

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 22 №4



Problems in medical mycology

Vol.22 №4

2020

Научно-практический журнал «Проблемы медицинской микологии» зарегистрирован ВАК
и с 2005 г. включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

EDITORIAL BOARD

Chief Editor —

N.V. Vasilyeva — Honored Scientist of the Russian Federation, Ph.D., prof. (Russia)

Deputies Chief Editor —

N.N. Klimko — M.D., prof. (Russia)

A.E. Taraskina — Ph.D. (Russia)

Responsible secretary —

T.S. Bogomolova — Ph.D. (Russia)

Manager of Editorial Office —

E.S. Gukova (elena.gukova@szgmu.ru)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Bennett J. — M.D. (USA), Dupont B. — M.D. (France), Hurzilava O.G. — M.D., prof. (Russia), Golubev V.I. — Ph.D. (Russia), Kashkin K.P. — M.D., academician of RAMS, prof. (Russia), Kolbin A.C. — M.D., prof. (Russia), Mazurov V.I. — M.D., academician of RAMS, prof. (Russia), Ozerskaya S.M. — Ph.D. (Russia), Polachek I. — M.D. (Israel), Samzov A.V. — M.D., prof. (Russia), Sidorenko S.V. — M.D., prof. (Russia), Shulgina M.V. — Ph.D. (Russia), Tietz H.-J. — M.D. (Germany), Viviani M.A. — M.D. (Italy), Zinzerling V.A. — M.D., prof. (Russia), Yamaguchi M. — Ph.D. (Japan), Zhang F. — M.D.&Ph.D. (China)

PROBLEMS IN MEDICAL MYCOLOGY

Vol. 22, № 4, 2020

Kashkin Research Institute of Medical Mycology
© North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov

Проблематика журнала: Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской микробиологии — биология возбудителей, клиника, диагностика, эпидемиология, иммунитет, терапия и профилактика инфекций, микроорганизмы-контаминанты в лабораторных, клинических и других условиях.

ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ МИКОЛОГИИ

Том 22, № 4, 2020

Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н.Кашкина
© ФГБОУ ВО Северо-Западный
государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор —

Н.В. Васильева — Заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.б.н., профессор (Россия)

Заместители главного редактора:

Н.Н. Климко — д.м.н., профессор (Россия)

А.Е. Тараскина — к.б.н. (Россия)

Ответственный секретарь —

Т.С. Богомолова — к.б.н. (Россия)

Зав. редакцией —

Е.С. Гукова (elena.gukova@szgmu.ru)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беннетт Дж. — доктор медицины (США), Вивиани М.А. — доктор медицины (Италия), Голубев В.И. — д.б.н. (Россия), Б. Дюпон — доктор медицины (Франция), Кашкин К.П. — д.м.н., академик РАМН, профессор (Россия), Колбин А.С. — д.б.н., профессор (Россия), Мазуров В.И. — д.м.н., акад. РАМН, профессор (Россия), Озерская С.М. — д.б.н. (Россия), Полачек И. — доктор медицины (Израиль), Самцов А.В. — д.м.н., профессор (Россия), Сидоренко С.В. — д.м.н., профессор (Россия), Титц Х-Й. — доктор медицины (Германия), Хурцилава О.Г. — д.м.н., проф. (Россия), Цинзерлинг В.А. — д.м.н., профессор (Россия), Чжан Ф. — доктор медицины (Китай), Шульгина М.В. — д.б.н. (Россия), Ямагучи М. — доктор медицины (Япония)

Editorial policy: The Journal «Problems in Medical Mycology» specializes in original articles that describe innovative research on all aspects of Medical Microbiology — biology of pathogens, clinic, diagnostic, epidemiology, immunity, therapy and prophylaxis of infections, microorganisms — contaminants in laboratory, clinical and other conditions.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

<i>Шиловский Г.А., Сорокина Е.В.</i> Охратоксин А и индукция антиоксидантной / антитоксической системы клетки транскрипционным фактором Nrf2 (обзор литературы)	3
---	---

