

Научно-теоретический и практический журнал

ОРАЛДЫҢ ҒЫЛЫМ ЖАРШЫСЫ

№ 12 (60) 2013

Серия:

**Медицина
Биологические науки**

Бас редактор: Хабибуллин М.Ф.

Редакциялық коллегия:

Уашов Г.К., Сударикова О.Е., Болоткина Ж.Д., Баймальдин М.К.,
Супаров П.А., Исаходжаев М.А., Кудайбергенов П.У.,
Турсынова В.Ж., Алиев Ш.Ш., Найманова О.Ж., Смагулов Ж.О.

© ЖШС «Уралнауцкнига», 2013
© Коллектив авторов, 2013

Ответственный редактор:
Екимов С.В.
Технический редактор:
Устименко Е.В.
Дизайн и верстка:
Щащенко И.Г.

Редакцияның мекен-жайы:
Қазақстан, 090005, Орал
қаласы, Гагарин көшесі 52/1
Тел./факс +7 (3112) 284408
E-mail:
europe@rusnauka.com

Редакция не несет ответственность
заточность приведенных фактов,
статистических данных и иных
сведений. Любое воспроизведение или
размножение материалов данного
издания без письменного разрешения
редакции запрещено.

МАЗМҰНЫ

МЕДИЦИНА

- Родионов И.В., Фомин А.А.**
ПАРОТЕРМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ
ЧРЕСКОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ОКСИДНЫХ
БИОСОВМЕСТИМЫХ ПОКРЫТИЙ
ОСТЕОИНТЕГРАЦИОННОГО ТИПА..... 5
- Салина Т.Ю., Морозова Т.И.**
КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАСКИНТЕСТА
И УРОВНЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПОПУЛЯЦИИ,
ОЦЕНИВАЕМОЙ МЕТОДОМ XPRT® МТВ/RF
БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ 18
- Родионов И.В.**
ТЕРМИЧЕСКОЕ МИКРО- И НАНОСТРУКТУРИРОВАНИЕ
ПОВЕРХНОСТЕЙ СТАЛЬНЫХ ЧРЕСКОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ
С ПОЛУЧЕНИЕМ БИОСОВМЕСТИМЫХ
МЕТАЛЛОКСИДНЫХ ПОКРЫТИЙ, СПОСОБНЫХ СРАСТАТЬСЯ
С КОСТНОЙ ТКАНЬЮ..... 23
- Ротар Д.В., Дейнека С.Е., Патратий В.К., Яковичук Н.Д., Гуменна А.В.**
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ВИДОВОГО СОСТАВА МИКРОБИОЦЕНОЗА
ПОЛОСТИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ
ОТЕЧНОМ ПАНКРЕАТИТЕ 34
- Михеев А.А.**
АФЛАТОКСИНЫ И ОНКОЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР)..... 42
- Пантелеева В.Г.**
СОСТОЯНИЕ РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ И ХРУСТАЛИКА У ДЕТЕЙ
С ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПЕЧЕНИ..... 50
- Чудакова Т.К., Михайлова Е.В., Зрячкин Н.И.**
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ
НА РАЗВИТИЕ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ..... 57
- Ал-Хашими Саад Халаф Тамир**
СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА
В УСЛОВИЯХ ГИПЕРТЕНЗИИ..... 63

Михеев А.А.

Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы, Украина

АФЛАТОКСИНЫ И ОНКОЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР)

Микотоксины – это вторичные метаболиты микроскопических плесневых грибов, которые являются особо опасными токсичными веществами, загрязняющими корма и пищевые продукты [1, 2, 3]. Микотоксикозы, вызванные плесневыми грибами, занимают одно из лидирующих положений среди микробных интоксикаций [4].

Одними из опаснейших микотоксинов является афлатоксин. По мнению экспертов Международного агентства исследований по раку (МАИР), природная смесь афлатоксинов безусловно канцерогенна для человека [5].

Как пищевые яды афлатоксины впервые были идентифицированы в 60-х годах XX столетия, когда на фермах Великобритании, где выращивают индеек, произошла вспышка неизвестной болезни, сопровождавшейся гибелью почти ста тысяч птиц [6]. У больных птиц наблюдали острый некроз печени после вскармливания кормами, содержащими арахисовую муку и семена хлопчатника. Как выяснилось, ядовитое вещество, которое послужило причиной развития этих заболеваний, было продуктом жизнедеятельности гриба *Aspergillus flavus*. Из всех биологических ядов афлатоксины являются сильнейшими гепатоканцерогенами [7, 8]. При попадании в организм большого количества смерть наступает в течение нескольких суток в связи с необратимым поражением печени [9, 10].

