

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

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ТРИХОТЕЦЕНОВЫЕ МИКОТОКСИНЫ: ТОКСИЧНОСТЬ ДЛЯ ТЕПЛОКРОВНЫХ

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

Макроциклические трихотецены (МЦТЦ) являются одной из наиболее важных и вредоносных групп микотоксинов. Они вызывают интоксикации у животных и человека в разных странах и, как правило, следуют за определенными климатическими условиями в период уборки урожая (высокая влажность и температура), которые способствуют застанию зерновых субстратов микроскопическими грибами, в т.ч. и токсинобразующими.

Вслед за поеданием корма, контаминированного грибами и трихотеценами, у животных отмечаются диарея, vomiting, гиперемия кишечника, которые часто сопровождаются геморрагическими явлениями и апатией. Иногда имеют место нейрологические нарушения, покраснение кожи, некротические повреждения и т.п.

Такое разнообразие эффектов требует системного подхода при их оценке. При этом, исходя из имеющихся знаний относительно механизма действия микотоксинов на физиолого-биохимическом уровне, по мере возможности, необходимо использовать и интегральный подход, хотя это и представляется крайне сложным, когда речь идет о трихотеценовых микотоксикозах. Многие микотоксины имеют специфические пути активации в организме, и наблюдаемый комплекс симптомов проявления токсичности у животного часто оказывается важнее, чем просто их суммарный эффект на различные органы.

Микотоксикозы — сложные заболевания, и крайне редко они определяются одним микотоксином. При этом симптомы заболевания могут существенно различаться у

разных видов животных, а порой зависеть от режима их питания, пола и т.п. Все эти факторы существенно усложняют идентификацию причинных агентов

Действие на кожу. Одним из наиболее характерных свойств МЦТЦ является их дермацидная и дерманекротическая активность. Многие исследователи, работавшие с трихотеценообразующими грибами, сообщали о присутствии в культуральных фильтратах дермацидного агента. Первым было сообщение [15] о том, что культуральные фильтраты гриба *Metarrhizium glutinosum* (= *Myrothecium verrucaria*) вызывают острое локальное покраснение, воспаление и отек кожи у одного из исследователей, который имел контакт с активным раствором. Впоследствии из этого и родственных грибов были выделены вещества серии веррукаринов и роридинов [21]. Было показано, что чистые вещества обладают инфламаторными свойствами [12]. Другие трихотеценовые метаболиты также имели в различной степени выраженную дермацидную активность при нанесении на кожу лабораторных животных — покраснение и воспаление с образованием трещин и множественных геморрагий на коже, которая впоследствии шелушилась и отслаивалась.

Установлены повреждения кожи крыс, индуцируемые нанесением 1,2 мг Т-2 токсина. Обширные воспаления и коагуляционные некрозы отмечались уже через 48 — 72 ч с последующим слущиванием покровного эпидермиса. Более низкие дозы токсина (120 — 450 мкг) также вызывали эпидермальные некрозы [34].

Сравнение коженекротизирующей активности у различных животных

при использовании диацетоксисцирпенола (ДАОС), фузаренона-Х и ниваленола, растворенных в ацетоне, показало [45, 46], что морские свинки более чувствительны к ДАОС и фузаренону-Х в дозах 100 мкг. При этом наблюдались очень тяжелые некротические повреждения. Ниваленол в той же концентрации оказался менее активным.

Раздражение кожи Т-2 токсином и ДАОС у крыс и кроликов отмечалось [22]. Данные гистологических наблюдений, проведенных через 12 — 48 ч, обнаружили картину повреждений, сходную с таковой, установленной другим исследователем [45]. Было показано, что трихотецены, растворенные в этилацетате или метаноле, имели более сильную некротизирующую активность, чем растворенные в диметилсульфоксиде.

Кожный ответ различных животных на большинство известных трихотеценов позволил разработать простой и чувствительный тест, который получил название "кожная проба на кролике". Это старейший и часто используемый индикатор на трихотеценовые микотоксины, который применялся многими исследователями [1, 35, 47].

Токсичность различных трихотеценов связывают с особенностями структуры представителей этой группы. Подобно Т-2 токсину и ДАОС, макроциклические трихотецены также обладают высокой токсичностью. По этому показателю известные макроциклические трихотецены можно разместить в ряд: роритоксины \approx миротоксины $>$ роридины $>$ веррукарин $>$ бакхаринины [24].