КЛИНИЧЕСКАЯ МИКОЛОГИЯ

<i>Шагдилеева Е.В., Зайцева Е.А., Шадривова О.В., Николаева Н.Г., Десятник Е.А., Митрофанов В.С., Борзова Ю.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Шурпицкая О.А., Игнатъева С.М., Васильева Н.В., Климко Н.Н.</i> Хронический аспергиллез легких у пациентов после перенесенной COVID-19: описание клинических случаев и обзор литературы.....	8
<i>Мелёхина Ю.Э., Хостелиди С.Н., Бубнова Д.В., Борзова Ю.В., Десятник Е.А., Бехтерева И.А., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Авдеевко Ю.Л., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Васильева Н.В., Климко Н.Н.</i> Криптококкоз лёгких у пациентов с идиопатической CD4+ лимфоцитопенией (описание двух клинических случаев и обзор литературы)	15
<i>Хисматуллина З.Р., Альхашаш Субхи М.С., Мустафина Г.Р.</i> Оценка эффективности использования глюкозаминилмурамилдипептида в комплексной терапии инфильтративно-нагноительной трихофитии волосистой части головы.....	24
<i>Курганская И.Г., Иванов А.М., Криворучко А.Б.</i> Новые подходы к отбору генетических маркеров, ассоциированных с развитием патологических рубцов кожи.....	29

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МИКОЛОГИЯ

<i>Александрова Н.А., Заславская М.И., Игнатова Н.И., Махрова Т.В., Лукова О.А.</i> Влияние продуктов метаболизма энтерококков на образование гифальной формы <i>Candida albicans</i>	35
<i>Жоля Я.С., Волонцевича А.М., Рябинин И.А.</i> Структура микрокультур некоторых <i>Aspergillus</i> spp. при периодическом наблюдении.....	38
<i>Стоянова Л.Г., Сорокина Е.В., Дбар С.Д.</i> Скрининг перспективных штаммов <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> для создания нетоксичных антимикотиков.....	46
<i>Егорова С.А., Кафтырева Л.А., Казановская Н.С.</i> Фенотипическая и молекулярная характеристика штаммов <i>Salmonella</i> , устойчивых к цефалоспорином расширенного спектра.....	54
<i>Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Кукушкина М.П., Устюгова С.С.</i> Фенотипические характеристики изолятов <i>Haemophilus influenzae</i> , выделенных при инвазивных, первично-локализованных инфекциях и бактерионосительстве.....	60
<i>Макарова М.А., Круглов Е.Е., Матвеева З.Н., Зверьякина Н.Н., Кафтырева Л.А.</i> Характеристика штаммов <i>Escherichia coli</i> , выделенных при остром аппендиците и хроническом язвенном колите.....	66
<i>Шепелин А.П., Полосенко О.В., Храмов М.В., Марчихина И.И.</i> Изучение диагностической ценности высокоселективных питательных сред для выделения бактерий родов <i>Klebsiella</i> spp. и <i>Proteus</i> spp.	72

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS

<i>Shilovsky G.A., Sorokina E.V.</i> Ochrotoxin A and induction of the cellular antioxidant / antitoxic system by transcription factor Nrf2 (literature review) ...	3
---	---

CLINICAL MYCOLOGY

<i>Shagdilееva E.V., Zaytseva E.A., Shadrivova O.V., Nikolaeva N.G., Desyatnik E.A., Mitrofanov V.S., Borzova Yu.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Shurpitskaya O.A., Ignatyeva S.M., Vasilyeva N.V., Klimko N.N.</i> Patients with chronic pulmonary aspergilliosis after COVID-19: description of clinical cases and literature review.....	8
<i>Melekhina Y.E., Khostelidi S.N., Bubnova D.V., Borzova Y.V., Desyatnik E.A., Bekhtereva I.A., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Avdeenko Y.I., Bogomolova T.S., Ignatieva S.M., Vasilyeva N.V., Klimko N.N.</i> Cryptococcosis of the lungs in patients with idiopathic CD4+ lymphocytopenia (two clinical cases and literature review)	15
<i>Khismatullina Z.R., Alkhash Subhi M.S., Mustafina G.R.</i> Evaluation of the effectiveness of glucosaminylmuramyldipeptide using in in the complex treatment of infiltrative-suppurative trichophytosis of the scalp.....	24
<i>Kurganskaya I.G., Ivanov A.M., Krivoruchko A.B.</i> New approaches to the selection of genetic markers associated with the development of pathological skin scars.....	29

EXPERIMENTAL MYCOLOGY

<i>Alexandrova N.A., Zaslavskaya M.I., Ignatova N.I., Makhrova T.V., Lukova O.A.</i> Influence of enterococcal metabolism products on the hyphal form generation of <i>Candida albicans</i>	35
<i>Jolya Ya.S., Volontsevicha A.M., Ryabinin I.A.</i> Structure of some <i>Aspergillus</i> spp. slide-cultures under periodic investigation.....	38
<i>Stoyanova L.G., Sorokina E.V., Dbar S.D.</i> Screening for prospective strains <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> for the creation of non-toxic antimicrobics...	46
<i>Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Kazanovskaya N.S.</i> Phenotypic and molecular characteristics of <i>Salmonella</i> strains resistant to extended-spectrum cephalosporins.....	54
<i>Boronina L.G., Samatova E.V., Kukushkina M.P., Ustyugova S.S.</i> Phenotypical characteristics of <i>Haemophilus influenzae</i> isolates obtained of invasive, primary localized infections and bacterial carrier.....	60
<i>Makarova M.A., Kруглов E.E., Matveeva Z.N., Kaftyreva L.A., Zverykina N.N.</i> Characteristics of <i>Escherichia coli</i> strains isolated in acute appendicitis and ulcerative colitis.....	66
<i>Shepelin A.P., Polosenko O.V., Khramov M.V., Marchikhina I.I.</i> Evaluating of the diagnostic value of highly selective culture media for isolation of bacteria of the genus <i>Klebsiella</i> spp. and <i>Proteus</i> spp.	72

