

Alkaloidy pirolizydynowe zagrożeniem dla zdrowia ludzi i zwierząt

EWELINA KOWALCZYK, EWELINA PATYRA, KRZYSZTOF KWIATEK

Zakład Higieny Pasz, Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy w Puławach,
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Otrzymano 18.03.2014

Zaakceptowano 22.09.2014

Kowalczyk E., Patyra E., Kwiatek K.

Pyrrolizidine alkaloids as a threat to human and animal health

Summary

Pyrrolizidine alkaloids (PAs) are toxins found naturally in a wide variety of plant species that may affect wildlife, livestock and humans. Many of these alkaloids have been shown to be highly toxic, causing hepatic veno-occlusive disease (VOD), liver cirrhosis and ultimately death. PAs may also have mutagenic and carcinogenic potential. Pyrrolizidine alkaloids occur in many plants, mostly belonging to the families Boraginaceae, Asteraceae and Fabaceae originating from different geographical regions. Plants containing pyrrolizidine alkaloids are usually common weeds occurring world-wide in pastures, grasslands, arable lands and along the borders of rivers and roads.

Due to their bitter taste PA-containing plants are generally unpalatable and, as a result, avoided by grazing animals in the field. In preserved and composed feeds this recognition is lost and the toxic PAs may be consumed by livestock. The most undesirable aspect of the poisoning with pyrrolizidine alkaloids is the fact that the disease develops undetected for a long time, which means that at the moment of onset of its symptoms the process of liver damage is so advanced that the animal drops within a few days. Amongst livestock, pigs, cattle and horses are especially susceptible to the toxic effects of the PAs. Humans can be exposed to toxic alkaloids through honey and pollen products. It has also been shown that products like milk, eggs and meat coming from animals fed with feed containing alkaloids may be contaminated with the toxic substances, posing an additional hazard.

The subject of pyrrolizidine alkaloids is not studied in most of the countries, which is why it is extremely difficult to evaluate the real danger that alkaloids pose to human and animal health.

Keywords: pyrrolizidine alkaloids, toxicity, food chain

Alkaloidy pirolizydynowe (AP) są toksynami naturalnie występującymi w wielu gatunkach roślin i prawdopodobnie są najbardziej rozpowszechnionymi związkami toksycznymi, które mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia oraz życia ludzi i zwierząt (8). Ponad 6000 gatunków roślin zawiera te związki, co stanowi ok. 3% wszystkich roślin kwitnących, jednak tylko niektóre z nich są bezpośrednio łączone z zatruciami (8, 16, 17). Rozpoznano już ok. 500 związków o zróżnicowanej strukturze należących do alkaloidów pirolizydynowych (29). Głównym ich źródłem są rośliny z rodzin *Boraginaceae*, *Asteraceae* (zwłaszcza *Senecionae* i *Eupatoriae*) oraz *Fabaceae* (gatunek *Clotalaria*) (8, 16, 23). Rośliny z wymienionych rodzin rozpowszechnione są w różnych regionach geograficznych, także w Polsce, często uznawane za pospolite chwasty rosnące na łąkach, przydrożnych rowach czy podmokłych terenach. Do roślin występujących na terenie kraju można zaliczyć starca zwyczajnego (*Senecio vulgaris*), starca jakubka (*Senecio jacobaea*), żywo-

kost (*Symphytum officinale* L.), krotolarię (*Crotalaria* spp.), żmijowca zwyczajnego (*Echium vulgare* L.) czy heliotrop (*Heliotropium* spp). Obecność alkaloidów stwierdzono także w roślinach stosowanych w ziołolecznictwie m.in. żywokoście lekarskim (*Symphytum officinale* L.), podbiale pospolitym (*Tussilago farfara* L.), ogóreczniku lekarskim (*Borago officinalis* L.) oraz lepiężniku różowym (*Petasites hybridus* L.) (14, 22).

Alkaloidy kumulują się w kwiatach, nasionach, owocach, jednak inne części roślin również zawierają te związki. Stężenia alkaloidów w roślinach wahają się od ilości śladowych do kilkunastu procent, a najwyższą ich wartość odnotowano w liściach *Senecio riddellii* – 18% suchej masy rośliny (14).

W ostatnim czasie zaobserwowano rozprzestrzenianie się gatunków *Senecio* (szczególnie niebezpiecznych) na obszarach Europy. Sytuacja ta stała się problematyczna, gdyż tereny rozprzestrzeniania się tych gatunków to głównie pastwiska i łąki, co zwiększyło zagrożenie zwierząt roślinożernych (1).

Toksyczność i metabolizm alkaloidów pirolizydynowych

Alkaloidy pirolizydynowe są związkami heterocyklicznymi, obejmują grupę substancji zasadowych o charakterze estrów (jedno- i dwusterów), które pod względem strukturalnym stanowią połączenie aminoalkoholi (necyny, najczęściej platynecyny, retronecyny, heliotrydyny i otonecyny,) z różnymi kwasami (necynowymi) jedno- lub dikarboksyłowymi (ryc. 1) (21, 28).