Веррукарин А, как и Т-2 токсин, вызывает раздражение кожи, а фузаренон-Х может увеличивать проницаемость кровеносных сосудов и эпителия тонкого кишечника.

В опытах *in vitro* было показано, что за 48 ч через кожу человека проникает 1 % нанесенного Т-2 токсина, 0,8 % — ДАОС и лишь 0,2 % — веррукарин А. Скорость проникновения токсинов зависела от препаратов кожи, их видовой принадлежности, концентрации и свойств токсина и растворителей. При прохождении через кожу более 40 % Т-2 токсина претерпевает биотрансформацию с образованием менее токсичных НТ-2 токсина и Т-2 тетраола. В меньшей мере подвержен трансформации веррукарин А и ДАОС [43].

В опытах *in vivo* было показано, что нанесение на кожу животных Т-2 токсина и ДАОС в дозах 10 — 120 нг сопровождалось гиперемией, отеком, некрозами. При дозах 5 — 40 мкг развивался в различной степени выраженный токсикоз вплоть до гибели животных [25, 43].

Роритоксин В и миротоксин В оказались на порядок активнее Т-2 токсина. Так, при накожном нанесении 10 мг роритоксина В и миротоксина В отмечалась гибель всех мышей в течение 18 ч, в то время как 40 мг миротоксина В приводили к гибели 4 из 5 мышей, а бакхариноид В4 не вызывал смертельного исхода [25, 43].

Учитывая особенность метаболических процессов в коже [29], следует отметить, что поверхностное проникновение токсина наименее эффективный путь его попадания в организм [43]. Показано, что веррукарин А, в отличие от роридина А, не обнаруживается в неизменном виде в плазме крови мышей через 24 ч после его введения. Это, по мнению авторов, может быть связано с более высокой чувствительностью веррукарин А к ферментативному гидролизу, катализируемому карбоксиэстеразами крови [28].

При случайном контакте ладоней рук лаборантов с неочищенным препаратом Т-2 токсина, растворенном в этилацетате [13], были соблюдены все меры быстрой нейтрализации (руки вымыты детергентом буквально через 2 мин после контакта). Однако, через 4 ч в пальцах появилось ощущение жжения, которое постепенно усиливалось и сменилось их онемением. Через 3 сут во всех пальцах полностью пропала чувствительность. На 4 — 5 сут отмечалось отвердение кожи и ее побеление. В течение последующей недели кожа сползала пластинками в 1 — 2 мм толщиной, и чувствительность в пальцах восстановилась лишь через 18 сут.

Действие на иммунную систему. Еще в 1913 году в Сибири отмечалась пищевая интоксикация людей, впоследствии описанная как алиментарная токсическая алейкия (АТА). Вспышки этого заболевания отмечались и в последующие годы и характеризовались прогрессивной лейкопенией, гранулоцитопенией и умеренным лимфоцитозом. Нарушения крови, характерные для пер-

вой и второй стадий, усугублялись в третьей и сопровождалась подавлением иммунной системы. При этом смертность достигала 60 % [2].

АТА у людей и животных связана с поеданием зерна, перезимовавшего под снегом и контаминированного токсигенными штаммами *F. sporotrichioides* и *F. poae* — продуцентами ряда трихотеценовых микотоксинов. Иммунодепрессивный эффект этих веществ, как и многих других микотоксинов, впоследствии неоднократно подтверждался.

В последние годы проблема иммунодепрессивного эффекта микотоксинов вызывает особый интерес, определяемый не только все возрастающей контаминацией различных субстратов микотоксинами, а и более высокой повреждаемостью и пролонгированностью нарушений в сравнении с действием других факторов.

Нельзя при этом не принимать во внимание действующий в условиях Украины и ряде других стран "синдром Чернобыля". Эта проблема не может быть ограничена только чисто медицинскими аспектами, а должна также включать и социальную сферу, поскольку в условиях снижения жизненного уровня населения опасность распространения инфекционных, аллергических, онкологических и других заболеваний резко возрастает. Следовательно, изучение дефектов иммунной системы как функции микотоксинов является одним из важнейших условий для разработки эффективных средств защиты [10].