Выделяют 2 основные группы афлатоксинов – В и G (от «blue» и «green») [11]. Попадая в организм млекопитающих, афлатоксины поддаются метаболиз-

му в печени с образованием активных веществ – афлатоксина М1 и эпоксида [12, 13, 14].

Афлатоксины подобны по химической структуре органическим соединениям – замещенным кумаринам. Установлено, что это термостойкие вещества с температурой плавления 268-269 °С, чувствительные к действию окислителей [15]. Идентифицировано четыре основных вида афлатоксинов (В1, В2, G1 и G2), однако в целом группа этих веществ охватывает по крайней мере 16 соединений, которые отличаются некоторыми свойствами и уровнем токсичности [16]. В клетках гриба *A. flavus* синтезируются афлатоксины В1 и В2, гриб *A. parasiticus* синтезирует еще и афлатоксины G1 и G2.

Афлатоксины хорошо растворяются в органических растворителях (ацетоне, хлороформе, дихлорметане, диметилсульфоксиде, этаноле, изопропаноле), но не растворимы в эфире. В воде их растворимость составляет 15 мг/л. В чистом виде довольно устойчивы к нагреванию, однако легко разрушаются под действием света [17]. В бензоле и хлороформе афлатоксины сохраняются в темноте несколько лет без изменений токсического эффекта.

Афлатоксины действуют практически на все компоненты клетки – нарушают проницаемость плазматических мембран, в ядре связываются с ДНК и ингибируют ее репликацию, а также ингибируют активность РНК-полимеразы – фермента, который осуществляет синтез матричной РНК, и тем самым подавляют процесс транскрипции [18]. В митохондриях афлатоксины увеличивают проницаемость мембран, блокируют синтез митохондриальных ДНК и белка, угнетают транспорт электронов, вызывая тем самым энергетический голод клетки [19]. В эндоплазматическом ретикулуме под влиянием афлатоксинов наблюдаются патологические изменения: угнетение синтеза белка, нарушение регуляции синтеза триглицеридов, фосфолипидов и холестерина. Афлатоксины имеют прямое действие на лизосомы, что приводит к повреждению их мембран и высвобождению активных гидролитических ферментов с расщеплением ком-

понентов клеток. Все перечисленные нарушения приводят к, так называемому, метаболическому хаосу и гибели клетки [20].

Метаболизм афлатоксинов в организме является довольно сложным процессом. В печени афлатоксин В1 и другие токсины этой группы необратимо связываются с молекулами белков и ДНК, образуя аддукт (например, афлатоксин В 1-лизин в молекуле альбумина) [21]. Разрушение белков и азотистых оснований ДНК в гепатоцитах приводит к токсичному действию на печень. В гепатоцитах афлатоксин В1 превращается в еще более токсичные и канцерогенные метаболиты с участием цитохром-р450-монооксигеназы. Эпоксидная форма афлатоксина связывается с остатками гуанина в молекулах ДНК с образованием гуанин-N7-аддуктов, которые индуцируют мутации. Считается, что одна из мутаций (G→T трансверсии) в 249-м кодоне гена белка р53 инициирует образование гепатокарциномы [22].

При поступлении в организм большой дозы афлатоксинов наблюдается отравление – афлатоксикоз [23, 24]. Он сопровождается повышением температуры тела, желтухой, отеком конечностей, болью, рвотой, нарушением пищеварения, увеличением печени. Крайними проявлениями может быть некроз печени и желчевыводящих путей.

Для хронического афлатоксикоза характерна гепатоканцерогенность [25, 26]. Это доказано в опытах на крысах, у которых наблюдались тяжелые поражения печени и почек [27, 28, 29, 30].

Афлатоксины также отрицательно влияют на органы иммунной системы, в частности тимус и селезенку. При сильном токсикозе возможно нарушение их функций [31].

Попаст в организм человека афлатоксины могут преимущественно с пищевыми продуктами [32, 33]. Чаще всего источником их поступления является кукуруза [34], просо, рис, пшеница, ячмень, орехи – бразильские, валахские, миндаль, фисташки, фундук, арахис, кешью, специи (разные виды перца, мускатный орех), какао бобы и зерна кофе, некоторые овощи и фрукты, а также се-

мена хлопчатника и других масляных растений, также афлатоксины могут сохраняться в молоке, мясе, яйцах и детском питании [35, 36, 37].