Toksyczne działanie poszczególnych alkaloidów zależy od ich właściwości fizycznych oraz od tego, w jaki sposób są one metabolizowane przez wątrobę. Alkaloidy *per se* wykazują stosunkowo niską toksyczność, jednakże ulegają procesowi toksyfikacji w warunkach *in vivo* w wątrobie, która z kolei staje się pierwszym celem toksycznych metabolitów (29).

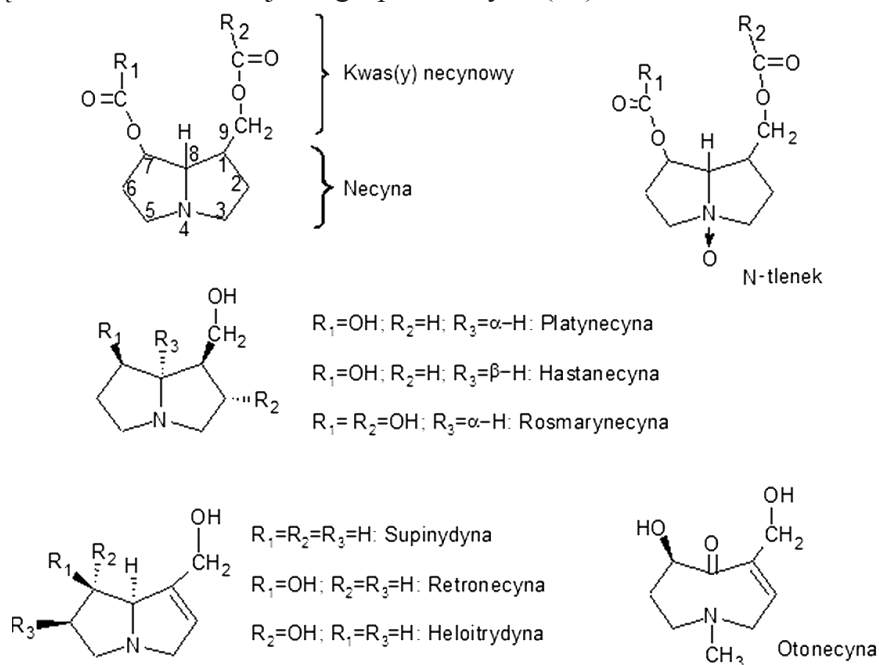
W wątrobie do cząsteczki alkaloidu zostaje przyłączona grupa hydroksylowa (ryc. 2, Ia, Ib), najczęściej do węgla sąsiadującego z atomem azotu w necynie (pozycja 3 lub 8), na skutek działania kompleksu enzymów cytochromu P450 (ryc. 2, IIa, IIb).

Alkaloid hydroksypirolizydynowy jest niestabilny i ulega szybkiej dehydratacji do alkaloidu didehydropirolizydynowego. Dehydratacja skutkuje powstaniem drugiego podwójnego wiązania w cząsteczce necyny, po czym następuje samoistne przegrupowanie do aromatycznego układu pirolowego (ryc. 2, III) (28).