ОХРАТОКСИН А И ИНДУКЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ / АНТИТОКСИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КЛЕТКИ ТРАНСКРИПЦИОННЫМ ФАКТОРОМ NRF2 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

^{1,2}Шиловский Г.А. (н.с.), ¹Сорокина Е.В. (н.с.)*

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; ²Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

Микотоксин охратоксин А вызывает гиперпродукцию свободных радикалов, перекисное окисление липидов и повреждение клеток, прежде всего, в печени и в почках – в органах, ответственных за функции детоксикации и выделения соответственно. Окислительный стресс, по-видимому, является одним из механизмов токсичности охратоксина А в паренхиме печени и почек. В обзоре приведены данные, касающиеся влияния данного пищевого микотоксина на работу защитных систем клетки, управляемую транскрипционным фактором Nrf2.

Ключевые слова: охратоксин А, Nrf2, микотоксины, активные формы кислорода, окислительный стресс

OCHRATOXIN A AND INDUCTION OF THE CELLULAR ANTIOXIDANT / ANTITOXIC SYSTEM BY TRANSCRIPTION FACTOR NRF2 (LITERATURE REVIEW)

^{1,2}Shilovsky G.A. (scientist researcher), ¹Sorokina E.V. (scientist researcher)

¹Lomonosov Moscow State University; ²Institute for Information Transmission Problems of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The mycotoxin ochratoxin A causes overproduction of free radicals, lipid peroxidation and cell damage, primarily in the liver and kidneys – in the organs responsible for the functions of detoxification and excretion, respectively. Oxidative stress seems to be one of the mechanisms of ochratoxin A toxicity in the liver and kidney parenchyma. The review provides data on the effect of this food mycotoxin on the functioning of the cell's defense systems controlled by the Nrf2 transcription factor.

Key words: ochratoxin, Nrf2, mycotoxins, reactive oxygen species, oxidative stress

ВВЕДЕНИЕ

Охратоксины – это группа пентакетидных микотоксинов, обнаруживаемых в пищевых продуктах

и продуцируемых в основном видами *Aspergillus* spp. и *Penicillium* spp. [1]. Содержание охратоксинов из-за длительного периода полураспада в пищевой цепи, по некоторым данным, может достигать 4 мкг/кг в готовых кормах и 19 мкг/кг – в зерновых, его присутствие показано в разных продуктах питания, включая виноград, орехи, инжир, злаки [2]. Ряд авторов оценивают среднее дневное потребление у человека в 1 нг/кг массы тела, также охратоксины обнаруживали в плазме человека в наномолярных концентрациях [3, 4].

Наиболее токсичный из них – охратоксин А (ОТА), поражающий в первую очередь почки (клетки проксимальных канальцев) и печень, а также характеризующийся нейротоксичностью и иммуносупрессивным действием [5, 6]. Его считают канцерогеном (Группа 2В) для человека, вызывающим опухоли почек [7]. Хотя механизм повреждающего действия ОТА полностью не изучен, предполагают, что ключевыми моментами являются окислительный стресс и генотоксичность [8].

В обзоре приведены данные, касающиеся влияния данного пищевого микотоксина на работу защитных систем клетки, управляемых транскрипционным фактором Nrf2 (эритроид-2-подобный 2 фактор 2).

Транскрипционный фактор (ТФ) Nrf2 индуцирует экспрессию детоксифицирующих и антиоксидантных белков фазы 1 и 2 в ответ на воздействие окислителей (электрофилов) [9]. Соответствующие белки способствуют предотвращению окислительного повреждения клеток и развитию химически индуцированных злокачественных новообразований. Nrf2 регулирует транскрипцию ферментов, участвующих в инактивации многочисленных активных форм кислорода (АФК). Среди таких АФК-детоксифицирующих ферментов – глутатионпероксидаза 2 (Gpx2) и глутатион-S-трансферазы (Gsts) (Gsta1, Gsta2, Gsta3, Gsta5, Gstm1, Gstm2, Gstm3 и Gstp1) [10, 11], а также тиоредоксинредуктаза 1 (Txnrd1) [12] и сульфиредоксин (Srxn1) [13], необходимые для восстановления окисленных тиолов белков [14]. У Nrf2-нуль мутантных мышей не происходит адаптивное повышение уровня экспрессии в ответ на действие повреждающего агента для многих генов антиоксидантных ферментов и белков дезинтоксикации [15].