В последние годы было установлено [19, 26, 39, 41], что трихотеценовые микотоксины, включая и макроциклические, обладают иммунодепрессивными свойствами. Более того, сообщается [11] об успешном использовании этих веществ в экспериментальной трансплантологии. Однократная доза 0,5 ЛД₅₀ (4,5 мг/кг) ДАОС, вводимая мышам, инфицированным *S. albicans*, значительно усиливала развитие кандидоза, обусловленного иммунодепрессивным эффектом токсина, а Т-2 токсин, скармливаемый цыплятам в дозе 16 мкг/г рациона, снижал их резистентность к различным видам сальмонелл [12]. Некоторые исследователи [20] считают, что выраженность системного пастереллеза у ягнят была обусловлена предрасполагающим эффектом иммунодепрес-

сивных стахиботриотоксинов.

Некоторые исследователи [42] сообщают о том, что под действием Т-2 токсина Т-независимый иммунный ответ возрастает. Механизм такого ответа на трихотеценовые микотоксины остается не совсем ясным.

Сходство картины повреждения иммунной системы животных трихотеценовыми микотоксинами и радиоактивными агентами дало основание для определения такого действия как "радиомиметического", сопровождающегося заметным воздействием на пролиферирующие клетки гематопозитических тканей в костном мозгу, селезенке, тимусе и лимфатических узлах. Эти повреждения лимфоидных органов, возможно, являются результатом ингибирования трихотеценами белкового синтеза [12].

Сатратоксин Н, токсин, близкородственный по структуре Т-2 токсину и содержащий макролидную полиеновую группировку, способен повреждать лимфоидные органы. Истощение лимфоцитов в тимусе и лимфоидных узлах, вызываемое сатратоксином Н, сходное с таковым, вызываемым Т-2 токсином у мышей при внутрибрюшинном введении. Однако, сатратоксин Н в 5 раз более токсичен в экспериментах на животных, чем Т-2 токсин [36].

Токсины, образуемые *S. chartarum*, подавляют иммунную систему, повреждая лимфоидные ткани и костный мозг. У животных под действием токсинов этого гриба возникают некрозы и геморрагии в мозгу, тимусе, селезенке, кишечнике, легких, сердце, лимфатических узлах, печени и почках.

В работе [24], посвященной исследованию действия 11 различных макроциклических трихотеценов (роридины А, Е, D; веррукарин А, 16-гидроксиверрукарин А и веррукарин J; бакхариноиды В4, В5 и В12; роритоксин В и миротоксин В) на жизнеспособность и митогенез лимфоцитов селезенки мышей, было показано, что из этих веществ наиболее активным является бакхариноид В5. Интересно отметить, что эти вещества оказались также наиболее активными и в опытах *in vivo* против Р388 лейкемии мышей.

Было показано, что число эритроцитов и лейкоцитов, по сравнению с контролем, уменьшается у

животных, получавших миротоксин В, а у получавших роритоксина А, Е и D — возрастало число лейкоцитов. При стимуляции конканавалином А было показано возрастание синтеза ДНК в лимфоцитах селезенки животных, получавших роритоксин В и бакхариноид В5. Такое действие является характерным для трихотеченов.

Лимфоциты, выделенные из селезенки мышей, инкубировали в течение 48 часов при 37 °С с макроциклическими трихотеченами в концентрациях 10^{-12} — 10^{-4} М. Были установлены 50 % ингибирующие концентрации (IK_{50} , в молях): для роритоксина В — $0,029 \times 10^{-6}$ (0,013 мкг/мл); миротоксина В — $0,087 \times 10^{-6}$; 16-оксиверрукарин А — $6,2 \times 10^{-6}$; веррукарин J — $0,8 \times 10^{-6}$; бакхариноид В12 — $1,3 \times 10^{-6}$; роридинов D и E — $0,9 \times 10^{-6}$; бакхариноидов В4 и В5 — $2,9 \times 10^{-6}$ и $3,7 \times 10^{-6}$, соответственно. Величины IK_{50} по подавлению пролиферации лимфоцитов, стимулированных липополисахаридом (ЛПС), митогеном лаконоса, фитогемагглютинином Р или конканавалином А, варьировали для роритоксина В в пределах $0,222$ — $0,622 \times 10^{-11}$ М; для роридина А $3,17$ — $10,98 \times 10^{-11}$ М и для веррукарин А — $21,2$ — $101,8 \times 10^{-11}$ М.