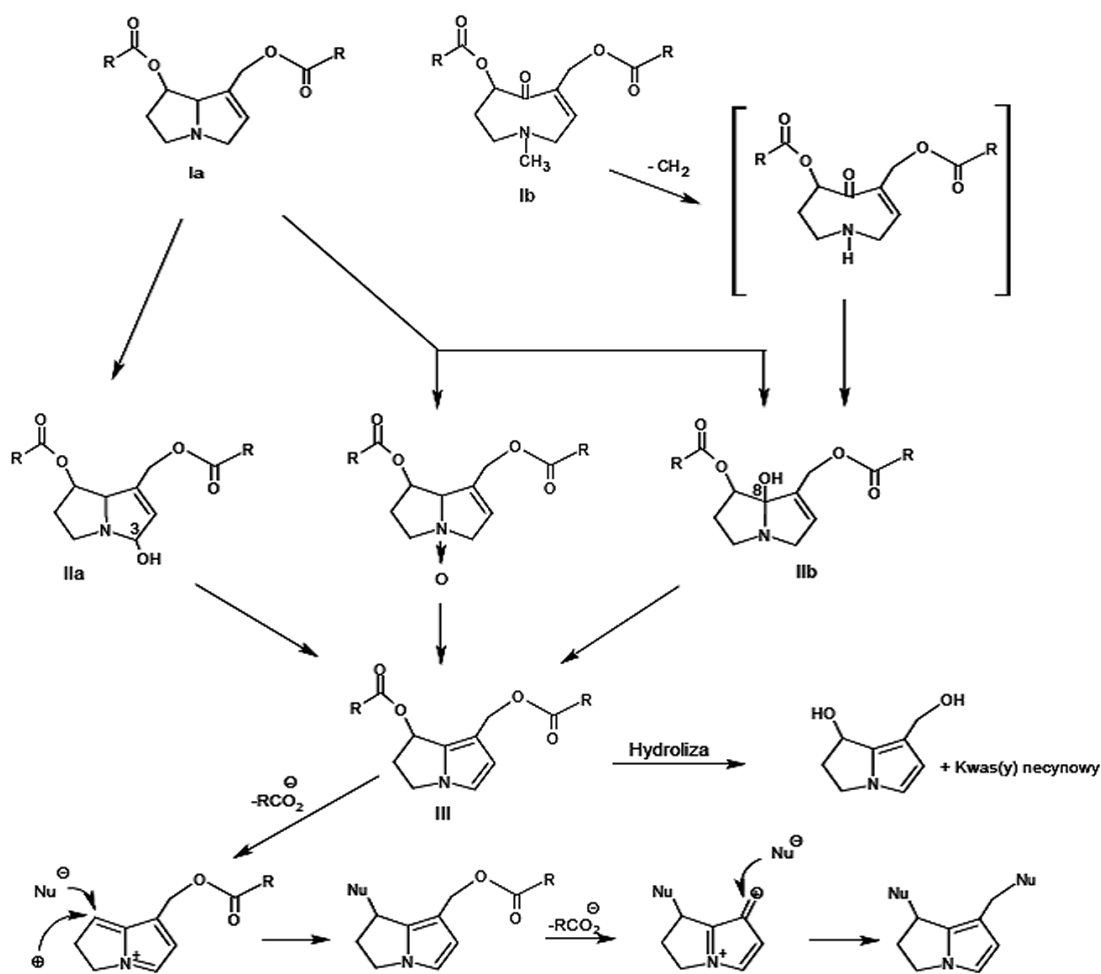
Alkaloidy należące do typu otonecyny (ryc. 2, Ib) posiadają w swojej strukturze grupę metylową przy azocie i grupę przypominającą ketonową przy węglu C8. Po hydroksylacji grupa metylowa odłączana jest w postaci formaldehydu. Grupa N-H ulega kondensacji z węglem C8 grupy

ketonowej, tworząc produkt, który ulega samoistnej dehydratacji, dając alkaloid didehydropirolizydynowy (ryc. 2, III).

Końcowy produkt (ryc. 2, III) może tworzyć stabilne jony karbonyowe poprzez odłączenie grupy hydroksylowej lub grup estrowych (28). W warunkach *in vivo*



Ryc. 1. Struktura necyny występującej w alkaloidach pirolizydynowych (28)



Ryc. 2. Toksyfikacja alkaloidów pirolizydynowych (28)

jony karboniowe reagują z nukleofilowymi grupami (Nu): merkaptanową, hydroksylową i aminową białek, puryny czy pirymidyny. Powstały produkt alkilowy wykazuje odmienne funkcje, a w przypadku DNA możliwe jest wystąpienie mutacji (19, 22, 27).

Alkaloidy pirolizydynowe w roślinach występują często w formie N-tlenków, które nie mogą być bezpośrednio przekształcone do hydroksypirolizydyn, jednak po spożyciu są redukowane do wolnych zasad przez enzymy jelitowe lub mikrosomy wątroby. Po zredukowaniu N-tlenki wykazują taką samą toksyczność, jak wolne zasady (19).

Typowe alkaloidy pirolizydynowe występujące w *Senecio*: senecionina, senecifilina, senkirina czy retrorsyna powodują uszkodzenie wątroby na skutek sieciowania DNA. Metabolity alkaloidów mogą również reagować z grupami SH związków takich, jak glutation czy cysteina, dzięki czemu ich wysoki poziom redukuje toksyczność alkaloidów (28).

Z badań na zwierzętach wynika, że dawki w granicach 1-4 mg/kg paszy powodują głównie choroby wątroby (9). W przypadku ludzi alkaloidy pirolizydynowe mogą powodować uszkodzenie wątroby, gdy przyjęta, jednorazowa dawka wynosi 10-20 mg, objawiające się powiększeniem komórek wątroby bądź zaburzeniem ich metabolizmu. W przypadku długoterminowego spożycia alkaloidów już w granicach 10 µg lub mniej dziennie może dojść do marskości wątroby. Zarówno w przypadku jednokrotnego przyjęcia większej dawki, jak i dłuższego spożywania dawki niskiej może pojawić się weno-okluzyjna choroba wątroby. Alkaloidy oprócz szkodliwego działania na wątrobę mogą również negatywnie wpływać na układ nerwowy czy oddechowy (8). W tabeli 1 zamieszczono wartości LD₅₀ dla wybranych alkaloidów.

