

4. Артюх, Т. В. Влияние орегонина на кинетику роста и чувствительность к антибиотикам грамотрицательных бактерий – продуцентов карбапенемаз / Т. В. Артюх, В. М. Шейбак, Д. В. Тапальский // Новости медико-биологических наук. – 2026. – Т. 26, № 1. – С. 86-95.

5. Biofilm-mediated infections by multidrug-resistant microbes: a comprehensive exploration and forward perspectives / M. M. Zafer, G. A. Mohamed, S. R. M. Ibrahim [et al.] // Archives of Microbiology. – 2024. – Vol. 206, № 3. – P. 101.

6. Torrens, G. Mechanisms conferring bacterial cell wall variability and adaptivity / G. Torrens, F. Cava // Biochemical Society Transactions. – 2024. – Vol. 52, № 5. – P. 1981-1993.

7. Ganapathy, G. Diarylheptanoids as nutraceutical: A review / G. Ganapathy, R. Preethi, J. A. Moses [et al.] // Biocatal Agric Biotechnol. – 2019. – Vol. 19. – Art. 101109. – doi: 10.1016/j.bcab.2019.101109.

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ *ALTERNARIA* НА ЭКСПЕРССИЮ ГЕНОВ ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ В ПЕЧЕНИ КРЫС

Балакина А.С., Трусов Н.В., Аксенов И.В., Тутельян В.А.

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Высокий уровень контаминации пищевых продуктов растительного происхождения метаболитами плесневых грибов рода *Alternaria* представляет глобальную проблему для продовольственной безопасности и общественного здравоохранения [1]. Присутствие микотоксинов в пищевой цепи даже при низких уровнях загрязнения вызывает серьезную озабоченность из-за их токсических эффектов.

Токсикологические данные по альтернариатоксинам на экспериментальных моделях *in vitro* в большей степени получены для альтернариола (АОН), его монометилового эфира (АМЕ) и тенуазоновой кислоты (ТеА). Последняя обладает наиболее выраженной острой токсичностью за счет ингибирования синтеза белка на рибосомах [2]. При хроническом поступлении особую опасность представляют АОН и АМЕ, генотоксическое действие которых реализуется путем ингибирования топоизомеразы ДНК и нарушения её целостности [3].

Российскими и зарубежными исследователями показано совместное присутствие разных классов микотоксинов *Alternaria* в пище [4, 5]. Однако, данные, полученные при комбинированном введении альтернариатоксинов на животных моделях крайне малочисленны. В связи с этим **целью** данного исследования было оценить острое токсическое действие ТеА и смеси альтернариатоксинов на экспрессию генов ферментов метаболизма ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и липогенеза в печени крыс.

Материалы и методы. Исследование одобрено локальным Комитетом по этике и выполнено в соответствии со стандартными принципами надлежащей лабораторной практики. Острый эксперимент проводили на 30 крысах-отъемышах самцах Вистар. В течение подготовительного этапа (5 недель) животные потребляли модифицированный AIN93G и очищенную воду *ad libitum*. За 24 часа до конца эксперимента крыс разделили на группы: контрольной группе однократно внутрижелудочно вводили растворитель (10% этиловый спирт) – 3 мл/кг массы тела (м.т.); 1-й опытной группе - раствор ТеА в дозе 30 мг/кг м.т.; 2-й опытной группе - раствор смеси альтерналиатоксинов, содержащий ТеА (30 мг/кг м.т.), альтерналиол (0,276 мг/кг м.т.), метиловый эфир альтерналиола (0,902 мг/кг м.т.) и тентоксин (0,018 мг/кг м.т.).

В печени крыс оценивали экспрессию генов методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Экспрессию генов оценивали по значению порогового цикла и нормализовали относительно референсных генов *Actb* и *Gapdh* методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Для установления статистически значимых различий ($p < 0,05$) между группами животных применяли тест Kruskal-Wallis и, в качестве *post hoc* теста, критерия множественного сравнения Dunn.

Результаты и обсуждение. Результаты эксперимента показали, что введение крысам экстракта, содержащего смесь альтерналиатоксинов, оказывало выраженное индуцирующее действие на активность системы ферментов метаболизма ксенобиотиков, и приводило к десятикратному возрастанию, относительно контроля, экспрессии гена *Cyp1a1* и двухкратному – *Cyp1a2*, не оказывая статистически значимого влияния на экспрессию транскрипционного фактора *Ahr*. В то время введение одного микотоксина – ТеА приводило только к индукции экспрессии гена *Cyp1a1*, которая в 4 раза превышала контрольный уровень. В печени крыс, получавших смесь альтерналиатоксинов, была показана двукратная активация экспрессии гена транскрипционного фактора *Pxr*, регулирующего CYP3a, который участвует в метаболизме лекарственных препаратов.

Введение смеси альтерналиатоксинов крысам приводило к снижению экспрессии генов транскрипционного фактора, регулирующего липидный обмен и гомеостаз холестерина, – *Srebf1* в печени крыс, и ферментов липогенеза *de novo*: ацил-КоА- карбоксилазы (на 50%), стеарoil-КоА-десатуразы (на 64%) и синтазы жирных кислот (на 85%).

Анализ экспрессии генов ферментов антиоксидантной защиты показал, что в группе животных, получавших экстракт альтерналиатоксинов обнаружено небольшое, хотя и статистически значимое, возрастание экспрессии гена ключевого фермента антиоксидантной защиты NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы, не связанное с изменением экспрессии транскрипционного фактора Nrf2.