В опытах *in vitro* было показано [44], что в лимфоцитах, обработанных низкими концентрациями Т-2 токсина и стимулированных конканавалином А, отмечается более высокий уровень ДНК, чем в лимфоцитах, обработанных только конканавалином А. Под влиянием роридина А и бакхариноид В5 в В-клетках, стимулированных митогеном (ЛПС), отмечалось увеличение синтеза ДНК. Бакхариноид В12 подавлял стимуляцию синтеза ДНК липополисахаридом и увеличивал Т-клеточный ответ, а в реакции смешанных лимфоцитов наблюдалось резкое снижение клеточного ответа.

Сообщается [38] о значительных различиях в способности веррукарин А и роридина А, относительно простых трихотеченов, ингибировать стимуляцию В-клеток и Т-клеток при помощи компонентов митогенной панели. Эти лейкотоксины проявляли значительную активность на уровне 10^{-5} мкг/мл, в то время как веррукарин не проявлял активности при концентрации 0,5 мкг/мл.

При изучении состояния здоровья людей, работающих в условиях "больных зданий", инфицированных спорами *S. chartarum*, содержащими стахиботриотоксины, было показано, что, наряду с обострением хронических заболеваний, содержание зрелых Т-хелперов и Т-супрессоров было существенно ниже, чем в контроле. В то же время, уровень ранних В-клеток и киллеров был выше. Тесты на наличие специфических антител к *S. chartarum* не обнаруживали существенных различий между контролем и опытом. Авторы [14] связывают ухудшение состояния здоровых пациентов с нарушением системы клеточного и гуморального иммунитета, вызванных продолжительным контактом со спорами токсигенных штаммов *S. chartarum*.

Таким образом, многие трихотеченовые микотоксины обладают способностью модифицировать иммунные реакции организма. Они оказывают иммунодепрессивный эффект на гуморальный ответ, однако их влияние на реакции иммунитета оказалось более сложным, нежели простое подавление выработки антител.

Микотоксикозы, вызываемые макроциклическими трихотеченами. Первые описания заболеваний людей и животных связаны с отравлениями спорыньей. Впоследствии описывали ряд других интоксикаций, вызываемых грибами, известными под различными названиями, такими как "ячменная язва", "фасциальная экзема", "токсикоз пьяного хлеба", "токсикоз желтого риса", "септическая ангина" или алиментарная токсическая алейкия и ряд других [2, 12]. Однако, организованные исследования относительно причинных агентов и попытки оценить химические факторы таких заболеваний впервые были предприняты в СССР в 30-х годах прошлого столетия и вскоре после этого японскими исследователями.

Стахиботриотоксикоз. В начале 30-х годов прошлого столетия в некоторых южных регионах Украины было выявлено специфическое заболевание лошадей. Оно характеризовалось необычным клиническим и анатомическим комплексом, имело высокий уровень смертности и вызвало значительный обществен-

ный и политический резонанс [9].

Поскольку этиологический аспект болезни оставался неизвестным, то в этой ситуации был использован термин "неизвестное" или "новое" заболевание, которое обозначили аббревиатурой "НЗ". Со временем эта аббревиатура была трансформирована в "МЗ" — массовое заболевание, чтобы тем самым подчеркнуть масштабы его распространения.

Массовость заболевания стратегически важных животных в условиях нарастания сталинских репрессий тех лет родила версию "вредительства" и необходимость выяснения причин этого заболевания.

Болезнь сопровождалась тяжелыми воспалительными и некротическими процессами слизистых оболочек пищеварительного тракта, геморрагическим диатезом, развитием лейкопении и агранулоцитоза. Острая форма болезни продолжалась от 3 до 10 сут и, как правило, заканчивалась летальным исходом. Больные животные часто страдали септициемией и становились жертвой оппортунистических инфекций.

Ряд наблюдений позволил сделать предположение об алиментарном происхождении болезни, а именно о ее связи с употреблением животными недоброкачественных кормов. Микологический анализ соломы засвидетельствовал интенсивный рост сапрофитного гриба *Stachybotrys alternans*. Наряду с этим, было показано, что скармливание лошадям чистой культуры гриба сопровождалось развитием типичной клинической картины болезни. Все это однозначно свидетельствовало о возможной роли в заболевании гриба *S. alternans* (= *S. atra* = *S. chartarum*). Именно это обстоятельство обусловило его название "стахиботриотоксикоз".