Toksyczność alkaloidów uwarunkowana jest również takimi czynnikami, jak: gatunek, wiek, płeć, a nawet stan odżywienia (24). Różne gatunki w różnym stopniu ulegają zatruciu alkaloidami pirolizydynowymi, do najbardziej podatnych należą: świnie, bydło, drób, konie, natomiast kozy i owce wykazują wysoką tolerancję toksycznych alkaloidów (19). Przypuszcza się, że różny zakres bioaktywacji alkaloidów pirolizydynowych do ich toksycznej postaci wynika z aktywności enzymów cytochromu P450, aktywność ta z kolei jest uwarunkowana genetycznie, przez co może się różnić między poszczególnymi gatunkami, a nawet między osobnikami tego samego gatunku (6). Wykazano także różnice w ilości metabolitów N-tlenków alkaloidów wydalanych z moczem, w zależności od gatunku, co może sugerować zmienną zdolność organizmów do wydalania tego rodzaju toksyn. Można więc stwierdzić, że informacje o toksyczności dla jednego gatunku mogą nie mieć zastosowania w przypadku innego (24).

Dodatkowo zaobserwowano pewne czynniki, które wzmagają toksyczne działanie AP, należą do nich infekcje bakteryjne i wirusowe, mykotoksyny, niektóre metale np. miedź, oraz antybiotyki np. fenobarbital,

Tab. 1. Wartości LD₅₀ dla wybranych alkaloidów, podanych dożylnie (8)

AP	LD ₅₀ (mg/kg)	Gatunek
Heliotrina	274	szczur
Heliosupina	60	szczur
Jakobina	77	mysz
Jakonina	168	szczur
Lasiokarpina	88 85 67,5	szczur mysz chomik
Monokrotalina	175	szczur
Retrorsyna	38 59	szczur mysz
Retrorsyna-N-tlenek	834	mysz
Riddellina	105	mysz
Senecionina	64 61	mysz chomik
Senecifilina	90	mysz
Senkirina	220	szczur

rifampin lub zioła np. dziurawiec, indukujące enzymy P450 (6, 30).

Przeprowadzono również badania dotyczące wchłaniania alkaloidów pirolizydynowych przez skórę. Wykorzystano alkaloidy pochodzące z żywokostu, oznaczając ich wydalanie z moczem. Wykazano, że w przypadku wchłaniania AP przez skórę oznaczono dwadzieścia razy mniej metabolitów w porównaniu z ilością metabolitów, gdy alkaloidy były przyjmowane doustnie. Stwierdzono także, że N-tlenki nie były przekształcane do wolnych zasad (2).

Badania laboratoryjne prowadzone na zwierzętach ujawniły też kancerogenne działanie alkaloidów pirolizydynowych, dlatego podejrzewa się takie działanie również w stosunku do ludzi (17).

Objawy zatrucia

W normalnych warunkach pasące się zwierzęta omijają rośliny zawierające alkaloidy pirolizydynowe, ze względu na ich gorzki smak, jednakże w przypadku wystąpienia niesprzyjających warunków środowiskowych, jak np. susza, możliwe jest spożycie tych roślin. Niestety, najniebezpieczniejszym i najczęstszym źródłem zatruc u zwierząt są materiały paszowe, takie jak siano, kisonki, lucerna, które uległy zanieczyszczeniu roślinami zawierającymi AP. Należy podkreślić, że alkaloidy pirolizydynowe nie ulegają rozkładowi w czasie suszenia, a ich toksyczność utrzymuje się przez długi czas (28).

W przypadku zatrucia u świń pierwszymi zauważalnymi objawami mogą być brak apetytu i spowolniony przyrost masy. W przypadku cięższych zatruc osobniki stają się apatyczne z widocznymi objawami zapalenia płuc, mogą pojawić się problemy z oddychaniem oraz śluzowata wydzielina z nosa. W badaniach anatomopatologicznych najbardziej zauważalne zmiany obserwuje się w wątrobie, nerkach i płucach (7, 8).

U drobiu stwierdzano powiększenie wątroby, pęcherzyka żółciowego i śledziony. Pojawiały się również: martwica komórek wątroby oraz zmiany w nerkach. W przypadku chronicznego zatrucia zaobserwowano m.in. zmiany kształtu i rozmiaru płatów wątroby (7).

Główne objawy kliniczne stwierdzane u bydła obejmowały: brak apetytu i utratę wagi, agresywne zachowanie, brak koordynacji, biegunkę, wrażliwość na światło, pojawiały się także żółtaczka i wodobrzusze. Stwierdzono również zmiany w enzymach wątrobowych, ich poziomy zmieniały się znacznie w zależności od stopnia zatrucia (7, 8).

Anoreksja, depresja, brak koordynacji obserwowano w przypadku ostrych zatruc u owiec. Natomiast zmiany anatomopatologiczne obejmowały m.in. znaczne powiększenie wątroby oraz zmiany jej barwy (7).

U koni symptomy zatrucia obejmują: utratę masy, anoreksję, depresję, zmiany skórne spowodowane nadwrażliwością na światło, hemoglobinurię, żółtaczkę, ataksję, odrętwienie, niespokojne zachowanie, a w skrajnych przypadkach encefalopatię wątrobową czy nawet śpiączkę (7, 18).

