам другой систематической принадлежности. В двух разных геномах *A. niger* был найден кластер биосинтеза фумонизинов, предположительно гомологичный существующему у *Fusarium verticillioides* [30, 31]. Затем у отдельных штаммов была выявлена способность к биосинтезу фумонизина В<sub>2</sub> [32] и позже идентифицированы ещё две изоформы – фумонизин В<sub>4</sub> [33] и фумонизин В<sub>6</sub> [34].

Условия активации биосинтеза фумонизина В<sub>2</sub> у *A. niger* отличались от свойственных грибам *Fusarium* – наибольшее накопление происходило

при 25–30°C и при добавлении в субстрат 2.5–5% NaCl или 10–20% сахарозы [35]. Продолжение исследований подтвердило случаи обнаружения фумонизинов В<sub>2</sub> и В<sub>4</sub> в природных объектах – в зёрнах кофе, интенсивно контаминированных *A. niger* [36], в вине [37, 38], сухофруктах [39] и травяном чае [40].

Образование фумонизина В<sub>2</sub> у изолятов *A. niger* коррелировало с присутствием *fum8* – одного из генов его биосинтеза [41]. Его продуцирование было подтверждено в Японии для изолятов *A. niger* из пищевых продуктов с признаками заплесневения [42] и для 13 из 35 изолятов из пищевых продуктов (перец, кукурузные хлопья, рис) и объектов окружающей среды (древесины, воздуха) с накоплением количеств от 205 до 1950 мкг/кг [43].

Новым аспектом изучения данного вида стало региональное профилирование природных популяций по продуцированию охратоксина А, который ранее был определён у единичных штаммов этого гриба [44] и найден в кормах, инфицированных *Aspergillus* секции *Nigri* [45].

Бразильские исследователи выявили у штаммов *A. niger* гены, участвующие в биосинтезе как охратоксина А, так и фумонизинов [46, 47]. Продуценты, образующие охратоксин А и фумонизины, были описаны среди изолятов *A. niger* из пищевых продуктов в Словении [48]. Соотношение между ними по данным групповой оценки было неодинаковым – фумонизин В<sub>2</sub> продуцировали более 75% штаммов, тогда как охратоксин А менее 10% [49]. В Испании при обследовании 30 изолятов *A. niger* разного происхождения биосинтетические кластеры охратоксина А, включающие 5 генов, были найдены лишь у 17% изолятов, тогда как гены, участвующие в биосинтезе фумонизина В<sub>2</sub>, – у 97% [50].

Кроме того, для *A. niger* были установлены такие новые факты, как связь биосинтеза индолотерпенов с образованием склероциев [51] и опасные осложнения при микозах, вызванные интенсивным продуцированием щавелевой кислоты. Согласно клиническим наблюдениям, инфицирование пациентов *A. niger* часто сопровождается оксалозом [52] и в одном случае оксалат кальция, образованный этим патогеном в лёгких, вызвал почечную гипероксалурию и необратимые нарушения функций печени [53]. В будущем информация по физиологической активности, несомненно, будет получена и для других представителей многокомпонентного комплекса микотоксинов, свойственного данному виду [54].

### Токсины *A. fumigatus* и микозы теплокровных

Вид *A. fumigatus* был известен как этиологический фактор острого токсического синдрома у скота, сопровождающегося ухудшением общего состояния, появлением диареи, раздражительности и необычного поведения [55], а также отравления племенного поголовья верблюдов глиотоксином [56]. Позже были описаны и другие, хотя и редкие, случаи детектирования глиотоксина в кормах, инфицированных *A. fumigatus* [57], и в объектах пищевого применения [58]. Для эргоалкалоидов, проявляющих треморгенное действие, были получены важные сведения по регуляции биосинтеза на генном уровне [59, 60] и данные по влиянию этих метаболических путей на физиологические процессы гриба [61].