Изученные микотоксины часто обнаруживаются в загрязненных продуктах и их комбинированные эффекты могут быть синергетическими, что показали результаты данного исследования. Так в экспериментах на крысиных

моделях показана способность смеси альтернариатоксинов подавлять β -окисление, путем ингибирования ацил-КоА-дегидрогеназы за счет снижения концентрации FAD в митохондриях [6]. На клетках рака молочной железы MCF-7 совместное введение АОН и ТеА приводило к активации AhR и индукции генов CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1, что также сопровождалось усилением генерации АФК [7]. Кроме того, синергетическая активность альтернариатоксинов показана на клетках кишечника Caco-2 и печени HepG2, цитотоксическое действие которых реализуется за счет усиления окислительного стресса и подавления клеточной пролиферации [8].

Заключение. В результате проведенных исследований установлено, что однократное введение смеси альтернариатоксинов приводит к индукции генов ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, а также подавлению экспрессии генов липогенеза *de novo*. Метаболиты грибов рода *Alternaria* представляют риск для здоровья населения, в связи с чем необходимо проведение исследований *in vivo*, направленных на установление гигиенических регламентов содержания токсинов *Alternaria* в пищевых продуктах.

Научно-исследовательская работа проведена в рамках государственного задания (FGMF-2026-0010)

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтернариатоксины как фактор риска для здоровья населения / И. В. Аксенов, И. Б. Седова, З. А. Чалый, В. А. Тутельян // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 4. – С. 146-157. – doi: 10.21668/health.risk/2023.4.14.
2. Конев, А. Д. Альтернариатоксины как угроза здоровью: цитотоксические эффекты / А. Д. Конев, И. Б. Седова, В. А. Тутельян // Вопросы питания. – 2025. – Т. 94, № 6. – С. 47-57.
3. Alternariol monomethyl ether toxicity and genotoxicity in male Sprague-Dawley rats: 28-Day in vivo multi-endpoint assessment / X. Tang, Y. Chen, X. Zhu [et al.] // Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. – 2022. – Vol. 873. – P. 503435. – doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503435.
4. Альтернариатоксины в продуктах переработки томатов, реализуемых на российском рынке / И. Б. Седова, З. А. Чалый, У. В. Иванова, В. А. Тутельян // Вопросы питания. – 2024. – Т. 93, № 1 (551). – С. 103-111. – doi: 10.33029/0042-8833-2024-93-1-103-111.
5. Co-occurrence and combinatory effects of Alternaria mycotoxins and other xenobiotics of food origin: current scenario and future perspectives / F. Crudo, E. Varga, G. Aichinger [et al.] // Toxins. – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. 640. – doi: 10.3390/toxins11110640.
6. Rats exposed to Alternaria toxins in vivo exhibit altered liver activity highlighted by disruptions in riboflavin and acylcarnitine metabolism / J. T. Peach, H. Puntischer, H. Höger [et al.] // Archives of Toxicology. – 2024. – Vol. 98, № 10. – P. 3477–3489. – doi: 10.1007/s00204-024-03810-6.
7. Alternaria alternata Toxins Synergistically Activate the Aryl Hydrocarbon Receptor Pathway In Vitro / Ju. Hohenbichler, G. Aichinger, M. Rychlik [et al.] // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10, № 7. – P. 1018. – doi: 10.3390/biom10071018.

8. Cytotoxic Effects of Alternariol, Alternariol Monomethyl-Ether, and Tenuazonic Acid and Their Relevant Combined Mixtures on Human Enterocytes and Hepatocytes / D. Den Hollander, C. Holvoet, K. Demeyere [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 849243. – doi: 10.3389/fmicb.2022.849243.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО ХОЛЕСТЕРИНА НА БИОМАРКЕРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЛПВП У КРЫС САМЦОВ ВИСТАР

Бирюлина Н.А., Сидорова Ю.С., Ворожко И.В.

*Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии
и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация*

Состав частиц ЛПВП очень сложен и включает амфипатические липиды (фосфолипиды и свободный холестерин) и поверхностные аполипопротеины, неполярные липиды (эфиры холестерина и триглицериды) в ядре, а также небольшое количество других биологически активных липидов и биологических молекул (например, микроРНК). Большая часть биологической активности ЛПВП обусловлена содержанием белков (>50 различных белков), а также связанными с ними биоактивными липидами, витаминами, гормонами и микроРНК [5].

При различных заболеваниях ЛПВП могут подвергаться структурным изменениям: длительная гипергликемия, дислипидемия и чрезмерный окислительный стресс приводят к окислительному и гликирующему повреждению липидов и белков, в результате чего ЛПВП переходят в дисфункциональное состояние. Недавние исследования показали, что дисфункциональные ЛПВП, особенно окисленные ЛПВП, могут вызывать множественные проатерогенные эффекты *in vivo*, которые противоречат антиатерогенной активности ЛПВП [3].

Таким образом, целью данного исследования было оценить влияние потребления экзогенного холестерина на функциональные свойства липопротеинов высокой плотности у самцов крыс линии Вистар, потребляющих высокожировую диету.

Эксперимент проводился в течение 113 дней на 60 растущих крысах самцах линии Вистар (возраст ~3 недели). Исследования на животных проводились в соответствии со стандартными принципами, описанными в «Руководстве по уходу и использованию лабораторных животных» [4], и были одобрены локальным этическим комитетом. Перед экспериментом был изучен поведенческий фенотип животных в лабиринте «Открытое поле». Животные контрольной группы на протяжении всего эксперимента получали стандартный полусинтетический рацион. Животные из группы ВЖР, получали высокожировой рацион с добавлением 2% холестерина: (ВЖР + 2% холестерина). Для изучения биомаркеров дисфункциональных изменений