

MYKOTOXINY JAKO POTENCIÁLNÍ BOJOVÉ OTRAVNÉ LÁTKY

Výraz **mykotoxin** je odvozen z řeckého mykes (fungus, houba) a z latinského slova toxicum (původně jed) a v dnešní době se používá k označení sekundárních metabolitů mikroskopických hub, které jsou schopny vyvolat u lidí a u teplokrevných živočichů toxickou odezvu, tedy **mykotoxikózu**. Mykotoxikóza je intoxikace organismu vyvolaná přímým dermálním kontaktem, požitím kontaminovaných potravin, popř. inhalačně.

Od mykotoxikózy je třeba přísně odlišovat **mykózy**, infekční choroby způsobené mikroskopickými houbami (plísněmi) u lidí, zvířat i rostlin. Zatímco u mykotoxikózy zdrojem onemocnění je pouze toxin (produkt houby), nikoli houba sama, u mykózy je onemocnění vyvoláno živými formami plísní.

Mykotoxikózy ve formě ergotismu (otravy námelem) jsou známy již po staletí. Příčinou vzniku byla obvykle konzumace žita napadeného parazitickou houbou *Claviceps purpurea* (paličkovice nachová). V období feudalismu bylo v Evropě toto onemocnění známo jako **Oheň sv. Antonína** nebo též **Svatý oheň** a vyžadovalo si tisíce obětí na lidských životech. V odborné literatuře jsou popisovány dvě charakteristické formy ergotismu:

— forma gangrenózní (gangréna — sněh), tj. vlastně zmíněný **Oheň sv. Antonína**,

— forma konvulzivní, křečová.

Přestože námelové alkaloidy, které vyvolávají ergotismus, mohou také způsobit poškození ústřední nervové soustavy, je jejich případné použití jako CHZ málo pravděpodobné, neboť mají všeobecně nízkou toxicitu. Jinak ovšem samy i jejich četné deriváty nalézají široké uplatnění v klinické praxi při léčbě hypertenze, poruch periferního prokrvení a některých bolestí hlavy.

Zhoubné důsledky pro lidi a zvířata měla epidemie v Sovětském svazu v letech 1942—1947, která pocházela z prosa, pšenice a ječmene skladovaných přes zimu pod širým nebem (za těchto podmínek napadených toxikogenními plísněmi). Proto konzumací stravy, která byla připravena z těchto obilovin, onemocnělo v tomto období přibližně 30 % obyvatel Orenburské oblasti na tzv. **alimentární toxickou aleukii (ATA)** neboli toxickou angínu a z celkového počtu nemocných 10 % této nemoci podlehlo. Toxické projevy onemocnění vyvolávaly četné mikroskopické houby druhu *Fusarium*, které vedle druhů *Aspergillus*, *Penicillium* a *Stachybotrys* jsou ve vztahu k mykotoxinům považovány za nejdůležitější. Zatímco *Fusarium* a *Stachybotrys* mají alespoň teoretickou možnost zařadit se mezi chemické zbraně, houby druhu *Aspergillus* a *Penicillium*, přestože jejich toxiny v uplynulém období byly studovány mnohem podrobněji, pravděpodobně se mezi ně nazařadí.

V minulých letech světem proběhly zprávy jistých „očitých“ svědků, podle nichž na bojištích v jihovýchodní Asii byly tajně vyzkoušeny nové druhy sovětských chemických zbraní. Denní tisk a sdělovací prostředky na Západě šířily v této souvislosti zprávy o používání tzv. **žlutého deště** (anglicky yellow rain, německy gelbes Regen), který jako toxickou složku údajně obsahoval buď přečištěné trichothecen, nebo nepřečištěné směsi trichothecenů, tzv. multitoxiny. Žlutý déšť podle zmíněných zpráv byl používán jako proti ozbrojeným jednotkám sil odporu, tak proti civilnímu obyvatelstvu. Obvinění Sovětského svazu bylo široce prezentováno nejen na 1. světovém kongresu o nových chemických a biologických zbraních v belgickém Ghentu v roce 1984, ale nalezlo své místo i v oficiálních projevech předních politických představitelů USA, např. A. Haiga a G. Shultze. Teprve později řada renomovaných vědců z nejrůznějších států a zejména pak zvláštní komise OSN na základě podrobné analýzy nejrůznějších vzorků i biologického materiálu a na základě posouzení všech okolností došla k závěru, že tvrzení Pentagonu a CIA neodpovídají skutečnosti, jsou vykonstruovaná anebo hrubě zkreslená ve snaze zdiskreditovat Sovětský svaz v očích světové veřejnosti. Ani vědci z anglického zařízení pro chemickou ochranu v Porton Down, jak uvádí časopis *New Scientist* z 22. května 1986, neprokázali ve vzorcích z jihovýchodní Asie žádné stopy žlutého deště. V roce 1984 profesor biochemie na Harvardské univerzitě Matthew Meselson a profesor biologie na Yalenské univerzitě Thomas Seeley označili žlutý déšť za produkt vyměšování divokých včel v těchto oblastech.