Введение токсинов компенсаторно активирует защитные системы клетки. Так, при действии многих ксенобиотиков повышается уровень Nrf2 и продуктов его генов-мишеней, защищая клетку от вредного воздействия. Например, показано, что воздействие афлатоксина В1 (AFB1) усиливает экспрессию Nrf2 у эмбрионов индейки [16]. В первичных гепатоцитах бройлеров AFB1 вызывает повышенную продукцию активных форм кислорода и усиление экспрессии мРНК Nrf2 [17]. Подобные изменения экспрессии

* Контактное лицо: Сорокина Елена Владимировна, e-mail: evsorokina77@mail.ru

Nrf2 из-за воздействия AFB1 наблюдали также в кардиомиоцитах бройлеров [18]. Однако эффект не всех микотоксинов в этом аспекте одинаков [19]. Можно предположить, что наиболее опасным будет действие тех токсинов, которые, наряду с другими негативными эффектами, будут подавлять работу защитных систем клетки.

ОТА как ингибитор Nrf2

ОТА, как и упоминавшийся выше AFB1, вызывает перекисное окисление липидов в печени и почках бройлерных цыплят. Однако установлено, что пищевая добавка индуктора Nrf2 куркумина (150-450 мг/кг) значительно усиливает обусловленное AFB1 снижение уровня мРНК Nrf2, гемоксигеназы-1 и уровня экспрессии соответствующих белков. Напротив, воздействие охратоксина А (1126 г/кг корма) было связано со сверхэкспрессией гена Nrf2 в печени и почках по сравнению с контрольными цыплятами [20].

В модели нефротоксикоза, вызванного ОТА (50 мкг/кг массы тела) у цыплят, наблюдали снижение их массы тела и повышение перекисного окисления липидов, что является маркером окислительного стресса. Также при этом отмечено снижение антиоксидантной способности и уровня экспрессии генов, связанных с сигнальными путями PI3K/AKT и Nrf2/Keap1 [21]. При этом добавление препарата «селеновых дрожжей» («Se-Y», 0,4 мг/кг) восстанавливало активность экспрессии гена Nrf2 и его генов-мишеней (HO-1, GSH-px, GLRX2, MnSOD и CAT) у цыплят, подвергшихся воздействию ОТА.

В нескольких исследованиях установлено, что при вызванном ОТА окислительном стрессе потенциальным механизмом окислительного повреждения и токсичности ОТА является нарушение индукцибельности Nrf2, и, наоборот, индукция Nrf2 может предотвратить токсичность ОТА [22-26]. В некоторых работах продемонстрировано, что ОТА ингибирует ядерный фактор, путь реакции на окислительный стресс Nrf2 [27-32]. На клеточном уровне это ослабит синтез глутатиона, рециркуляцию окисленного глутатиона, активность оксидоредуктаз и индуцируемость генов метаболизма фазы II.

Loboda A. и соавт. выявили, что дефицит Nrf2 усугубляет ОТА-индуцированную токсичность *in vitro* и *in vivo* [33]. Ни в одном исследовании не сообщалось об активации Nrf2 в ответ на ОТА, а в крупном транскриптомном изучении всего генома заявлено об отсутствии индукции Nrf2-зависимых генов с помощью ОТА в различных протестированных моделях проксимальных канальцев *in vitro* [34], что не характерно для соединения, вызывающего окислительный стресс. Можно предположить, что воздействие ОТА каким-то образом предотвращает активацию Nrf2. Есть несколько доказательств, подтверждающих эту гипотезу. Reszka E. и соавт. [35]

продемонстрировали, что уровни селена в плазме крови положительно коррелировали с клеточными уровнями Nrf2, что согласуется, с результатами добавления «селеновых дрожжей» («Se-Y») к корму, загрязненному ОТА, в почках кур. Воздействие ОТА снижает уровень Nrf2 и его гена-мишени, гемоксигеназы-1, в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек [25, 36]. Вероятно, окислительный стресс, вызываемый различными микотоксинами, затрагивает регуляцию Nrf2. У крыс, подвергшихся воздействию ОТА через желудочный зонд, отмечали снижение мРНК Nrf2-зависимых генов в почках, но не в печени [23].