Кроме того, микромицет *A. fumigatus* относится к высокоактивным патогенам, представляющим угрозу для лиц с ослабленным иммунитетом [62]. Однако вопрос о возможности образования микотоксинов при развитии патогенов в организме теплокровных до сих пор остаётся открытым. Для грибов, выделенных из лёгочных аспергиллём больных пациентов, описаны случаи подтверждения токсинообразования *in vitro*, но по заключениям самих же исследователей, это не является доказательством реализации аналогичного процесса *in vivo* [63]. Тем не менее, в этой области уже наметился прогресс. Идёт накопление косвенных данных, указывающих на участие токсинов в патогенезе грибов. Так, показано, что *A. fumigatus* способен воздействовать на полиморфноядерные лимфоциты человека через ингибирование комплекса НАДФ.Н оксидаз с участием глиотоксина [64]. Кроме того, в условиях, сходных с существующими в живом организме, при 37°C и высоком содержании кислорода, *A. fumigatus* продуцирует глиотоксин

значительно быстрее, чем считалось ранее [65]. Глиотоксин был обнаружен в сыворотке крови инфицированных аспергиллёзом мышей и пациентов, что, как считают, является следствием его накопления в поражённых органах.

Изучению микотоксинов *A. fumigatus* как факторов вирулентности уделяется всё большее внимание. Сейчас потенциально вовлечёнными в патогенез считают обширную группу метаболитов, в которой, кроме глиотоксина, фумагиллина и гельволевой кислоты, представлены еще 13 метаболитов, включая эргоалкалоиды клавинового ряда [66].

### Заключение

В решении проблемы рисков, связанных с распространением и использованием трёх видов микромицетов рода *Aspergillus* – *A. flavus*, *A. niger* и *A. fumigatus*, за последние годы, несомненно, достигнуты значительные успехи, но актуальность вопросов, имеющих прямое отношение к обеспечению безопасности агропродукции и охране здоровья людей, остаётся весьма высокой. Необходимо активные усилия в профилировании продуцентов по расширенному перечню известных и недавно выявленных метаболитов с особо опасными формами действия. Крайне важно в практическом аспекте выяснение генотипической и фенотипической структуры природных популяций на основе уточнённых сведений по таксономическому статусу филогенетически близкородственных видов. Детальная дешифровка состава кластеров генов, участвующих в биосинтезе микотоксинов, и изучение связей вторичного метаболизма грибов с другими клеточными процессами, будут способствовать дальнейшему развитию фундаментальных молекулярно-генетических и эволюционных представлений в этой области знаний.

### Литература

1. Cole R.J., Cox R.H. Handbook of Toxic Fungal Metabolites. Academic Press. New York-London-Toronto-Sydney-San Francisco, 1981.
2. Weidenböcker M. Encyclopedia of Food Mycotoxins. Springer-Verlag Berlin, 2001.
3. Bennett J.W., Horowitz P.C., Lee L.S. Production of sclerotia by aflatoxigenic and nonaflatoxigenic strains of *Aspergillus flavus* and *A. parasiticus*. Mycologia. 1979; 71: 415–422.
4. Cotty P.J. Aflatoxin and sclerotial production by *Aspergillus flavus*: Influence of pH. Phytopathology. 1988; 78: 1250–1253.
5. Cotty P.J. Virulence and cultural characteristics of two *Aspergillus flavus* strains pathogenic on cotton. Phytopathology. 1989; 79: 808–814. doi:10.1094/Phyto-79-808.
6. Wang Z.-G., Tong Z., Cheng S.-Y. et al. Study on pectinase and sclerotium producing abilities of two kinds of *Aspergillus flavus* isolates from Zhejiang. Mycopathologia. 1993; 121(3): 163–168. doi:10.1007/bf01104072.
7. Horn B.W., Dorner J.W. Regional differences in production of aflatoxin B<sub>1</sub> and cycloiazonic acids by soil isolates of *Aspergillus flavus* along a transect within United States. Appl. Environ. Microbiol. 1999; 65: 1444–1449.
8. Eichner R.D., Mullbacher A. Hypothesis: fungal toxins are involved in aspergillosis and AIDS. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 1984; 62: 479–484.
9. Geiser D.M., Dorner J.W., Horn B.W. et al. The phylogenetics of mycotoxin and sclerotium production in *Aspergillus flavus* and *Aspergillus oryzae*. Fungal Genet. Biol. 2000; 31: 169–179.