Nicméně podezření z používání nových typů chemických zbraní bylo vysloveno a na základě toho byly zahájeny v různých zemích světa, především však v USA, rozsáhlé práce se zaměřením na trichotheceny.

K **trichothecenům** (dále jen TTh) patří přes 200 přirozeně se vyskytujících sesquiterpenoidních sloučenin obsahujících 12, 13-epoxy-trichothecenové jádro. V závislosti na skutečné chemické struktuře lze TTh rozdělit do čtyř základních skupin, které se označují velkými písmeny A, B, C, D.

12, 13-epoxydový kruh v molekule TTh je z praktického hlediska velice důležitý, protože právě on zaručuje TTh značnou stabilitu a odolnost vůči odmořovacím zásahům.

V průběhu trichothecenové toxikózy, která postihuje převážně zsláblé a podvyživené osoby, lze rozlišit čtyři stadia, z nichž jako nejnebezpečnější se jeví třetí, kdy jsou intoxikovaní lidé ve zvýšené míře ohroženi sekundární infekcí, ztrátou krve, vyčerpáním kostní dřeně anebo udušením. Uzdravování po překonání akutní fáze onemocnění, pokud k němu vůbec dojde, trvá několik měsíců.

U TTh je nápadná výrazná afinita k thiolovým skupinám, která je posunuje do blízkosti takových sloučenin, jako jsou S a N-yperty či radiomimetika. K účinku TTh jsou citlivé hlavně buňky podléhající rychlému dělení, např. buňky kostní dřeně. Na molekulární úrovni TTh inhibují biosyntézu proteinů, ovlivňují aktivitu některých enzymů a vyznačují se řadou dalších biochemických účinků.

TTh mají některé výhodné vlastnosti, které je zařazují mezi potenciální chemické zbraně. Dají se např. snadno a levně vyrábět fermentační cestou, jsou extrémně stálé a je možné je skladovat po dlouhou dobu. Mohou být rozptýleny ve formě aerosolů a dojde-li k zasažení kůže, projeví se zpuchřující efekt velmi rychle. Při nadechování a také při jejich použití vyvolávají krvácení. Dekontaminaci je možné uskutečnit dvěma způsoby, a to buď termicky nebo chemicky. Při termické dekontaminaci jsou usmrcovány plísňe zahřátím na teplotu 80 až 100 °C, při chemické se používá např. chlornan sodný. Vzhledem k tomu, že dokonale odmořní TTh je krajně obtížný proces, lze očekávat, že v místech rozptýlení vydrží po dlouhou dobu. A právě tyto vlastnosti TTh jsou svým způsobem nevýhodné a představují značný problém i pro útočníka, jehož ozbrojené síly mají v úmyslu vstoupit do zaměřených prostorů. K dalším nežádoucím vlastnostem TTh patří fakt, že postrádají tlak par, jsou snadno zachytávány filtry soudobých typů ochranných masek.

Akutní střední smrtelná dávka (LD₅₀) různých TTh v závislosti na použitém druhu laboratorního zvířete a způsobu podání se pohybuje od 0,1 mg · kg⁻¹. Z praktického hlediska v současné době je za modelovou látku s nejvýhodnějšími vlastnostmi z3 skupiny trichothecenů pokládán T-2 toxin (produkuje jej *Fusarium tricinum*, solani aj.), který v mírové době je odpovědný za epidemická onemocnění zvířat i lidí v různých částech Evropy. Hodnota LD₅₀ T-2 toxinu a dalších TTh u lidí se pohybuje v rozmezí od 3 do 20 mg · kg⁻¹.

