

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

СТАХИБОТРИОТОКСИКОЗ: МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ

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

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 общественный и политический резонанс [1]. Болезнь сопровождалась тяжелыми воспалительными и некротическими процессами в слизистых оболочках 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 позволял сделать предположение об алиментарном происхождении болезни, а именно о её 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. Всё это однозначно свидетельствовало о возможной роли в заболевании гриба *S. alternans*. Именно это обстоятельство обусловило его название "стахиботриотоксикоз".

Роль украинских ученых в выяснении многих аспектов стахиботриотоксикоза общеизвестна [1-3].

S. alternans (= *S. atra* = *S. chartarum*) является повсеместно распространенным сапрофитным грибом, имеющим зеленовато-черную окраску. Особенно хорошо он колонизирует материалы с высоким со-

держанием целлюлозы, такие как солома, сено, бумага, целлюлозосо-державшие строительные материалы и т.п. Гриб хорошо растёт и спорует при температуре от 2 до 40 °C (опт. 24 — 25 °C), pH 3 — 9 (опт. 5 — 6) и относительной влажности воздуха не ниже 90 %. *S. chartarum* способен продуцировать ряд токсинов, включая макроциклические трихотены (МЦТЦ) такие как веррукарин J, рорицины E и H, сатратоксин F, G и H, триховеррины и триховерролы [3, 4, 5], а также некоторые вещества, подавляющие функцию иммунной системы (стахиботриолактон, стахиботриолактам, циклоспорин-lik) и др. [3, 4].

С учетом изложенного, вполне естественно предположить возможность возникновения стахиботриотоксикоза у людей. Впервые проявления болезни с характерными симптомами (дерматиты, конъюнктивиты и т.п.) были зарегистрированы у представителей исследовательской группы, занимающейся выяснением этиологии этого заболевания [1]. Впоследствии появилось ряд сообщений [6 — 10] о стахиботриотоксикозе людей, тем или иным образом контактировавших с инфицированными этим грибом кормами для животных, подстилкой, матрацами, наполненными соломой и т.п.

Пыль от таких субстратов, состоящая преимущественно из спор гриба, обладала токсическими свойствами. В процессе работы она попадает на кожу человека. У таких людей со временем появляется головная боль, иногда повышается температура, отмечается общая слабость. Наряду с этим наблюдается раздражение слизистых оболочек глаз, носовых ходов, зева и бронхов, сухость во рту и болезненность горла, насморк, кашель, охриплость, а

иногда и носовые кровотечения. Кроме того, поражается кожа в области гениталий, а у женщин — молочные железы. При этом, главным элементом были островоспалённые папулы размером от чечевичного семени до горошины. У некоторых больных увеличивались лимфатические узлы. Таким образом, гриб индуцировал как локальные, так и системные симптомы, сходные с таковыми при типичном стахиботриотоксикозе животных.

Чаще всего заболевание проявлялось в виде пневмотоксикоза, вызываемого попаданием в организм через дыхательные пути конидий или фрагментов мицелия гриба. Заболевание стало характерным для работников хлопкоперерабатывающих предприятий и получило название "пневмостахиботриотоксикоза" [11, 12].

В 1986 г. Croft et al. [13] сообщили о вспышке трихотенцевого токсикоза в одном из домов предместья Чикаго. Более 5 лет семья страдала периодическими головными болями, болями в горле, симптомами гриппа, слабостью, диареей, утомляемостью, дерматитами и общим недомоганием. В образцах воздуха из этого дома в больших количествах были обнаружены споры *S. chartarum*, который, в свою очередь, был выявлен на влажных органических остатках в коробах вентиляционной системы. Как оказалось, дом имел хронические проблемы с влажностью в результате его подтопления, которое располагало к росту грибов на деревянных конструкциях. Экстракты из органических остатков оказались токсичными для животных. Наряду с этим, в них были обнаружены некоторые МЦТЦ, и в частности сатратоксин H, веррукарин B и J, триховеррины A и B. Все симптомы жильцов бесследно исчезали после устранения причин заболевания.

Впоследствии появилось ряд других публикаций относительно колонизации *S. chartarum* в домах и офисах Северной Америки. Некоторые из них имели отношение к грибу, как причинному агенту микотоксикозов, в частности работы Johanning et al. [14, 15], которые изучали состояние здоровья людей, работающих в условиях так называемых "больных зданий" (офисные здания в Нью-Йорке с проблемами

влажности и с высокой концентрацией *S. chartarum* на стопках влажной бумаги). Было показано, что споры содержали сатратоксин Н и спироциклические стахиботрилак-тон и стахиботрилактамы.