Аналогично на молоди карпа ОТА (1,85 мг/кг массы тела) также вызывал перекисное окисление липидов и подавление окислительно-восстановительной системы глутатиона, включая экспрессию генов, кодирующих ее компоненты [37]. Отсутствие увеличения экспрессии Nrf2 предполагает отсутствие активации системы антиоксидантной защиты на уровне генов и белков. Например, ОТА индуцирует дозозависимое увеличение количества АФК в первичных клетках проксимальных канальцев почек крыс и в линии канальцевых клеток LLC-PK1, что приводит к истощению запасов внутриклеточного глутатиона и гибели клеток [38].

Cavin C. и соавт. [24] также обнаружили ОТА-индуцированное ингибирование Nrf2, исследуя экспрессию белка нескольких Nrf2-регулируемых генов в культурах клеток печени и почек крыс. Они выявили, что ОТА истощает запасы GSH в клетках почек и печени и снижает уровни соответствующих белков – продуктов генов-«мишеней» Nrf2. У отъемных поросят ОТА (в дозах 379,6 и 338,1 мкг/кг корма в течение семи недель) также вызывал замедление набора веса, перекисное окисление липидов (измеряемое по количеству малонового диальдегида) в печени и почках, а также ухудшение работы окислительно-восстановительной системы глутатиона, экспрессия ферментов которой также находится под контролем Nrf2 [39].

В исследовании *in vitro* установлено, что воздействие ОТА (5 мкМ) приводит к ингибированию Nrf2-зависимых генов в клетках первичных проксимальных канальцев почки человека [28, 34]. Показано, что ОТА ингибирует активацию Nrf2 не классическим способом (путем тиол-зависимой инактивации ингибитора Nrf2 Keap1), а на стадии транслокации Nrf2 в ядро [40, 41]. Так, при воздействии различных концентраций ОТА у мышей наблюдали дозозависимое увеличение АФК, сопутствующее снижение GSH и увеличение повреждений ДНК в клетках кожи. Однако при этом не обнаружили накопления Nrf2 в ядрах при любой концентрации и даже отмечали небольшое снижение базальной ядерной локализации Nrf2 [40] в клетках линии LLC-PK1. Boesch-Saadatmandi C. и соавт. продемонстрировали,

что совместное введение ОТА и сульфорафана сильно ослабляет индуцируемую сульфорафаном ядерную транслокацию и трансактивацию Nrf2 [25].

Вероятно, при этом задействованы не-KEAP-1-зависимые пути, например, регулирующие Nrf2 p300/CBP-зависимого ацетилирования [13], и, возможно, общее нарушение трансляции и синтеза белка. Также с использованием репортеров ARE-люциферазы с помощью анализа сдвига электрофоретической подвижности было показано, что ОТА вызывает дозозависимое снижение активности Nrf2 [24, 25]. Как и в предыдущих моделях токсичности ОТА, предварительная обработка гепатоцитов комбинацией сильных индукторов Nrf2 дитерпенов кафестола и кахвеола восстанавливает устойчивый ответ Nrf2 [22]. Индукция Nrf2 значительно снижалась, когда ОТА совместно инкубировали с дитерпенами. В клетках HepG2 ОТА вызывал образование АФК и активировал ядерную транслокацию маркера воспаления NF-κB, но подавлял таковую для ответственного за защиту клетки Nrf2. Эти негативные эффекты отменялись известным антиоксидантом и индуктором Nrf2 кверцетином [42]. Таким образом, можно предположить, что ОТА не мешает текущему ответу Nrf2, но блокирует его инициирование.

Важными посттранскрипционными регуляторами являются микроРНК (miRNAs), некоторые из которых влияют на Nrf2 и его нижестоящие мишени [43]. Установлено, что ОТА индуцирует несколько miRNA с особенно высокой индукцией miR-132, что вызывает уменьшение уровня мРНК Nrf2 в клетках линии LLC-PK1. Аналогично подавление miR-132 антигомиром предотвращает снижение мРНК Nrf2 при воздействии ОТА [36]. Согласно этим результатам, можно предположить участие miRNA, особенно miR-132, в регуляции самого гена Nrf2. Также ОТА (1126 мкг/кг корма) увеличивал экспрессию профибротических трансформирующих факторов роста β (TGF-β), одновременно снижая экспрессию Nrf2, гемоксигеназы-1 и эритропоэтина в клетках проксимальных канальцев почек свиней. Аденовирусная сверхэкспрессия Nrf2 противодействовала ОТА-опосредованному снижению экспрессии гемоксигеназы-1, эритропоэтина и клеточной пролиферации, а также увеличению генерации АФК и экспрессии TGFβ.