На данное время прямые доказательства канцерогенного влияния афлатоксинов на организм человека малочисленны и не систематизированы преимущественно из-за сложности выявления и учета их содержания, однако этот вопрос заслуживает большого внимания [38, 39, 40].

Поэтому изучение вопросов, связанных с распространением, действием и отравлениями афлатоксинами, а также афлатоксикозов является крайне важным. Не менее важна и разработка методов выявления и идентификации афлатоксинов в продуктах питания с целью предупреждения отравления людей и животных.

Литература

1. Oancea S., Stoia M. Mycotoxins: a review of toxicology, analytical methods and health risks // Acta Universitatis Cibiniensis Series E: Food technology. – 2008. – Vol. XII, №1. – P. 19-36.
2. Cervin C., Asam S., Knopp D. et al. Use of Isotope-Labeled Aflatoxins for LC-MS/MS Stable Isotope Dilution Analysis of Foods // J. Agric. Food Chem. – 2008. – Vol. 56 (6). – P.1873–1879.
3. Hossain S.A., Haque N., Kumar M. et al. Mycotoxin residues in poultry product: their effect on human health and control // Wayamba Journal of Animal Science. – 2011. – Vol. 3. – P. 92-96.
4. Жернов Ю.В. Инновационная методика диагностики патогенных афлатоксинпродуцирующих грибов рода *Aspergillus* // Материалы IV Всероссийского съезда Паразитологического общества РАН. – Санкт-Петербург, 2008. – Т.1. – С. 246-249.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные онкологические заболевания // Санитарный врач. – 2011. – №1. – С. 28-38.

6. John L. Richard Discovery of aflatoxins and significant historical features // *Toxin Reviews*. – 2008. – Vol. 27, № 3-4. – P. 171-201.
7. P.C. Turner, A. Sylla, M.S. Diallo et al. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2008. – Vol. 17, Is. 4. – P. S441–S448.
8. Liu Y., Wu F. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment // *Environmental Health Perspectives*. – Vol. 118. – № 6. – P. 818-824.
9. Kitya D., Bbosa G.S., Mulogo E. Aflatoxin levels in common foods of South Western Uganda: a risk factor to hepatocellular carcinoma // *European Journal of Cancer Care*. – 2010. – Vol. 19. – P. 516–521.
10. Gursoy-Yuzugullu O., Yuzugullu H., Yilmaz M., Ozturk M. Aflatoxin genotoxicity is associated with a defective DNA damage response by bypassing p53 activation // *Liver International*. – 2011. – Vol. 1. – P. 561-571.
11. Colón A.V. Effect of Aflatoxin B1 from *Aspergillus flavus* on MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells // *Young Scientists Journal*. – 2009. – Is. 7. – P. 3-7.
12. Rawal S., Kim J.E., Coulombe R.Jr. Aflatoxin B1 in poultry: Toxicology, metabolism and prevention // *Research in Veterinary Science*. – 2010. – Vol. 89, Is. 3. – P. 325–331.
13. Partanen H.A., El-Nezami H.S., Leppänen J.M. et al. Aflatoxin B1 Transfer and Metabolism in Human Placenta // *Toxicological Sciences*. – 2010. – Vol. 113, Is. 1. – P. 216-225.
14. Prandini A., G. Tansini G., Sigolo S. et al. On the occurrence of aflatoxin M1 in milk and dairy products // *Food and Chemical Toxicology*. – 2009. – Vol. 47, Is. 5. – P. 984–991.

15. Урусов А. Е., Жердев А. В., Дзантиев Б. Б. Иммунохимические методы анализа микотоксинов (обзор) // *Прикладная биохимия и микробиология*. – 2010. – Т. 46, № 3. – С. 276-290.
16. Reed C.A., Mayhew C.N., McClendon A.C. et al. RB has a critical role in mediating the in vivo checkpoint response, mitigating secondary DNA damage and suppressing liver tumorigenesis initiated by aflatoxin B1 // *Oncogene*. – 2009. – Vol. 28. – P. 4434–4443.
17. Xiaohu Luo, Ren Wang, Li Wang, Yong Wang, Zhengxing Chen Structure elucidation and toxicity analyses of the degradation products of aflatoxin B1 by aqueous ozone // *Food Control*. – 2012. – Vol. 31, Is. 2. – P. 331–336.
18. Ayed-Boussema I., Pascussi J.-M., Maurel P. et al. Effect of Aflatoxin B1 on Nuclear Receptors PXR, CAR, and AhR and Their Target Cytochromes P450 mRNA Expression in Primary Cultures of Human Hepatocytes // *International Journal of Toxicology*. – 2012. – Vol. 31(1). – P. 86-93.
19. Golli-Bennour E.E., Kouidhi B., Bouslimi A. et al. Cytotoxicity and genotoxicity induced by aflatoxin B1, ochratoxin A, and their combination in cultured Vero cells // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2010. – Vol. 24, Is. 1. – P. 42–50.
20. Alpsy L., Yalvac M. E. Key roles of vitamins A, C, and E in aflatoxin B1-induced oxidative stress // *Vitamins and the immune system*. – 2011. – P. 287-305.
21. Leslie L. Woo, Patricia A. Egner, Crystal L. Belanger et al. Aflatoxin B1-DNA Adduct Formation and Mutagenicity in Livers of Neonatal Male and Female B6C3F1 Mice // *Toxicol. Sci*. – 2011. – Vol. 122 (1). – P. 38-44.
22. Ellis E.M. Protection against Aflatoxin B1 in Rat – A New Look at the Link between Toxicity, Carcinogenicity and Metabolism // *Toxicol. Sci*. – 2009. – Vol. 109(1). – P. 1–3.