Badano także wpływ alkaloidów na ryby i króliki. W przypadku ryb zaobserwowano objawy wątrobowe, natomiast w przypadku królików nie stwierdzono widocznych objawów zatrucia. Dopiero badanie histopatologiczne wykazało zmiany typowe dla zatrucia alkaloidami (7, 8).

W przypadku chronicznego zatrucia u większości z wymienionych gatunków zauważalne były: obumieranie komórek wątroby, włóknistość, grudkowatość, bladeość i błyszcząca powierzchnia narządu. Obserwowano również obrzmienie żołądka, pęcherzyka żółciowego, fragmentów jelita, krezki jelita oraz węzłów chłonnych. W przypadku ciężkich zatruc pojawiała się rozedma płuc (19, 24).

Najbardziej niebezpiecznym aspektem zatrucia roślinami zawierającymi alkaloidy pirolizydynowe jest fakt, że choroba rozwija się przez długi czas w formie bezobjawowej, co oznacza, że w momencie wystąpienia symptomów proces uszkodzenia wątroby jest tak zaawansowany, że zwierzę pada w ciągu kilku następnych dni (7, 8).

Tak jak w przypadku zwierząt, zatrucia u ludzi ze względu na dawkę mogą być podzielone na trzy zasadnicze grupy: ostre, podostre i chroniczne.

Ostre zatrucia zgłaszane są niezwykle rzadko i dotyczą głównie niemowląt i noworodków ze względu na ich szczególną wrażliwość. Charakteryzują się one powiększeniem wątroby, wodobrzuszem, śmierć jest najczęściej wynikiem uszkodzenia wątroby (19, 27). Skutki chronicznego zatrucia można zaobserwować głównie w wątrobie, płucach i naczyniach krwionośnych, a w niektórych przypadkach także nerkach, przewodzie pokarmowym, mózgu, trzustce i szpiku (10).

Na stopień zatrucia alkaloidami pirolizydynowymi mają wpływ nie tylko ilość i czas ekspozycji, ale również takie czynniki, jak wiek i płeć. Mężczyźni są

bardziej podatni na zatrucia niż kobiety, jednakże grupą najbardziej narażoną są dzieci, a zwłaszcza noworodki i niemowlęta. AP wykazują szczególnie niebezpieczny wpływ na płody (23). W 2003 r. opisano przypadek kobiety, która w czasie ciąży przyjmowała ok. 7 µg alkaloidów pirolizydynowych dziennie (najprawdopodobniej z herbatką ziołową zawierającą żywokost). U matki nie zidentyfikowano zmian w wątrobie, natomiast dziecko zmarło dwa dni po porodzie z powodu znacznego uszkodzenia wątroby (20).

Podsumowując należy stwierdzić, że zatrucia alkaloidami pirolizydynowymi są bardzo trudne do zdiagnozowania. Objawy są niespecyficzne, często też nie występują tuż po spożyciu AP, dlatego trudno jest jednoznacznie skojarzyć dane zatrucie ze spożyciem produktów zawierających alkaloidy. W przypadku zwierząt diagnostyka zatruc opiera się głównie na stwierdzeniu roślin zawierających alkaloidy w paszy, niestety na skutek opóźnionego występowania objawów identyfikacja ta jest często niemożliwa. Dodatkowym problemem jest również niska świadomość wystąpienia tego typu zjawiska, w większości krajów nie prowadzi się badań w kierunku oznaczania alkaloidów pirolizydynowych w materiałach paszowych, żywności czy tkankach, przez co określenie prawdziwej przyczyny zatrucia jest często niemożliwe (8). Można też stwierdzić, że zasadniczą różnicą między zatruciami zwierząt i ludzi jest to, że zwierzęta narażone są na zatrucia alkaloidami pochodzącymi bezpośrednio z roślin je zawierających natomiast ludzie najczęściej narażeni są na mniejsze stężenia alkaloidów pochodzących z różnych źródeł pośrednich (15).

Zagrożenie ze strony żywności i pasz

Biorąc pod uwagę roślinne pochodzenia alkaloidów można się spodziewać, że im bliższy jest związek między żywnością a roślinami je zawierającymi, tym ich poziom w danej żywności będzie wyższy, dlatego też najwięcej alkaloidów stwierdza się w mieszankach ziołowych zawierających rośliny z AP, które mogą być spożywane jako lekarstwo czy suplementy. Ziarna zbóż lub gotowe mieszanki sałatkowe mogą być także zanieczyszczone nasionami lub fragmentami roślin zawierających AP (6, 27). W historii odnotowano już wiele przypadków zatruc spowodowanych spożyciem zbóż zanieczyszczonych alkaloidami, szczególnie na terenach Azji i Afryki (8). Najczęściej źródłem zanieczyszczenia były rośliny: *Heliotropium*, *Crotalaria*, *Trichodesma* i *Senecio* spp. W krajach rozwiniętych zboża przeznaczone do konsumpcji bądź to przez ludzi, bądź zwierzęta monitorowane są w kierunku obecności nasion chwastów np. *Crotalaria*, które usuwa się przed zmieleniem. Takie zabiegi pozwalają na uniknięcie ostrych zatruc, jednak wciąż pozostaje ryzyko wystąpienia zatrucia chronicznego. Dzieje się tak, ponieważ w przypadku zboża mocno zanieczyszczonego nawet po całkowitym usunięciu nasion chwastów wciąż

wykrywane są alkaloidy pirolizydynowe, które mogą pozostawać w pyle. Z tego powodu wiele krajów ustanowiło maksymalne poziomem dla nasion roślin zawierających alkaloidy w zbożach przeznaczonych do konsumpcji (6).