10. Vaamonde G., Patriarca A., Fernández Pinto V. et al. Variability of aflatoxin and cyclopiazonic acid production by *Aspergillus* section *Flavi* from different substrates in Argentina. *Int. J. Food Microbiol.* 2003; 88 (1): 79–84. doi:10.1016/S0168-1605(03)00101-6.
11. Razzaghi-Abyaneh M., Shams-Ghahfarokhi M., Allameh A. et al. A survey on distribution of *Aspergillus* section *Flavi* in corn field soils in Iran: Population patterns based on aflatoxins, cyclopiazonic acid and sclerotia production. *Mycopathologia.* 2006; 161 (3): 183–192. doi:10.1007/s11046-005-0242-8.
12. Chang P.-K., Ehrlich K.C., Fujii I. Cyclopiazonic acid biosynthesis of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus oryzae*. *Toxins.* 2009; 1 (2): 74–99. doi:10.3390/toxins1020074.
13. Abdel-Hadi A., Schmidt-Heydt M., Parra R. et al. A system approach to model the relationship between aflatoxin gene cluster expression, environmental factors, growth and toxin production by *Aspergillus flavus*. *J. Roy. Soc. Interface.* 2012; 9 (69): 757–767. doi:10.1098/rsif.2011.0482.
14. Astoreca A., Vaamonde G., Dalcero A. et al. Abiotic factors and their interactions influence on the co-production of aflatoxin B<sub>1</sub> and cyclopiazonic acid by *Aspergillus flavus* isolated from corn. *Food Microbiol.* 2014; 38: 276–283. doi:10.1016/j.fm.2013.07.012.
15. Cotty P.J., Jaime-Garcia R. Influences of climate on aflatoxin producing fungi and aflatoxin contamination. *Int. J. Food Microbiol.* 2007; 119 (1–2): 109–115. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2007.07.060.
16. Giray B., Girgin G., Engin A.B. et al. Aflatoxin levels in wheat samples consumed in some regions of Turkey. *Food Control.* 2007; 18 (1): 23–29. doi:10.1016/j.foodcont.2005.08.002.
17. Hussaini A.M., Michael F.D., Patrick B.N. et al. Natural multi-occurrence of mycotoxins in rice from Niger state, Nigeria. *Mycotoxin Res.* 2011; 27 (2): 97–104. doi:10.1111/1750-3841.13631.
18. Streit E., Schatzmayr G., Tassis P. et al. Current situation of mycotoxin contamination and co-occurrence in animal feed – Focus on Europe. *Toxins.* 2012; 4 (10): 788–809. doi:10.3390/toxins4100788.
19. Perrone G., Galio A., Logrieco A.F. Biodiversity of *Aspergillus* section *Flavi* in Europe in relation to the management of aflatoxin risk. *Front. Microbiol.* 2014; 5: 377. doi:10.3389/fmicb.2014.00377.
20. Giorni P., Magan N., Pietri A. et al. Studies on *Aspergillus* section *Flavi* isolated from maize in northern Italy. *Int. J. Food Microbiol.* 2007; 113 (3): 330–338. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2006.09.007.
21. Pietri A., Battilani P., Gualla A. et al. Mycotoxin levels in maize produced in northern Italy in 2008 as influenced by growing location and FAO class of hybrid. *World Mycotoxin J.* 2012; 5(4): 409–418. doi:10.3920/WMJ2012.1449.
22. Fox E.M., Howlett B. Secondary metabolism: regulation and role in fungal biology. *Curr. Opin. Microbiol.* 2008; 11: 481–487. doi:10.1016/j.mib.2008.10.007.
23. Sanchez J.F., Somoza A.D., Keller N.P. et al. Advances in *Aspergillus* secondary metabolite research in the postgenomic era. *Nat. Prod. Rep.* 2012; 29(3): 351–371. doi:10.1039/c2np00084a.
24. Calvo A.M., Cary J.W. Association of fungal secondary metabolism and sclerotial biology. *Front. Microbiol.* 2015; 6: 62. doi:10.3389/fmicb.2015.00062.
25. Okoth S., De Boevre M., Vidal A. et al. Genetic and toxigenic variability within *Aspergillus flavus* population isolated from maize in two diverse environments in Kenya. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 57. doi:10.3389/fmicb.2018.00057.
26. Acur A., Arias R.S., Odongo S. et al. Genetic diversity of aflatoxin-producing *Aspergillus flavus* isolated from selected groundnut growing agro-ecological zones of Uganda. *BMC Microbiology.* 2020; 20: 252. doi:10.1186/s12866-020-01924-2.