Сотрудники, среди которых были 39 женщин и 14 мужчин, жаловались на носовые кровотечения, боли в груди и горле, затруднённое дыхание, головную боль, бессонницу и т.п. У некоторых обострились хронические заболевания, такие как инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, мочепо- ловой системы.

Исследования касались главным образом показателей функционирования иммунной системы. Так, содержание зрелых Т-хелперов и Т-супрессоров было существенно ниже в сравнении с контролем. В то же время, уровень ранних В-клеток и натуральных киллеров был выше. Тесты на наличие специфических антител к *S. chartarum* (IgE и IgG) не выявляли большой разницы между контрольной и опытной группами.

На основании проведенной работы авторы [14] делают вывод о том, что изменения состояния здоровья сотрудников связаны с нарушением системы клеточного и гуморального иммунитета, которые вызваны продолжительным контактом со спорами токсигенного *S. chartarum*.

Аналогичный эффект был получен в опытах на мышах, которым интраназально вводили споры *S. chartarum* [16, 17]. В частности, у мышей отмечали ярко выраженные некротические процессы в лёгких, характерные для пневмомикотоксикоза, однако не было отмечено изменений иммунокомпетентных органов, которые обычно являются мишенями трихотеценовых микотоксинов.

До недавнего времени считалось, что заболевание на стахиботриотоксикоз у людей не сопровождается летальным исходом. Однако трагические события, которые имели место в начале 90-х годов прошлого столетия в некоторых городах США (Кливленд, Чикаго, Детройт, Милуоки и др.) [18, 19] и несколько ранее в Греции [20], опровергли эту точку зрения.

В этих регионах у младенцев (в возрасте до 1 года), которые проживали в деревянных постройках, пов-

реждённых водой в результате наводнения или подтопления, были зарегистрированы случаи развития идиопатических лёгочных геморрагий (ИЛГ) (всего около 150 случаев за 5 лет) с высоким уровнем смертности (от 12 до 30 %). Все случаи ИЛГ сопровождалась выделением гриба *S. chartarum* [18 — 20], являющегося компонентом воздуха и заросших поверхностей внутри проблемных помещений, и явлениями стахиботриотоксикоза.

Как уже отмечалось, ИЛГ является редким симптомом, характеризующим спонтанные лёгочные геморрагии, которые связывают с железододефицитной анемией. Причина большей частью остаётся неизвестной, хотя некоторые исследователи и пытаются её объяснить наличием у детей сердечных или сосудистых пороков, инфекционными болезнями, иммунными васкулитами или аллергией на белок молока [23, 24].

Доступная информация относительно влияния конидий *S. chartarum*, как носителей микотоксинов, на младенцев с диагностированным гемосидерозисом свидетельствует, что один лишь токсический эффект может оказаться недостаточным для того, чтобы обосновать это заболевание, поскольку микотоксины, как правило, образуются в очень низких концентрациях [4, 25]. С учетом этого, следует предусматривать наличие каких-либо дополнительных факторов, которые могут определять ИЛГ.

Одним из таких факторов могут быть сатратоксины и, в частности, сатратоксин Н, образуемый *S. chartarum* [4]. Он близок по структуре к Т-2 токсину, но содержит макролидную группировку. Сатратоксин Н способен повреждать лимфоидные органы, вызывать истощение лимфоцитов в тимусе подобно тому, которое наблюдается у мышей при внутрибрюшинном или внутривенном введении Т-2 токсина. Следует подчеркнуть, что сатратоксин Н в 5 раз более токсичен [26].

Другие микотоксины *S. chartarum*, в частности спиролактоны и спиролактамы, как и циклоспорин-lik, способны влиять на защитные системы организма: угнетать В- и Т-лимфоцитарную активность, продукцию иммуноглобулинов, функцию альвеолярных макрофагов, которые являются первой ступенью

защиты в лёгких. Под действием токсинов в них снижается уровень АТФ, синтез РНК и белка, а также их способность активироваться под действием бактериальных липопо- лисахаридов и лимфокинов [27-29].

Другой возможной причиной заболевания [21] может быть угнетение синтеза коллагена в лёгких, который является основным структурным белком лёгочных капилляров, что приводит к их истощению и разрыву, вследствие чего и возникают лёгочные кровотечения.