S. chartarum способен продуцировать ряд токсинов, включая макроциклические трихотечены такие, как веррукарин J, роридины E и H, сатратоксины F, G и H, трихотеррины и трихотерролы [9, 25], а также некоторые вещества, подавляющие функцию иммунной системы (стахиботриолактон, стахиботриолактам, циклоспорин-lik) и др. [9, 25].

Стахиботриотоксикоз животных и птиц был выявлен в Венгрии [18, 37], Индии [40], Франции [33], Гер-

мании [32], США и Канаде [17] и ряде других стран.

Впоследствии появилось ряд сообщений [6, 16, 23] о стахиботриотоксикозе людей, контактировавших с инфицированными этим грибом кормами для животных, подстилкой, матрацами, наполненными соломой и т.п. Медицинские аспекты стахиботриотоксикоза были рассмотрены нами ранее [5].

Дендродохиотоксикоз. Впервые был описан при изучении заболевания лошадей в 1937 г на юге Украины. Он характеризовался быстрой гибелью животных, особенно в период зимне-весеннего стойлового содержания. Впоследствии была установлена этиология этого заболевания, на лошадах воспроизведена клиника, изучена патоморфология, а также фармакологические характеристики комплексного препарата токсина, образуемого грибом [3, 7].

Было очевидным, что токсикоз связан с употреблением заплесневелых кормов. В результате всестороннего микологического исследования таких кормов был выделен новый остроотоксичный гриб *Dendrodochium toxicum* [2]. Было показано также, что он является одним из наиболее токсичных видов микромицетов. Даже незначительное повреждение грубых кормов этим грибом сопровождалось у животных симптомами отравления, а более высокие дозы такого корма уже через 12 — 24 ч после скармливания животным вызывали их гибель.

Патологоанатомические исследования таких животных [8] обнаруживали резко выраженный цианоз слизистых оболочек (конъюнктивы глаз, слизистой носа, рта и др.). Иногда наблюдали выделение из носа пенистой и кровянистой жидкости, а органы и ткани передней части тела животных, как правило, были переполнены кровью, с множественными кровоизлияниями точечного типа. Легкие были отечными, а органы брюшной полости — анемичны. Иногда отмечали поражения атриоventрикулярного пучка сердца.

Воспроизведение клиники дендродохиотоксикоза стало возможным в результате изучения морфолого-культуральных особенностей гриба, а также его токсинообразующей способности.

Было показано, что экспериментальный дендродохиотоксикоз может протекать не только в острой, но и (в зависимости от дозы токсичного корма) в затяжной форме, при которой отмечается поражение слизистой оболочки ротовой полости, отечность губ, угнетенное состояние животного, нарушение сердечной деятельности и изменение состава периферической крови, а также стоматит, гингивит, некротические явления в полости рта и тяжелые некротические поражения в толстом кишечнике.

Внезапная гибель лошадей, как было показано [8], вызывается специфическим действием токсина на сосудистую систему животного. Автор акцентирует внимание на том, что до установления этой новой нозологической единицы (дендродохиотоксикоза) в сравнительной патологии не были известны заболевания с подобным молниеносным летальным исходом, за исключением сибирской язвы.

В дальнейшем некоторыми исследователями [6] была установлена связь между заболеванием людей на хлопкоперерабатывающих предприятиях и поражением производственных субстратов *D. toxicum* и, как уже отмечалось ранее, *S. alternans*. Авторы считают, что при переработке такого сырья конидии токсигенных грибов рассеиваются в окружающем воздухе, при вдыхании попадают на слизистые оболочки дыхательных путей работающих или же вызывают заболевание при непосредственном контакте их с пораженным сырьем.

Таким образом, пораженные грибом корма для животных, растительное целлюлозосодержащее производственное сырье и растительные остатки в почве могут служить основной причиной заболеваний человека и сельскохозяйственных животных дендродохиотоксикозом.

Макроциклические трихотециновые микотоксины, образуемые *D. toxicum*, по-видимому, являются основным поражающим фактором при дендродохиотоксикозе. Роль отдельных компонентов дендродохина в проявлении этого тяжелейшего токсикоза, к сожалению, остается неизвестной. По всей вероятности, как и в случае стахиботриотоксикоза, это сложный комплекс

взаимодействия веществ, различающихся по биологической активности, в т.ч. токсичности [27, 30, 31].