27. Payne G., Dolezal A., Woloshuk C. Genomic analysis of pathogenesis and mycotoxin production by *Aspergillus flavus*. Book of Abstracts of ISM Conference “Worldwide mycotoxin reduction in food and feed chains”. 9–11 September 2009. Tulln, Austria. P. 74.
28. Alaniz Zanon M.S., Paz Clemente M., Chulze S.N. Characterization and competitive ability of non-aflatoxigenic *Aspergillus flavus* isolated from the maize agro-ecosystem in Argentina as potential aflatoxin biocontrol agents. *Int. J. Food Microbiol.* 2018; 277: 58–63. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2018.04.020.
29. Mamo F.T., Shang B., Selvaraj J.N. et al. Isolation and characterization of *Aspergillus flavus* strains in China. *J. Microbiol.* 2018; 56(2): 119–127. doi:10.1007/s12275-018-7144-1.
30. Baker S.E. *Aspergillus niger* genomics: Past, present and into the future. *Med Mikol.* 2006; 44: S17–S21. doi:10.1080/13693780600921037.
31. Pel H., de Winde J.H., Archer D.B. et al. Genome sequencing and analysis of the versatile cell factory *Aspergillus niger* CBS 513.88. *Nat. Biotechnol.* 2007; 25(2): 221–231. doi:10.1038/nbt1282.
32. Frisvad J.S., Smedsgaard J., Samson R.A. et al. Fumonisin B<sub>2</sub> production by *Aspergillus niger*. *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55 (23): 9727–9732. doi:10.1021/jf0718906.
33. Mogensen J.M., Frisvad J.C., Thrane U. et al. Production of fumonisin B<sub>2</sub> and B<sub>4</sub> by *Aspergillus niger* on grapes and raisins. *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58: 954–958. doi:10.1021/jf903116q.
34. Månsson M., Klejnstrup M.L., Phipps R.K. et al. Isolation and NMR characterization of fumonisin B<sub>2</sub> and B<sub>6</sub>, a new fumonisin from *Aspergillus niger*. *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58(2): 949–953. doi:10.1021/jf902834g.
35. Mogensen J.M., Nielsen K.F., Samson R.A. et al. Effect of temperature and water activity on the production of fumonisins by *Aspergillus niger* and different *Fusarium* species. *BMC Microbiology.* 2009; 9: 281. doi:10.1186/1471-2180-9-281.
36. Noomin P., Mahakarnchanakul W., Nielsen K.F. et al. Fumonisin B<sub>2</sub> production by *Aspergillus niger* in Thai coffee beans. *Food Addit. Contam. Part A.* 2009; 26: 94–100. doi:10.1080/02652030802366090.
37. Logrieco A., Ferracane R., Haydukowski M. et al. Fumonisin B<sub>2</sub> production by *Aspergillus niger* from grapes and natural occurrence in must. *Food Addit. Contam. Part A.* 2009; 26(11): 1495–1500. doi:10.1080/02652030903148322.
38. Logrieco A., Ferracane R., Visconti A. et al. Natural occurrence of fumonisin B<sub>2</sub> in red wine from Italy. *Food Addit. Contam. Part A.* 2010; 27: 1136–1141. doi:10.1080/19440041003716547.
39. Knudsen P.B., Mogensen J.M., Larsen T.O. et al. Occurrence of fumonisins B<sub>2</sub> and B<sub>4</sub> in retail raisins. *J. Agric. Food Chem.* 2011; 59: 772–776. doi:10.1021/jf103855x.
40. Storari M., Dennert F.G., Bigler L. et al. Isolation of mycotoxins producing black *Aspergilli* in herbal teas available on the Swiss market. *Food Control.* 2012; 26: 157–161. doi:10.1016/j.foodcont.2012.01.026.
41. Susca A., Proctor R.H., Mulé G. et al. Correlation of mycotoxin fumonisin B<sub>2</sub> production and presence of the fumonisin biosynthetic gene *fum8* in *Aspergillus niger* from grape. *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58: 9266–9272. doi:10.1021/jf101591x.
42. Yanai M., Kajihara C., Kimura A. et al. Identification and fumonisin B<sub>2</sub> production of black *aspergilli* isolated from moldy dried fruits. *Jpn J Food Microbiol.* 2013; 30: 33–38. doi:10.5803/jfsfm.30.33.
43. Onami J.I., Watanabe M., Yoshinari T. et al. Fumonisin production by *Aspergillus* section *Nigri* isolates from Japanese foods and environments. *Food Safety.* 2018; 6(2): 74–82. doi:10.14252/foodsafetyfscj.2018005.
44. Abarca M.L., Bragulat M.R., Castella G. et al. Ochratoxin A production by strains of *Aspergillus niger* var. *niger*. *Appl.*