Многие стороны взаимодействия ОТА и системы белков детоксикации, регулируемых фактором Nrf2, помогут выявить дальнейшие экспериментальные исследования. Для их проведения на качественном более высоком уровне в числе прочих условий исследователю необходимы высокоточные методы измерения концентрации ОТА, а также высокочув-

ствительные «живые модели», позволяющие выявлять эффекты ОТА, оказываемые *in vivo*. В частности, для решения первой задачи коллективом группы иммунохимических методов анализа (руководитель группы – проф. Еремин С.А., МГУ им. М.В. Ломоносова) предложены методы с использованием наночастиц золота, что позволяет повысить порог обнаружения ОТА в 15 раз в сравнении со стандартной методикой [44]. В лаборатории физиологии и биохимии микробов МГУ разработана система оценки интегральной токсичности веществ на основе биотеста «Эколюм», основой которой является генно-инженерный штамм *Escherichia coli* K12 TG1 с созданным светящимся фенотипом, обеспеченным встроенным lux-опероном морских светящихся бактерий. Практика работы с данной системой показала ее эффективность для изучения различных химических соединений, включая подбор их эффективных и токсических концентраций [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из обзора литературы по изучению действия охратоксина А *in vivo* следует, что, предположительно, он значительно увеличивает образование свободных радикалов в печени и почках, в органах, ответственных за функции детоксикации и выделения соответственно, вызывает окислительный стресс и подавляет активацию путей, ответственных за работу систем клеточной защиты. Эти негативные последствия во многом связаны с подавлением способности транскрипционного фактора Nrf2 индуцировать экспрессию генов адаптивного ответа. Отсутствие активации Nrf2, о чем свидетельствует низкий уровень мРНК большинства Nrf2-зависимых генов, приводит к нарушению антиоксидантной защиты, и, таким образом, к ухудшению последствий окислительного стресса, даже при малых дозах охратоксина А.

Несомненно, использование разработанных передовых методов анализа, включая количественное определение микотоксинов, а также выявление биологических эффектов, позволит уточнить их механизмы действия.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект 18-29-13037).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. В данной работе не было никаких экспериментальных исследований, в которых были использованы в качестве объектов люди или животные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marin S., Ramos A.J., Cano-Sancho G., Sanchis V. Mycotoxins occurrence, toxicology, and exposure assessment. Food Chem. Toxicol. 2013; 60: 218-37. doi: 10.1016/j.fct.2013.07.04.