Миротециотоксикоз. Впервые описан в нашей стране в 1954 году [4]. Болеют большей частью крупный рогатый скот и овцы. Причинный агент токсикоза — грибы рода *Myrothecium*, образующие макроциклические трихотецины веррукаринового и роридинового ряда. Как правило, крупный рогатый скот поражается токсинами в результате выпасания по жнивью ржи и на травянистых пастбищах, контаминированных грибами *M. verrucaria*, *M. roridum*, *M. leucotrichum*. Эти грибы выделяются также из почвы, листьев и стеблей различных растений и из гниющих растительных остатков.

Экспериментально воспроизведен миротециотоксикоз у овец, подробно описана клиника и патология заболевания [4]. Было показано, что введение овцам веррукарина А и роридина А (2 и 4 мг/кг, соответственно), сопровождалось их гибелью в течение 48 ч. Перед этим отмечали снижение аппетита животных, прогрессирующую слабость, а в случае роридина А — саливацию, зловонный запах изо рта и кровь в фекалиях и моче. Рубец овец обычно был растянут, а руминация отсутствовала.

При более длительном остром течении болезни у животных отмечали диарею, прогрессивное истощение, слизистые и серозные выделения из носа. Развивалась недостаточность сердечно-сосудистой системы, и животные погибали через 10 — 15 сут после появления первых клинических признаков заболевания.

Таким образом, клинические проявления и патоморфологические изменения у больных токсикозами, причинными агентами которых являются МЦТЦ, во многом сходны, а отмечаемые незначительные различия, как нам кажется, в значительной степени определяются как качественным составом, так и количественным содержанием отдельных компонентов сложного комплекса микотоксинов, образуемых тем или иным грибом, а также возможным их взаимодействием с другими факторами.