Na základě porovnání LD₅₀ TTh s jinými chemickými sloučeninami lze reálně od-

hadnout, že v případě jejich bojového nasazení by mohly vzniknout koncentrace v oblaku cca 1 g. m^{-3} a na terénu 1 g. m^{-2} . Mimořádně rychlá dermální absorpce T-2 toxinu, která již v malých dávkách (cca 100 µg. kg^{-1}) stačí vyvolat mentální zmatenost a halucinace u lidí, jej řadí mezi potenciálně vhodné látky k vedení chemické války, jak alespoň soudí skupina poradců při ministřstvu zahraničních věcí Finské republiky. Je problematické, zda při lokálním či perorálním podání TTh by mohla nastat náhlá smrt, ale inhalací těchto sloučenin v aerosolové formě může vzniknout toxický otok plic a krvácení, které v průběhu několika hodin končí smrtí.

Bylo již řečeno, že aerosoly TTh jsou dříve zachytávány moderními typy ochranných masek. To však neřeší ochranu kůže, kterou je nutné zabezpečit dalšími prostředky protichemické ochrany jednotlivce, z nichž jsou nejdůležitější rukavice. V zamořeném prostředí je třeba se vyhnout konzumaci ovoce, zeleniny a pití podezřelé vody vzhledem k riziku intoxikace. Pokusy o odstranění toxinů z vody mají pouze omezený význam, neboť většina z nich je ve vodě nerozpustná, ale tuto otázku je třeba posuzovat vždy komplexně a brát v úvahu, o které typy jde.

Specifická antidotní terapie při zasažení TTh mykotoxiny neexistuje, takže všechny dostupné způsoby léčby jsou ryze symptomatické. K nim patří výplach žaludku, vytvoření ochranné clony antibiotiky, výměna krve, plasmu a náhrada elektrolytů, dále kyslíková terapie a podávání analgetik.

Zdravotnické ztráty po perorálních a inhalačních otravách TTh by mohly být relativně značně vysoké na základě dosavadních zkušeností s epidemiemi otrav. Jednoznačně příznivé vyhlídky na překonání otravy je možné dát teprve po zvládnutí třetího stádia otravy, tedy přibližně za jeden až dva měsíce po otravě.

Pozornost západních vojenských odborníků upoutala vedle TTh také skupina **neurotoxinů** (používá se pro ně často též označení **tremorogenní mykotoxiny**), která vykazuje řadu pozoruhodných vlastností; některé z nich by mohly být použity jako sabotážní jedy. Reprezentativními zástupci skupiny jsou aflatoxin, penitrem A, palutin, citreoviridin a roquefortin (=PR — toxin). U hospodářských zvířat vyvolávají třes, zvýšenou dráždivost a přecitlivělost na podněty, jako je hluk, vibrace a dotyk s následnou poruchou hybnosti. Třes je popisován jako třes **intenzívní**, neboť se zpravidla manifestuje při pohybu zvířete.

Třes i přecitlivělost přetrvávají obvykle 24 h, pak ustoupí. Při podání letální dávky se objeví mohutné křeče, po kterých otrava kulminuje uhybnutím zvířete.

Neurotoxické mykotoxiny jsou vážnými kandidáty na výrobu CHZ, neboť působí rychle, mohou zneschopnit jedince i po podání neletálních dávek a některé z nich kromě toho jsou stejně účinné bez ohledu na způsob podání. Navíc jejich účinky nelze přesně odhadnout a jsou relativně stálé v suchém stavu. Negativní stránkou je malý výtěžek při použití fermentační cesty. Rovněž přečištění je obtížné, ale to by nemělo být na překážku, neboť surové extrakty mohou mít dokonce výraznější efekt než přečištěný toxin.

Aflatoxiny jsou produkovány vesměs houbami druhu *Aspergillus flavus* a *A. parasiticus* anebo vznikají při metabolické přeměně. Doposud je známo nejméně 14 různých aflatoxinů. Toxicita čtyř základních aflatoxinů se mění v sestupném pořadí $B_1 > G_1 > B_2 \text{ a } G_2$. Jsou počítány mezi potenciální bojové otravné látky nejen proto, že jsou mohutně účinné, ale také pro svůj účinek karcinogenní, teratogenní a mutagenní. Mají mnohostranný účinek, zasahují do syntézy proteinů, do syntézy nukleových kyselin, ovlivňují buňčné dýchání, přeměnu sacharidů, lipidů a mechanismy buňčné imunity.