Из *S. chartarum* разными исследователями [30 — 32] был выделен ряд других метаболитов, в частности, триховееррины, триховеерролы, долабелланы и атраноны, роль которых в проявлении стахиботриотоксикоза остаётся не установленной.

У большинства токсигенных штаммов *S. chartarum*, выделенных из "больных зданий", выявлены механизмы, благодаря которым они потенциально могут получать железо от хозяина. Такими механизмами [30, 31] являются гемолизины, которые обычно связывают с патогенными микроорганизмами. В некоторых случаях способность патогена получать железо от млекопитающих посредством продукции гемолизина может быть критически важной в становлении инфекции [30 — 32]. Ряд исследователей [33, 34] указывает на другой механизм получения железа патогеном, определяемый его способностью к синтезу сидерохромов гидроксаматного типа.

Благодаря этим механизмам, а также токсигенному потенциалу *S. chartarum* вполне вероятно, что некоторые штаммы гриба в определённых условиях могут выступать в роли патогенов. На такую возможность ещё в 30-х годах прошлого столетия указывали А.Х. Саркисов и В.Н. Оршанская [35], которые отмечали инфицирование почек, печени, селезёнки у животных, погибших в результате стахиботриотоксикоза.

С учётом изложенного, любая оккупация окружающей среды грибом *S. chartarum* должна рассматриваться как потенциальная угроза для здоровья, а стахиботриотоксикоз людей — вполне реальная опасность, хотя механизмы и факторы его возникновения всё ещё остаются не до конца установленными.

Среди нерешённых особое место занимают вопросы, связанные с

оценкой взаимоотношения отдельных факторов и условий, причастных к проявлению стахиботриотоксикоза.

Так, симптомы заболевания, вызванного спорами *S. chartarum*, можно рассматривать и как аллергическую реакцию организма. Однако, в природных условиях или в случае синдрома "больных зданий" трудно однозначно утверждать, что характерные симптомы обусловлены именно этим грибом. При отборе образцов из таких зданий часто высевались другие грибы [4, 21]. С учетом того, что аллергические симптомы трудно назвать специфическими, не исключена роль аллергенов других грибов или обычных бытовых аллергенов, таких как пыль, шерсть животных, пыльца растений и т.п. Нельзя исключить и роль бактериальных или вирусных агентов.

Анализ литературных данных свидетельствует, что не всегда исследователи указывают на уровень фактора или время экспозиции, а это иногда может оказаться решающим. К тому же невозможно провести четкую границу между симптомами, имеющими отношение к аллергической реакции, и симптомами, обусловленными интоксикацией микотоксинами. Кажется вероятным, что в большинстве случаев синдром "больных зданий" должен рассматриваться как сложная комбинация активности этих факторов.

Jarvis [36] не отрицает важной роли микотоксинов в определенных специфических случаях, но считает, что их влияние минимально. В то же время установлено [37, 38], что ингаляция микотоксинов, и особенно МЦТЦ, представляет существенный риск, поскольку при таком пути поступления токсичность этих

токсинов на порядок выше таковой при оральном или внутривенном введении.

Имеются все основания считать, что проблема "больных зданий" значительно шире и сложнее, чем мы её себе представляем. Такие заболевания, как "синдром хронической утомляемости", "лихорадка Понтиака", "болезнь легионеров" ещё не вполне охарактеризованы, что не исключает участия в них факторов "больных зданий" [36].