1. Андрієнко О. В. Оцінка токсигенного потенціалу *Stachybotrys chartarum* (Ehrenberg: Link) Hughes: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Київ, 1999. — 17 с.
2. Билай В. И., Пидопличко Н. М. Токсинообразующие микроскопические грибы. — Киев: Наук. думка, 1970. — 289 с.
3. Борисевич В. І. Клінічні спостереження над кіньми в експерименті по вивченню дендродохіотоксикозу. — Кормове отруєння коней (Дендродохіотоксикоз). — Київ: Вид-во АН УРСР, 1947. — С. 78-84.
4. Вертинский К., Джилаван К. А., Королева В. Р. Заболевание овец, вызываемое *Myrothecium verrucaria* // Всесоюз. бюлл. эксп. ветеринарии. — 1967. — С. 86.
5. Зайченко А. М., Андриенко Е. В., Циганенко Е. С. Стахиботриотоксикоз: медицинские аспекты // Соврем. пробл. токсикол. — 2006. — № 4. — С. 17-20.
6. Линник Ф. А. Материалы по изучению стахиботриотоксикоза у людей. — Стахиботриотоксикоз. — Киев: Изд-во АН УССР, 1949. — С. 23-27.
7. Пономаренко Ф. М. Патологічна анатомія дендродохіотоксикозу коней. — Кормове отруєння коней (Дендродохіотоксикоз). — Київ: Вид-во АН УРСР, 1947. — С. 63-69.
8. Пономаренко Ф. М. Місце дендродохіотоксикозу серед інших аліментарних мікотоксикозних захворювань коней. — Там же. — С. 70-77.
9. Смирнов В. В., Зайченко О. М., Андрієнко О. В. Біологічно активні метаболіти грибів роду *Stachybotrys Corda* // Совр. пробл. токсикол. — 2002. — № 3. — С. 15-24.
10. Смирнов В. В., Зайченко А. М., Рубежнюк И. Г. Микотоксины: фундаментальные и прикладные аспекты // Там же. — 2000. — № 1. — С. 5-12.
11. Шатерников В. А., Марокко И. Н. Микотоксины: иммунитет, иммунологические методы исследования. — Оценка загрязнения пищевых продуктов микотоксинами. — Москва, 1985. — Т. 2. — С. 65-83.
12. Bamburg J. R. Biological and biochemical actions of trichothecene mycotoxins // Progr. Mol. and Subcell. Biol. — 1983. — V. 8, № 1. — P. 41-110.
13. Bamburg J. R., Strong F. M. 12,13-Epoxytrichothecenes. — Microbial Toxins / Eds. S. Kadis, A. Ciegler, S.G. Ajl. — New York: Acad. Press, 1971. — P. 207-292.
14. Barnes C., Buckley S., Pacheco F., Portnoy J. IgE-reactive proteins from *Stachybotrys chartarum* // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2002. — V. 89, № 1. — P. 29-33.
15. Brian P. W., McGovan J. C. Biologically active metabolic products of the mold *Metarrhizium glutinosum* S. Pope // Nature. — 1946. — V. 157, № 2. — P. 334-340.
16. Brinton W. T., Vastbinder E. E., Greene S. W. et al. An outbreak of organic dust toxic syndrome in a college Fraternity // J. Am. Med. Assoc. — 1987. — V. 258, № 6. — P. 1210-1212.
17. Croft W. A., Jarvis B. B., Yatawara C. S. Airborn outbreak of trichothecene toxicosis // Atmos. Environ. — 1986. — V. 20, № 3. — P. 549-552.
18. Danko G. Incidence of *Stachybotrys* of cattle in Hungary // Magy. a Latorv. lapja. — 1972. — V. 27. — P. 241-249.
19. Erwin E. A., Woodfolk J. A., Custis N., Platts-Mills T. A. Animal dangers // Immunol. Allergy Clin. N. Am. — 2003. — V. 23, № 2. — P. 469-481.
20. Hajtos I., Harrach B., Szigeti G. et al. *Stachybotryotoxicosis* as a predisposing factor of ovine systemic pasteurellosis // Acta Vet. Hungarica. — 1983. — V. 4, № 1. — P. 181-188.
21. Harri E., Loeffler W., Sigg H. P. et al. Uber die verrucarine und roridine, eine gruppe von cytotatisch hockwirksamen antibiotica aus *Myrothecium*-arten // Helv. Chim. Acta. — 1962. — V. 45, № 3. — P. 839-853.
22. Hayes A. W. Mycotoxins: a review of biological effects and their role in human diseases // Clin. Toxicol. — 1980. — V. 17, № 1. — P. 45-83.
23. Hintikka E.-L. Human *stachybotryotoxicosis*. — Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxicoses / Eds. by T. D. Wyllie, L. G. Morehouse. — New York: Marcel Dekker Inc., 1978. — P. 87-89.
24. Hughes B. J., Jarvis B. B., Sharma R. P. Effects of macrocyclic trichothecenes congeners on the viability and mitogenesis of murine splenic lymphocytes // Toxicology Lett. — 1990. — V. 50, № 1. — P. 57-61.
25. Jarvis B. B. Macrocyclic trichothecenes. — Mycotoxins and Phytoalexins / Eds. by R. P. Sharma, D. K. Salunkhe. — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 361-421.
26. Johanning E., Biagina R., Holl D. et al. Health and immunology study, following exposure to toxigenic fungi (*Stachybotrys chartarum*) in a water-damaged office environment // Int. Arch. Occup. Environ. Health. — 1996. — V. 68, № 2. — P. 207-218.
27. Jones T. J., Koshinsky H. A., Khachatourians G. G. Effect of T-2 toxin and verrucarin A in combination on *Kluyveromyces marxianus* // Natural toxins. — 1995. — V. 3, № 1. — P. 104-108.
28. Johnsen H., Odden E., Johnsen B. A., Fonnum F. Metabolism of T-2 toxin by blood cell carboxylesterases // Biochem. Pharmacol. — 1988. — V. 37, № 16. — P. 3193-3197.
29. Kempainen B. W., Riley R. T., Joyave J. L., Hoerr F. J. In vitro percutaneous penetration and metabolism of [3H]T-2 toxin: comparison of human, rabbit, guinea pig and rat // Toxicol. — 1987. — V. 25, № 2. — P. 185-194.
30. Koshinsky H. A., Khachatourians G. G. Trichothecene synergism, additivity, and antagonism: The significance of the maximally quiescent Ratio // Natural toxins. — 1992. — V. 1, № 1. — P. 38-47.
31. Koshinsky H. A., Khachatourians G. G. Mycotoxicoses: the effects of mycotoxin combination. — Handbook of Foodborne disease / Ed. by Y. H. Hui. — New York: Marcel Dekker, 1994. — P. 463-520.
32. Launer P., Drecsler H., Sowa M. *Stachybotryotoxicosis* in a horse herd // Veterinaermed. — 1987. — V. 42, № 16. — P. 593-594.
33. Le Bars J., Gerard J.-P., Michel C. Mice in evidence. De la *stachybotryotoxicose* en France: un cas d'intoxication algue chez des daims // Ann. Nutr. Et Alim. — 1977. — V. 31, № 4. — P. 509-517.
34. Marasas W. F. O., Bamburg J. R., Smalley E. B. et al. The effects on trout, rats and mice of T-2 toxin produced by the fungus *Fusarium tricinctum* (Cd) Snyder et Hansen // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1969. — V. 15, № 3. — P. 471-482.
35. Mayer C. F. Endemic panmyelotoxicosis in the Russian grain belt. I. The clinical aspects of alimentary toxic aleukia (ATA): comprehensive review // Military Surg. — 1953. — V. 113, № 1. — P. 173-189.
36. Nikulin M., Reijula K., Jarvis B. B., Hintikka E.-L. Experimental lung mycotoxicosis in mice induced by *Stachybotrys atra* // Int. J. Exp. Pathol. — 1996. — V. 77, № 5. — P. 213-218.
37. Palyusik V. M. Mykotoxikosen // Wien. Tierarzt. Monatsschr. — 1977. — V. 64, № 10. — P. 259-266.
38. Pestka J. J., Forsell J. A. Inhibition of human lymphocyte transformation by the macrocyclic trichothecenes roridin A and verrucarin A // Toxicol. Lett. — 1988. — V. 41, № 2. — P. 215-219.
39. Pier A. C., Heddleston K. L., Cysewski S. L. et al. Effects of mycotoxins on immunity and resistances of animals // Avian Dis. — 1972. — V. 16, № 2. — P. 381-387.
40. Rajendre M., Hussain M. S., Ramani K. A note on *stachybotryotoxicosis* in Fanul Nadu // Ind. Vet. J. — 1975. — V.