- Environ. Microbiol. 1994; 60(7): 2650–2652. doi:10.1128/aem.60.7.2650-2652.1994.
45. Dalcero A., Magnoli C., Hallak C. et al. Detection of ochratoxin A in animal feeds and capacity to produce this mycotoxin by *Aspergillus* section *Nigri* in Argentina. Food Additive and Contaminants. 2002; 19(11): 1065–1072. doi:10.1080/02652030210151895.
46. Massi F.P., Sartori D., Ferranti L.S. et al. Prospecting for the incidence of genes involved in ochratoxin and fumonisin biosynthesis in Brazilian strains of *Aspergillus niger* and *A. welwitschiae*. Int. J. Food Microbiol. 2016; 221: 19–28. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2016.01.010.
47. Susca A., Proctor R.H., Morelli M. et al. Variation in fumonisin and ochratoxin production associated with differences in biosynthetic gene content in *Aspergillus niger* and *A. welwitschiae* isolates from multiple crop and geographic origins. Front. Microbiol. 2016; 7: 1412. doi:10.3389/fmicb.2016.01412.
48. Mikušová P., Caboň M., Melichárková A. et al. Genetic diversity, ochratoxin A and fumonisin profiles of strains of *Aspergillus* section *Nigri* isolated from dried vine fruits. Toxins. 2020; 12: 592. doi:10.3390/toxins12090592.
49. Frisvad J.C., Larsen T.O., Thrane U. et al. Fumonisin and ochratoxin production in industrial *Aspergillus niger* strains. PLoS ONE. 2011; 6(8): e23496. doi:10.1371/journal.pone.0023496.
50. Gil-Serna J., Garcia-Diaz M., Vázquez C. et al. Significance of *Aspergillus niger* aggregate species as contaminants of food products in Spain regarding their occurrence and their ability to produce mycotoxins. Food Microbiology. 2019; 82: 240–248. doi:10.1016/j.fm.2019.02.013.
51. Frisvad J.C., Petersen L.M., Lyhne E.K. et al. Formation of sclerotia and production of indoloterpenes by *Aspergillus niger* and other species in section *Nigri*. PLoS ONE. 2014; 9(4): e94857. doi:10.1371/journal.pone.0094857.
52. Oda M., Saraya T., Wakayama M. et al. Calcium oxalate crystal deposition in a patient with aspergilloma due to *Aspergillus niger*. J. Thorac. Dis. 2013; 5(4): E174–E178. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.45.
53. Vaideeswar P., Sakhdeo U.M. Pulmonary aspergilloma with renal oxalosis: fatal effect at a distance. Mycoses. 2009; 52(3): 272–275. doi:10.1111/j.1439-0507.2008.01564.x.
54. Nielsen K.F., Morgensen J.M., Johansen M. et al. Review of secondary metabolites and mycotoxins from the *Aspergillus niger* group. Anal. Bioanal. Chem. 2009; 395(5): 1225–1242. doi:10.1007/s00216-009-3081-5.