Různé druhy *Aspergilli* a *Penicillia* jsou schopny vyprodukovat mykotoxiny, které primárně postihují ledviny, odtud jejich označení **nefrotoxiny**. Podle literárních údajů v povodí Dunaje na území Rumunska a Jugoslávie, ale také v Bulharsku se vyskytuje na 20 tisíc případů tzv. Balkánské nefropatie, endemického onemocnění ledvin, které je spojováno s toxickým působením ochratoxinu A. Patologické změny, které lze u tohoto onemocnění pozorovat, nápadně připomínají endemickou nefropatii prasat ve skandinávských zemích.

Nefrotoxiny lze snadno vyrábět, ale jejich výtěžnost z fermentačních tekutin a přečištění je nesnadné. Kromě toho, jak to naznačují zkušenosti z Balkánské nefropatie, k vyvolání zjevného onemocnění je zapotřebí vysoké dávky anebo protrahovaného podávání. V organismu působí příliš pomalu a proto jejich použití jako CHZ je vysoce nepravděpodobné.

Obdobně jako standardní OL i různé toxiny by mohly být použity pro válečné účely ve formě **směsí**.

Dokladem je koneckonců již diskutovaný žlutý déšť, kdy nešlo o chemicky čisté individuum, nýbrž o efekť směsi toxinů, což

však nemusí být na závalu, právě naopak, neboť výsledná reakce je v daném případě intenzivnější než reakce jednotlivých složek.

Nejasnou a dosud nezodpovězenou otázkou zůstává, zda je možné mykotoxiny používat ve směsi s jinými OL. Otázka čeká na odpověď, experimenty tohoto druhu nebyly zatím uskutečněny.

Potenciální účinnost mykotoxinů jako chemických zbraní je třeba bedlivě zvažovat a porovnávat s účinností standardních OL, které jsou v arzenálech mocností. Tak např. potenciální zpuchýřující aktivitu T-2 toxinu je třeba porovnávat se sírovým yperitem a obdobně efekt tremorogenů na ústřední nervovou soustavu je zase třeba srovnávat s účinkem somanu a VX, dvou nejnebezpečnějších nervově paralytických látek.

Přestože chybějí kontrolované studie, ukazuje se, že mykotoxiny by mohly být vhodné pro vývoj zbraňových systémů. T-2 toxin, pokud by byl použit ve vyšších koncentracích než yperit, by patrně mohl vyvolat rychlejší reakci na kůži, neboť hodnota jeho LD₅₀ je nižší. Dá se předpokládat, že zdravotnická pomoc při zasažení tímto toxinem by byla stejně obtížná jako v případě zasažení yperitemem.

Pokud jde o nervově paralytické OL a OL zpuchýřující, je třeba mít na paměti,

že cílem jejich nasazení nemusí být vždy usmrcení, ale pouze vyřazení z boje. Vycházíme-li z těchto kritérií, pak použití tremorogenních mykotoxinů při správném dávkování a vhodném rozptýlení může být stejně efektivní. Nevýhodou mykotoxinů — na rozdíl od nervově paralytických látek — je okolnost, že u nich nelze počítat s tlakem par. Látky typu somanu a VX jsou účinné právě tím, že saturují vdechovaný vzduch parami. Zneschopnění nechráněné živé síly a civilního obyvatelstva je pak bezprostřední. Zmíněný nedostatek má závažný praktický dosah, neboť předejde vylučuje možnost zesílit efekt TTh jejich převedením do ztužené formy.

Na rozdíl od somanu a VX mykotoxiny obecně nepronikají výstrojí. Lze tudíž počítat o jejich účinnosti proti dobře vyčvičeným a chráněným jednotkám. Rozsáhlé použití sotva přichází v úvahu. Limitujícím faktorem je v tomto případě nedostatečná produkce, která by se musela opírat o náročný proces fermentace a čištění. Na druhé straně jejich použití k diverzním účelům jako sabotážních jedů by mohlo být v některých případech účelné a značně nebezpečné, uvážíme-li jejich vysokou toxicitu, mnohostranný biologický účinek, značnou perzistenci v prostředí, odolnost vůči odmořovacím činidlům, složitou detekci a některé další okolnosti, které mluví ve prospěch jejich nasazení.