Alkaloidy pirolizydynowe mogą migrować również do miodów za pośrednictwem pyłku kwiatowego przenieszonego przez pszczoły oraz znajdować się w produktach powstałych na bazie pyłku (11). Dla miodów dostępne dane pochodzą głównie z Niemiec i Holandii, gdzie przeprowadzono badania zawartości alkaloidów pirolizydynowych w produktach dostępnych na rynku. Okazało się, że najczęściej wykrywani alkaloidami były: echimidyna (w 33,7% przebadanych produktów), lykopsamina (30,6%), echiuplatyna i echiwulgaryna (5,2% i 2,1%). Maksymalne zawartości odnotowano dla N-tlenku echimidyny 2031 mg/kg, echimidyny 1522 mg/kg, lasiokarpiny 1448 mg/kg i N-tlenku senecifiliny 1441 mg/kg (8). W przypadku pyłku dane o zawartości AP opierają się na znacznie mniejszej liczbie zbadanych próbek. Badania przeprowadzono w Niemczech na 55 produktach powstałych na bazie pyłku. Spośród badanych produktów 31% zawierało alkaloidy w granicach 1080-16 350 µg/kg (6, 13).

W analizie ryzyka przeprowadzonej na podstawie wyników zawartości alkaloidów w miodzie stwierdzono, że możliwe jest wystąpienie chronicznego zatrucia powodującego marskość wątroby, nadciśnienie płucne lub nawet raka, jeśli miód spożywany jest regularnie w ilości 15-25 g lub więcej (6, 9).

Udowodniono również, że alkaloidy mogą znajdować się w jajach, mleku czy mięsie zwierząt, którym podawano paszę zanieczyszczoną tymi związkami (6, 25). W przypadku kur, którym podawano 26 mg alkaloidów na kilogram pszenicy, stwierdzono obecność AP w jajach na poziomie 168 µg/kg (4).

Dane dotyczące transferu alkaloidów pirolizydynowych do mięsa i innych tkanek odnoszą się tylko do pojedynczych doświadczeń. Bydłu przez sześć tygodni podawano paszę zawierającą 15% roślin z AP (*Crotalaria novaehollandiae*, *Heliotropium amplexicaule* lub *Senecio bristolensis*). Najwyższe poziomy alkaloidów w mięśniach i wątrobie (odpowiednio: 250 µg/kg i 2500 µg/kg) odnotowano w przypadku podawania *Crotalaria* (8).

W przypadku transferu alkaloidów do mleka badania prowadzono na wielu gatunkach zwierząt, m.in. na szczurach, myszach, jak również na kozach czy krowach (6, 8). Udowodniono, że AP spożywane wraz z paszą przenoszone są do mleka wszystkich wymienionych gatunków. Stężenie oznaczanych alkaloidów było tym większe, im większa dawka roślin zawierająca te związki była dodawana do paszy. Jakolina była często oznaczana w największym stężeniu, mimo iż jej zawartość nie była dominująca w podawanych roślinach (8, 12).

Dodatковым źródłem zatruc mogą być preparaty ziołowe zawierające alkaloidy pirolizydynowe.

W Niemczech odnotowano także przypadki zatrucia alkaloidami znajdującymi się w gotowych sałatkach, lub mieszankach sałatkowych sprzedawanych w supermarketach (27).

W Holandii przeprowadzono badania dotyczące zanieczyszczenia pasz alkaloidami pirolizydynowymi. W latach 2006-2010 przebadano 351 próbek m.in. traw, kiszzonek z traw, siana i lucerny. W przypadku materiałów paszowych typu siano, świeża trawa, kiszzonka z traw, tylko w nielicznych przypadkach stwierdzono obecność alkaloidów. Najwięcej przypadków zanieczyszczenia odnotowano w lucernie. W 10 próbkach stężenie alkaloidów było poniżej granicy wykrywalności, w 12 przekraczało 1000 µg/kg, natomiast najwyższe oznaczone stężenie wynosiło 6216 µg/kg. Średnie stężenie alkaloidów pirolizydynowych dla 99 próbek lucerny wynosiło 424 µg/kg (8).