Таким образом, при оценке реальной опасности стахиботриотоксикоза для людей и разработки действенных мер профилактики в качестве решающих должны рассматриваться условия предупреждения или исключения повышенной влажности, а подозрения на наличие этого заболевания должны подтверждаться характерными симптомами и выделением *S. chartarum*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзенман Б.Е., Кудлай Д.Г. К истории открытия возбудителя стахиботриотоксикоза // Микробиол. журн. — 1978. — 40, № 2. — С. 264 — 270.
2. Билай В.И., Подолличко Н.М. Токсикобразующие микроскопические грибы. — Киев: Наук. Думка, 1970. — 290 с.
3. Смірнов В.В., Зайченко О.М., Андрієнко О.В. Біологічно активні метаболіти грибів роду *Stachybotrys Corda* // Совр. проблемы токсикологии. — 2002. — № 3. — С. 15 — 24.
4. Jarvis B.B. *Macrocyclic trichothecenes* // *Mycotoxins and Phytoalexins* / Eds. R.P. Sharma, D.K. Salunkhe. — Boca Raton: Florida CRC Press, 1991. — P. 361 — 421.
5. Андрієнко О.В., Зайченко О.М. Рорідин Н із *Stachybotrys chartarum* // Совр. проблемы токсикологии. — 2003. — № 3. — С. 59 — 63.
6. Le Bars J., Le Bars P. Study of airborne spores of *Stachybotrys atra* on straw: inhalation risk // *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.* — 1985. — 14, № 2. — P. 321 — 324.
7. Линник Ф.А. Материалы по изучению стахиботриотоксикоза у людей / Стахиботриотоксикоз. — Киев: Изд-во АН УССР, 1949. — С. 23 — 27.
8. Brinton W.T., Vastbinder E.E., Greene S.W., Marx J.J., Hutcheson R.H., Schaffner W. An outbreak of organic dust toxic syndrome in a College Fraternity // *J. Am. Med. Assoc.* — 1987. — 258, № 6. — P. 1210—1212.
9. Hintikka E. — L. Human stachybotryotoxicosis // *Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxicoses* (Eds. T.D. Wyllie, L.G. Morehouse). — N.Y.: Marcel Dekker Inc., 1978. — P. 87-89.
10. Andrassy K., Horvath I., Lacos T., T?ke Zs. Mass incidence of mycotoxicosis in Haidn-Bihar county // *Mycosen.* — 1980. — 23, № 1. — P. 130.
11. Карпова-Бенуа Е.О. О токсигенных грибах на волокнах хлопка // Ботан. журн. — 1954. — № 39. — С. 488-491.
12. Самсонов П.Ф., Самсонов А.П. Респираторные микотоксикозы (пневмотоксикозы) / Микотоксикозы человека и сельскохозяйственных животных. — Киев: Изд-во АН УССР, 1960. — С. 107 — 115.
13. Croft W.A., Jarvis B.B., Yatawara C.S. Airborne outbreak of trichothecene toxicosis // *Atmosph. Environment.* — 1986. — 20, № 3. — P. 548 — 552.
14. Johanning E., Biagini R., Hull D., Morey P., Jarvis B.B., Landsbergis P. Health and immunology study, following exposure to toxigenic fungi (*Stachybotrys chartarum*) in a water — damaged office environment // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* — 1996. — 68, № 2. — P. 207 — 218.
15. Johanning E., Morey P.R., Jarvis B.B. Clinical-epidemiological investigation on health effects caused by *Stachybotrys atra* building contamination // *Indoor Air.* — 1993. — 1, № 1. — P. 225 — 230.
16. Nikulin M., Reijula K., Jarvis B.B., Hintikka E. — L. Experimental lung mycotoxicosis in Mice induced by *Stachybotrys atra* // *Int. J. Exp. Pathol.* — 1996. — 77, № 5. — P. 213 — 218.
17. Nikulin M., Reijula K., Jarvis B.B., Veijalainen P., Hintikka E. — L. Effects of intranasal exposure to spores of *Stachybotrys atra* in mice // *Fundam. Appl. Toxicol.* — 1977. — 35, № 1. — P. 182 — 188.
18. Guarini M., Rusakov L.S., Gershap W.M., Mishler E.H. Characterization and outcome of idiopathic pulmonary hemorrhage in infants // *Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — V. 155. — P. 711.
19. Etzel R.A., Montana E., Sorenson W.G., Kullman G.I., Allan T.M., Dearborn D.G. Acute pulmonary hemorrhage in infants associated with exposure to *Stachybotrys atra* and other fungi // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1998. — 152, № 4. — P. 757 — 762.
20. Cossimos C.D., Chrysanthopoulos C., Panagiotidou C. Epidemiologic observation in idiopathic pulmonary hemosiderosis // *J. Pediatr.* — 1983. — 102, № 4. — P. 698 — 702.
21. Jarvis B.B., Sorenson W.G., Hintikka E. — L., Nikulin M., Zhou Y., Jiang J., Wang S., Hinkley S., Etzel R.A., Dearborn D. Studies of toxin production by isolates of *Stachybotrys chartarum* and *Memnoniella* isolated during a study of pulmonary hemosiderosis in infants // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1998. — 64, № 10. — P. 3620-3625.
22. Johanning E., Gareis M., Hintikka E. — L., Yang C.S., Nikulin M., Jarvis B.B., Dietrich R. Toxicity screening of fungal samples results of sentence health investigations related to indoor *Stachybotrys (chartarum)* exposure // *Mycotoxin Research.* — 1998. — 14, № 1. — P. 60 — 73.
23. Levy J., Wilmott R. Pulmonary hemosiderosis // *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment* (Ed. B.C. Hilman). — Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1993. — P. 543 — 549.
24. Heiner D.C., Sears J.W., Knikar W.T.