55. Коул Р. Дж. Грибные треморгены. Прикладная биохимия и микробиология. 1993; 29(1): 44–50.
56. Garies M., Wernery U. Determination of gliotoxin in samples associated with cases of intoxication in camels. Mycotoxin Research. 1994; 10(1): 2–8. doi:10.1007/BF03192245.
57. Pena G.A., Pereyra C.M., Armando M.R. et al. *Aspergillus fumigatus* toxicity and gliotoxin levels in feedstuff for domestic animals and pets in Argentina. Letters in Applied Microbiology. 2010; 50: 77–81. doi:10.1111/j.1472-765X.2009.02756.x.
58. Grovel O., Pouchus Y.E., Verbist J.F. Accumulation of gliotoxin, a cytotoxic mycotoxin from *Aspergillus fumigatus*, in blue mussel (*Mytilus edulis*). Toxicon. 2003; 42(3): 297–300. doi:10.1016/s0041-0101(03)00146-6.
59. Goetz K.E., Coyle C.M., Cheng J.Z. et al. Ergot cluster-encoded catalase is required for synthesis of cyanoclavine-I in *Aspergillus fumigatus*. Curr. Genet. 2011; 57(3): 201–211. doi:10.1007/s00294-011-0336-4.
60. Coyle C.M., Panaccione D.G. An ergot alkaloid biosynthesis gene and clustered hypothetical genes from *Aspergillus fumigatus*. Appl. Environ. Microbiol. 2005; 71(6): 3112–3118. doi:10.1128/AEM.71.6.3112-3118.2005.
61. Coyle C.M., Kenaley S.C., Rittnour W.R. et al. Association of ergot alkaloids with conidiation in *Aspergillus fumigatus*. Mycologia. 2007; 99(6): 804–811. doi:10.3852/mycologia.99.6.804.
62. Latgé J.P. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin. Microbiol. Rev. 1999; 12(2): 310–350. doi:10.1128/CMR.12.2.310.
63. Pepeljnjak S., Slobodnjak Z., Segvic M. et al. The ability of fungal isolates from human lung aspergilloma to produce mycotoxins. Human & Environmental Toxicology. 2004; 23(1): 15–19. doi:10.1191/0960327104ht409oa.
64. Tsunawaki S., Yoshida L.S., Nishida S. et al. Fungal metabolite gliotoxin inhibits assembly of the human respiratory burst NADPH oxidase. Infection and Immunity. 2004; 72(6): 3373–3382. doi:10.1128/IAI.72.6.3373-3382.2004.
65. Kamei K., Watanabe A. *Aspergillus* mycotoxins and their effect on the host. Medical Mycology. 2005; 43 Suppl. 1: S95–S99. doi:10.1080/13693780500051547.
66. Frisvad J.C., Larsen T.O. Extrrolites of *Aspergillus fumigatus* and other pathogenic species in *Aspergillus* section *Fumigati*. Frontiers in Microbiology. 2016; 6: 1485. doi:10.3389/fmicb.2015.01485.

### Сведения об авторе

Кононенко Галина Пантелеевна – Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва, Россия.  
E-mail: koponenkogp@mail.ru.

Статья принимает участие в конкурсе научных публикаций по медицинской микологии, объявленном Академией Микологии в 2021 году