2. *Akpınar H.A., Kahraman H., Yaman I.* Ochratoxin A sequentially activates autophagy and the ubiquitin-proteasome system. *Toxins (Basel)*. 2019; 11 (11): 615. doi: 10.3390/toxins11110615.
3. *Peraica M., Domijan A.M., Fuchs R., et al.* The occurrence of Ochratoxin A in blood in general population of Croatia. *Toxicol. Lett.* 1999; 110: 105-112.
4. *Özcelik N.; Kosar, A.; Soysal, D.* Ochratoxin A in human serum samples collected in Isparta-Turkey from healthy individuals and individuals suffering from different urinary disorders. *Toxicol. Lett.* 2001; 121: 9-13.
5. *Petrik J., Zanic-Grubisic T., Barisic K., et al.* Apoptosis and oxidative stress induced by ochratoxin A in rat kidney. *Arch. Toxicol.* 2003; 77: 685-693. doi: 10.1007/s00204-003-0501-8.
6. *Shin H.S., Lee H.J., Pyo M.C., et al.* Ochratoxin A-induced hepatotoxicity through phase I and Phase II reactions regulated by AhR in liver cells. *Toxins (Basel)*. 2019; 11 (7): 377. doi: 10.3390/toxins11070377.
7. *Duarte S.C., Pena A., Lino C.M.* Human ochratoxin A biomarkers – from exposure to effect. *Crit. Rev. Toxicol.* 2011; 41: 187-212. doi: 10.3109/10408444.2010.529103.
8. *Imaoka T., Yang J., Wang L., et al.* Microphysiological system modeling of ochratoxin A-associated nephrotoxicity. *Toxicology*. 2020; 444: 152582. doi: 10.1016/j.tox.2020.152582.
9. *Kobayashi M., Yamamoto M.* Nrf2-Keap1 regulation of cellular defense mechanisms against electrophiles and reactive oxygen species. *Adv. Enzyme Regul.* 2006; 46: 113-140. doi: 10.1016/j.advenzreg.2006.01.007.
10. *Chanas S.A., Jiang Q., McMahon M., et al.* Loss of the Nrf2 transcription factor causes a marked reduction in constitutive and inducible expression of the glutathione S-transferase *Gsta1*, *Gsta2*, *Gstm1*, *Gstm2*, *Gstm3* and *Gstm4* genes in the livers of male and female mice. *Biochem. J.* 2002; 365: 405-416. doi: 10.1042/BJ20020320.
11. *Thimmulappa R.K., Mai K.H., Srisuma S., et al.* Identification of Nrf2-regulated genes induced by the chemopreventive agent sulforaphane by oligonucleotide microarray. *Cancer Res.* 2002; 62: 5196-5203.
12. *Sakurai A., Nishimoto M., Himeno S., et al.* Transcriptional regulation of thioredoxin reductase 1 expression by cadmium in vascular endothelial cells: role of NF-E2-related factor-2. *J. Cell Physiol.* 2005; 203: 529-537. doi: 10.1002/jcp.20246.
13. *Tebay L.E., Robertson H., Durant S.T. et al.* Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2015; 88: 108-146. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021.
14. *Hawkes H.J., Karlenius T.C., Tonissen K.F.* Regulation of the human thioredoxin gene promoter and its key substrates: a study of functional and putative regulatory elements. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1840: 303-314. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.09.013.
15. *Itoh K., Chiba T., Takahashi S., Ishii T., et al.* An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 236: 313-322. doi: 10.1006/bbrc.1997.6943.
16. *Monson M.S., Cardona C.J., Coulombe R.A., et al.* Hepatic transcriptome responses of domesticated and wild turkey embryos to aflatoxin B1. *Toxins*. 2016; 8: 1. doi: 10.3390/toxins8010016.
17. *Li K., Cao Z., Guo Y., et al.* Selenium Yeast Alleviates Ochratoxin A-Induced Apoptosis and Oxidative Stress via Modulation of the PI3K/AKT and Nrf2/Keap1 signaling pathways in the kidneys of chickens. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 4048706. doi: 10.1155/2020/4048706.
18. *Wang W.J., Xu Z.L., Yu C., et al.* Effects of aflatoxin B1 on mitochondrial respiration, ROS generation and apoptosis in broiler cardiomyocytes. *Anim. Sci. J.* 2017; 88: 1561-1568. doi: 10.1111/asj.12796.
19. *Surai P.F., Kochish I.I., Fisinin V., et al.* Antioxidant defence systems and oxidative stress in poultry biology: an update. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8 (7): 235. doi: 10.3390/antiox8070235.
20. *Kövesi B., Cserháti M., Erdélyi M., et al.* Long-term effects of ochratoxin A on the glutathione redox system and its regulation in chicken. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8(6): 178. doi: 10.3390/antiox8060178.
21. *Liu F., Malaphan W., Xing F., Yu B.* Biodetoxification of fungal mycotoxins zearalenone by engineered probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* with surface-displayed lactonohydrolase. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019; 103 (21-22): 8813-8824. doi: 10.1007/s00253-019-10153-1.
22. *Cavin C., Holzhaeuser D., Scharf G., et al.* Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. *Food Chem. Toxicol.* 2002; 40: 1155-1163. doi: 10.1016/S0278-6915(02)00029-7.
23. *Marin-Kuan M., Nestler S., Verguet C., et al.* A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin a carcinogenicity in rat. *Toxicol. Sci.* 2006; 89: 120-134. doi: 10.1093/toxsci/kfj017.
24. *Cavin C., Delatour T., Marin-Kuan M., et al.* Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol. Sci.* 2007; 96 (1): 30-39. Doi: 10.1093/toxsci/kfl169.
25. *Boesch-Saadatmandi C., Loboda A., Jozkowicz A., et al.* Effect of ochratoxin A on redox-regulated transcription factors, antioxidant enzymes and glutathione-S-transferase in cultured kidney tubulus cells. *Food Chem. Toxicol.* 2008; 46(8): 2665-2671. doi: 10.1016/j.fct.2008.04.023.
26. *Robledinos-Antón N., Fernández-Ginés R., Manda G., et al.* Activators and Inhibitors of NRF2: A review of their