- Multipis precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease // A.J.D.C. — 1962. — 103, № 3. — P. 634 — 654.
25. *Sorenson W.G.* Mycotoxins: toxic metabolites of fungi / Infectious Agents and Pathogenesis (Eds. H. Friedman, M. Bendinelli, J. Marphy). — N.Y.: Plenum Publ. Corp., 1993. — P. 469-491.
 26. *Glavits R., Vanyi A.* Effect of trichothecenes (satratoxin H and T-2 toxin) on the lymphoid organs of mice // Acta Vet. Hung. — 1988. — 36, № 1. — P. 37 — 41.
 27. Centers for disease control and prevention acute pulmonary hemorrhage/hemosiderosis among infants: Cleveland, January 1993 — November 1994 // Morb. Mortal Widy Rap. — 1994. — 43, № 4. — P. 881 — 883.
 28. *Sorenson W.G., Shahan T.A., Lewis D.M.* Activation of alveolar macrophages by conidia of common fungi associated with organic dust toxic syndrome / Health Implications of Fungi in Indoor Environments (Eds. R.A. Samson, B. Flannigan). — Amsterdam: Elsevier Sci. Publ. , 1995. — P. 325-343.
 29. *Yike I., Terry A., Sorenson W.G., Dearborn D.* Highly sensitive protein translation assay for trichothecene toxicity in airborne particulates: comparison with cytotoxicity assays // Appl. Environ. Microbiol. — 1999. — 65, № 1. — P. 88 — 94.
 30. *Payne S.M., Finkelstein R.A.* The critical role of iron in host-bacterial interactions // J. Clinic. Investig. — 1978. — 61, № 6. — P. 1428 — 1440.
 31. *Weinberg E.D.* Iron and infection // Microbiol. Rev. — 1978. — 42, № 1. — P. 45 — 66.
 32. *Bullen J.J.* The significance of iron in infection // Rev. Infect. Dis. — 1981. — 3, № 5. — P. 1127 — 1138.
 33. *Holzberg M., Artis W.M.* Hydroxamate siderophore production by opportunistic and systemic fungal pathogens // Infect. Immun. — 1983. — 40, № 6. — P. 1134 — 1139.
 34. *Vesper S.J., Dearborn D.G., Elidemir O., Haugland R.A.* Quantification of siderophore and hemolysin from *Stachybotrys chartarum* strains, including a strain isolated from the lung of child with pulmonary hemorrhage and hemosiderosis // Appl. Environ. Microbiol. — 2000. — 66, № 6. — P. 2678-2681.
 35. *Саркисов А.Х., Оршанская В.Н.* Лабораторный диагноз токсичных штаммов *Stachybotrys alternans* // Ветеринария. — 1944. — 21, № 1. — С. 38-40.
 36. *Jarvis B.B.* Mycotoxins and indoor air quality / Biological Contaminants in Indoor Environments (Eds. P.R. Morey et al.). — Philadelphia: ASTM STP, 1990. — P. 201 — 211.
 37. *Pang V.F., Lambert R.G., Felsburg R.J., Beasley V.R., Buck W.B., Hascheck W.M.* Experimental T-2 toxicosis in swine following inhalation exposure: clinical signs and effects on hematology serum biochemistry and immune response // Fundam. Appl. Toxicol. — 1988. — 11, № 1. — P. 100.
 38. *Creasia D.A., Lambert R.J.* Acute respiratory tract toxicity of the trichothecene mycotoxin, T-2 toxin / Trichothecene Mycotoxicosis: Pathophysiologic Effects. Vol. 1 (Ed. V.R. Beasley). — Boca Raton: Philadelphia CRC Press, 1989. — P. 161.

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

СТАХИБОТРИОТОКСИКОЗ: МЕДИЧНІ АСПЕКТИ

На основі аналізу літературних даних визначені фактори і умови прояву стахіботріотоксикозу у людей. Розглянуті характерні симптоми захворювання та заходи щодо його попередження.

O.M. Zaichenko, O.V. Andrienko, K.S. Tsyganenko

STACHYBOTRYOTOXICOSIS: MEDICAL ASPECTS

On the basis of literary data factors and conditions of the human stachybotryotoxicosis are determined. The characteristic symptoms of disease, as well as prevention measures are described.