Przebadano również mieszanki ziołowe podawane z paszą jako dodatki. W 12 spośród 31 próbek nie stwierdzono alkaloidów. W 12 stężenie było poniżej 100 µg/kg, natomiast w 3 próbkach poziom alkaloidów przekraczał 1000 µg/kg, a najwyższe stwierdzone stężenie wynosiło 3200 µg/kg.

W oparciu o dostępne dane literaturowe Panel EFSA wyznaczył następujące alkaloidy pirolizydynowe jako markery skażonej żywności i pasz:

Senecio spp.: acetylerucifolina, erucifolina, jakobina, jakolina, jakonina, jakozyna, retrorsyna, senecioina, seneciofilina,

Echium spp.: echimidyna, echiwulgaryna, wulgaryna,

Heliotropium spp.: europina, heliotrina, lasiokarpina, izomery-lykopsaminy,

Crotalaria: fulwina, monokrotalina, retusamina, trichodesmina,

Boraginacea i *Eupatorium* spp.: acetylechimidyna, echimidyna, lykopsamina (8).

Niestety, w chwili obecnej dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stężeń alkaloidów w żywności i materiałach paszowych, które potencjalnie mogą być nimi zanieczyszczone. Sytuacja ta wynika głównie z wykorzystania metod analitycznych, które nie do końca pozwalają na wykrycie alkaloidów lub w znacznym stopniu nie doszacowują ich ilości, jak również z braku monitoringu określonych produktów w większości krajów (6).

Zalecenia EFSA

W 2007 r. opublikowano Opinię Panelu Naukowego Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) zleconą przez Komisję Europejską odnośnie do zanieczyszczeń w łańcuchu żywnościowym, związanych z alkaloidami pirolizydynowymi, które zaliczono do substancji niepożądanych w paszy. Według zaleceń EFSA zawartych w Opinii, powinno się przeprowadzić odpowiednie programy szkoleniowe oraz wdrożenie zasad Dobrej Praktyki Rolniczej, która obejmuje oczyszczanie plonów, tj. usuwanie nasion

chwastów zawierających alkaloidy (*Crotalaria*), jak również monitoring materiałów paszowych pod kątem obecności alkaloidów pirolizydynowych (7).

W 2011 r. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności opublikował Opinię Naukową na temat alkaloidów pirolizydynowych w żywności i paszach. Również i w tym raporcie zawarto odpowiednie zalecenia. Stwierdzono, że istnieje potrzeba zgromadzenia danych dotyczących występowania alkaloidów pirolizydynowych w żywności (miodzie, mleku, jajach i mięsie) i materiałach paszowych. Wyrażono także potrzebę określenia kryteriów analizy alkaloidów pirolizydynowych i ich N-tlenków w paszach i żywności (8). Również w ramach Kodeksu Żywnościowego (Codex Alimentarius) podjęto prace dotyczące alkaloidów pirolizydynowych. Powołano specjalną Grupę Roboczą, której zadaniem jest opracowanie wytycznych i zasad postępowania mających na celu kontrolę zachwaszczenia roślinami zawierającymi AP w celu zredukowania zanieczyszczenia pasz i żywności tymi alkaloidami. Należy jednak pamiętać, że to głównie na hodowcy spoczywa obowiązek zapobiegania zatruciom, czyli uniemożliwienia zwierzętom spożywania roślin, które zawierają AP poprzez dbanie o prawidłowy dobór roślin na pastwisku, dobrą jakość siana i zielonki (3, 5).