- 52, № 3. — P. 234-235.
41. Richard J. L., Cysewski S. L., Pier A. C. et al. Comparison of effects of dietary T-2 toxin on growth, immunogenic organs, antibody formation and pathologic changes in turkeys and chickens // *Amer. J. Vet. Res.* — 1978. — V. 39, № 8. — P. 1674-1679.
42. Rosenstein Y., Kretschmer R. R., Lafarge-Frayssinet C. Effect of Fusarium toxins, T-2 toxin and diacetoxyscirpenol on murine T-independent immune responses // *Immunology.* — 1981. — V. 44, № 3. — P. 555-560.
43. Schiefer H. B., Hancock D. C., Bhatti A. R. Systemic effects of topically applied trichothecenes. Comparative study of various trichothecenes in mice // *J. Vet. Med.* — 1986. — V. 33. — P. 373-376.
44. Taylor M. J., Pang V. F., Beasley V. R. The immunotoxicity of trichothecene mycotoxins. — *Trichothecene mycotoxicosis: Pathophysiologic effects.* — Boca Raton, Fl: CRC Press, 1989. — P. 1-11.
45. Ueno Y. The toxicology of mycotoxins // *CRC Critical Rev. in Toxicology.* — 1985. — V. 14, № 2. — P. 99-132.
46. Ueno Y. Toxicology of microbial toxins // *Pure Appl. Chem.* — 1986. — V. 58, № 2. — P. 339-350.
47. Yoffe A. Z. *Fusarium species: Their Biology and Toxicology.* — New York: John Willey and Sons, 1986. — P. 225-292.

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

**МАКРОЦИКЛІЧНІ ТРИХОТЕЦЕНОВІ
МІКОТОКСИНИ: ТОКСИЧНІСТЬ ДЛЯ
ТЕПЛОКРОВНИХ**

В огляді представлено аналіз літературних даних щодо токсичності макроциклічних трихотеценів (МЦТЦ) для теплокровних. Зокрема, розглядається дерматидна та імунодепресивна дія цих сполук, а також надається характеристика мікотоксикозів, причинними агентами яких є МЦТЦ.

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

**MACROCYCLIC TRICHOTHECENE MYCOTOXINS:
TOXICITY FOR WARM-BLOODED ANIMALS**

In the review the analysis of literature data on toxicity of macrocyclic trichothecenes (MCTC) for the hot-blooded animals is presented. Both dermatotoxic and immunosuppressive action and characteristics of mycotoxicoses caused by these agents are considered.