- potential for clinical development. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019; 2019: 9372182. doi: 10.1155/2019/9372182.
27. Sorrenti V., Di Giacomo C., Acquaviva R., et al. Toxicity of ochratoxin A and its modulation by antioxidants: A review. *Toxins.* 2013; 5: 1742-1766. doi: 10.3390/toxins5101742.
28. Limonciel A., Jennings P. A review of the evidence that ochratoxin A is an NRF2 inhibitor: implications for nephrotoxicity and renal carcinogenicity. *Toxins.* 2014; 6 (1): 371-379. doi: 10.3390/toxins6010371.
29. Bhat P.V., Pandareesh M.D., Khanum F., et al. Cytotoxic effects of ochratoxin A in neuro-2a cells: role of oxidative stress evidenced by N-acetylcysteine. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1142. doi: 10.3389/fmicb.2016.01142.
30. Costa J. G., Saraiva N., Guerreiro P.S., et al. Ochratoxin A-induced cytotoxicity, genotoxicity and reactive oxygen species in kidney cells: an integrative approach of complementary endpoints. *Food Chem. Toxicol.* 2016; 87: 65-76. doi: 10.1016/j.fct.2015.11.018
31. Ge J., Zhang C., Sun Y.C., et al. Cadmium exposure triggers mitochondrial dysfunction and oxidative stress in chicken (*Gallus gallus*) kidney via mitochondrial UPR inhibition and Nrf2-mediated antioxidant defense activation. *Sci. Total Environ.* 2019; 689: 1160-1171. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.06.405.
32. Zhang Q., Zhao Y., Talukder M., et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate induced hepatotoxicity in quail (*Coturnix japonica*) via modulating the mitochondrial unfolded protein response and Nrf2 mediated antioxidant defense. *Sci. Total Environ.* 2019; 651(Part 1): 885-894. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.09.211.
33. Loboda A., Stachurska A., Sobczak M., et al. Nrf2 deficiency exacerbates ochratoxin A-induced toxicity *in vitro* and *in vivo*. *Toxicology.* 2017; 389: 42-52. doi: 10.1016/j.tox.2017.07.004.
34. Jennings P., Weiland C., Limonciel A., et al. Transcriptomic alterations induced by ochratoxin A in rat and human renal proximal tubular *in vitro* models and comparison to a rat *in vivo* model. *Arch. Toxicol.* 2012; 86: 571-589. doi: 10.1007/s00204-011-0780-4.
35. Reszka E., Wieczorek E., Jablonska E., et al. Association between plasma selenium level and Nrf2 target genes expression in humans. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015; 30: 102-106. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.11.008.
36. Stachurska A., Ciesla M., Kozakowska M., et al. Cross-talk between microRNAs, nuclear factor e2-related factor 2, and heme oxygenase-1 in ochratoxin A-induced toxic effects in renal proximal tubular epithelial cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013; 57 (3): 504-515. doi: 10.1002/mnfr.201200456.
37. Kövesi B., Kulcsár S., Zándoki E., et al. Short-term effects of deoxynivalenol, T-2 toxin, fumonisin B1 or ochratoxin on lipid peroxidation and glutathione redox system and its regulatory genes in common carp (*Cyprinus carpio* L.) liver. *Fish Physiol. Biochem.* 2020; 46 (6): 1921-1932. doi: 10.1007/s10695-020-00845-1.
38. Schaaf G.J., Nijmeijer S.M., Maas R.F., et al. The role of oxidative stress in the ochratoxin a-mediated toxicity in proximal tubular cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1588: 149-158. doi: 10.1016/S0925-4439(02)00159-X.
39. Balogh K., Hausenblasz J., Weber M., et al. Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. *Acta Vet. Hung.* 2007; 55 (4): 463-70. doi: 10.1556/AVet.55.2007.4.5.
40. Kumar R., Ansari K.M., Chaudhari B.P., et al. Topical application of ochratoxin A causes DNA damage and tumor initiation in mouse skin. *PloS ONE.* 2012; 7: e47280.
41. Ramyaa P., Padma V.V. Ochratoxin-induced toxicity, oxidative stress and apoptosis ameliorated by quercetin-modulation by Nrf2. *Food Chem. Toxicol.* 2013; 62: 205-216. doi: 10.1016/j.fct.2013.08.048.
42. Ramyaa P., Krishnaswamy R., Padma V.V. Quercetin modulates OTA-induced oxidative stress and redox signalling in HepG2 cells - Up regulation of Nrf2 expression and down regulation of NF-kappaB and COX-2. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1840 (1): 681-692. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.10.024.
43. Chorley B.N., Campbell M.R., Wang X., et al. Identification of novel Nrf2-regulated genes by ChIP-Seq: influence on retinoid X receptor alpha. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40: 7416-7429.
44. Самохвалов А.В., Сафенкова И.В., Еремин С.А. и др. Применение наночастиц золота для высокочувствительного поляризационного флуоресцентного аптамерного анализа охратоксина А. *Российские нанотехнологии*, 2019; 14 (7-8): 91-99. doi: 10.21517/1992-7223-2019-7-8-91-99.
45. Сорокина Е.В. Биотестирование с использованием бактериального люминесцентного теста: достоинства и усовершенствования метода. *Успехи современной биологии.* 2017; 137 (6): 613-620.

Поступила в редакцию журнала 08.12.2020

Рецензент: И.А. Рябинин