Piśmiennictwo

1. *Becerra-Jimenez J., Kuschak M., Roeder E., Wiedenfeld H.*: Toxic pyrrolizidine alkaloids as undesired contaminants in food and feed: defradation of the PAs from *Senecio jacobaea* in silage. *Pharmazie* 2013, 68, 636-639.
2. *Brauchli J., Lüthy J., Zweifel U., Schlatter C.*: Pyrrolizidine alkaloids from *Symphytum officinale* L. and their percutaneous absorption in rats. *Experientia* 1982, 38, 1085-1087.
3. *Chlopecka M., Dziekan N.*: Zatrucia roślinami zawierającymi alkaloidy pirolizydynowe. *Bydło* 2012, 1, 22-25.
4. Codex Alimentarius Commission: Discussion Paper on Pyrrolizidine Alkaloids. CX/CF 11/5/14, 2011.
5. *Crews C., Berthiller F., Kraska R.*: Update on analytic methods for toxic pyrrolizidine alkaloids. *Anal. Bioanal. Chem.* 2010, 396, 327-338.
6. *Edgar J. A., Colegate S. M., Boppré M., Molyneux R. J.*: Pyrrolizidine alkaloids in food: a spectrum of potential health consequences. *Food Addit. Contam.* 2011, 28, 308-324.
7. EFSA: Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the European Commission related to pyrrolizidine alkaloids as undesirable substances in animal feed. *EFSA J.* 2007, 447, 1-51.
8. EFSA: Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed. *EFSA J.* 2011, 9, 1-134.
9. European Medicines Agency: Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs), 2013, 1-22.
10. *Fu P. P., Xia Q., Lin G., Chou M. W.*: Pyrrolizidine alkaloids – genotoxicity, metabolism enzymes, metabolic activation, and mechanisms. *Drug Metab. Rev.* 2004, 36, 1-55.
11. *Griffin C. T., Danaher M., Elliott C. T., Kennedy G., Furey A.*: Detection of pyrrolizidine alkaloids in commercial honey using liquid chromatography-ion trap mass spectrometry. *Food Chem.* 2013, 136, 1577-1583.
12. *Hoogenboom L. A. P., Mulder P. P. J., Zeilmaier M. J., van den Top H. J., Rummelink G. J., Brandon E. F. A., Klijnsma M., Meijer G. A. L., Schothorst R., Van Egmond H. P.*: Carry-over of pyrrolizidine alkaloids from feed to milk in dairy cows. *Food Addit. Contam.* 2011, 28, 359-372.
13. *Kempf M., Heil S., Haßlauer I., Schmidt L., von der Ohe K., Theuring C., Reinhard A., Schreier P., Beuerle T.*: Pyrrolizidine alkaloids in pollen and pollen products. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010, 54, 292-300.
14. *Materska M., Czaczo R., Karaś M.*: Alkaloidy pirolizydynowe ryzyko występowania w miodach. *Przem. Spożyw.* 2013, 67, 26-28.
15. *Molyneux R. J., Gardner D. L., Colegate S. M., Edgar J. A.*: Pyrrolizidine alkaloid toxicity in livestock: a paradigm for human poisoning? *Food Addit. Contam.* 2011, 28, 293-307.
16. *Mroczek T., Głowniak K.*: Pyrrolizidine Alkaloids – Their Chemistry, Occurrence and Significance as Natural compounds, [w:] Rauter A. P., Palma F. B., Araujo M. E., dos Santos S. P. (red.): *Natural Products in the New Millennium: Prospects and Industrial Application*. Wydawnictwo Springer Science+Business Media Dordrecht, Lizbona 2002.
17. National Cancer Institute, National Institutes of Health: Bioassay of *Lasiocarpine* for possible carcinogenicity. NTP Tech Report 1978, 39, 1-66.
18. *Niedźwiedz A., Nicpoń J.*: Sylimaryna w leczeniu i profilaktyce chorób wątroby u koni. *Lecznica Dużych Zwierząt* 2011, 2, 46-50.
19. *Prakash A. S., Pereira T. N., Reilly P. E. B., Seawright A. A.*: Pyrrolizidine alkaloids in human diet. *Mutat. Res.* 1999, 443, 53-67.
20. *Rasena R., Muller C., Kleischmidt M., Rasena J., Wiedenfeld H.*: Venocclusive disease in a foetus caused by pyrrolizidine alkaloids of food origin. *Fetal Diagn. Ther.* 2003, 18, 1321-1327.
21. *Roeder E.*: Analysis of Pyrrolizidine alkaloids. *Curr Org Chem.* 1999, 3, 557-576.
22. *Roeder E.*: Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie* 1995, 50, 83-98.
23. *Smith L. W., Culvenor C. C. J.*: Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. *J. Nat. Prod.* 1981, 44, 129-152.
24. *Stegelmeier B. L., Edgar J. A., Colegate S. M., Gardner D. R., Schoch T. K., Coulombe R. A., Molyneux R. J.*: Pyrrolizidine alkaloid plants, metabolism and toxicity. *J. Nat. Toxins* 1999, 8, 95-116.
25. *Than K. A., Stevens V., Knill A., Gallagher P. F., Gaul K. L., Edgar J. A., Colegate S. M.*: Plant-associated toxins in animal feed: Screening and confirmation assay development. *Anim. Feed Sci. Tech.* 2005, 121, 5-21.
26. *Tomczyk H.*: Rozpowszechnienie alkaloidów pirolizydynowych i ich znaczenie taksonomiczne wśród roślin wyższych. *Wiad. Botan.* 1969, 13, 187-193.
27. *Wiedenfeld H.*: Toxicity of Pyrrolizidine Alkaloids – a Serious Health Problem. *MÜSBED* 2011, 1, 79-87.
28. *Wiedenfeld H., Edgar J.*: Toxicity of pyrrolizidine alkaloids to human and ruminants. *Phytochem. Rev.* 2011, 10, 137-151.
29. *Wiedenfeld H., Roeder E., Bourauel T., Edgar J.*: Pyrrolizidine Alkaloids. Structure and Toxicity. Wydawnictwo V&R unipress Bonn University Press, Göttingen 2008.
30. *Yee S. B., Kinser S., Hill D. A., Barton C. C., Hotchkiss J. A., Harkema J. R., Ganey P. E., Roth R. A.*: Synergistic hepatotoxicity from coexposure to bacterial endotoxin and the pyrrolizidine alkaloid monocrotaline. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000, 166, 173-185.

Adres autora: mgr Ewelina Kowalczyk, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: ewelina.kowalczyk@piwet.pulawy.pl