23. Mohamed E. Zain Impact of mycotoxins on humans and animals // *Journal of Saudi Chemical Society*. – 2011. – Vol. 15, Is. 2. – P. 129–144.
24. Johnson N.M., Afriyie-Gyawu E., Huebner H. et al. PAH exposure in a Ghanaian population at high risk for aflatoxicosis // *Science of The Total Environment*. – 2009. – Vol. 407, Is. 6. – P. 1886–1891.
25. Tchana A.N., Moundipa P.F., Tchouanguép F.M. Aflatoxin Contamination in Food and Body Fluids in Relation to Malnutrition and Cancer Status in Cameroon // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2010. – Vol. 7. – P. 178–188.
26. Zhang Y.-J. Interactions of chemical carcinogens and genetic variation in hepatocellular carcinoma // *World J Hepatol*. – 2010. – Vol. 2(3). – P. 94–102.
27. Abdel-Aziem S.H., Hassan A.M., Abdel-Wahhab M.A. Dietary supplementation with whey protein and ginseng extract counteracts oxidative stress and DNA damage in rats fed an aflatoxin-contaminated diet // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. – 2011. – Vol. 723, Is. 1. – P. 65–71.
28. Thalita B. Gagini, Robson E. Silva, Isabela S. Castro et al. // Oral administration of piperine for the control of aflatoxin intoxication in rats. – *Brazilian Journal of Microbiology*. – 2010. – Vol. 41. – P. 345–348.
29. Devendran G., Balasubramanian U. Biochemical and histopathological analysis of aflatoxin induced toxicity in liver and kidney of rat // *Asian Journal of Plant Science and Research*. – 2011. – Vol. 1 (4). – P. 61–69.
30. Wu F. Human Health Implications of GMOs: A Focus on Bt Maize and Mycotoxin Reduction // *Jrc Scientific And Policy Reports*. – 2012. – P. 115–117.
31. Abbès S., Ben Salah-Abbès J., Abdel-Wahhab M.F., Ouslati R. Immunotoxicological and biochemical effects of Aflatoxins in rats prevented by Tunisian Montmorillonite with reference to HSCAS // *Immunopharmacol. and Immunotoxicol.* – 2010. – Vol. 32, № 3. – P. 514–522.

32. Shephard G.S. Risk assessment of aflatoxins in food in Africa // *Food Additives and Contaminants*. – 2008. – Vol. 25, № 10. – P. 1246–1256.
33. Lee H.M., Hwang J.H., Ryuem T.K. et al. Risk Assessment of Aflatoxin B1 from Food Consumption in the Korean General Population // *Human and Ecological Risk Assessment*. – 2009. – Vol. 15. – P. 1273–1285.
34. Castells M., Marin S., Sanchis V., Ramos A.J. Distribution of fumonisins and aflatoxins in corn fractions during industrial cornflake processing // *International Journal of Food Microbiology*. – 2008. – Vol. 123, Is. 1–2. – P. 81–87.
35. Banu N., Muthumary J. Taxol as chemical detoxificant of aflatoxin produced by *aspergillus flavus* isolated from sunflower seed // *Health*. – 2010. – Vol. 2, № 7. – P. 789–795.
36. Erami M., Saffari M., Pourbakhsh S.A., Hashemi S.J. Detecting the participating genes in aflatoxin production in suspected eggs for their primary screening // *Arak Medical University Journal*. – 2011. – Vol. 14(55). – P. 1–9.
37. Hernandez-Martinez R., Navarro-Blasco I. Aflatoxin levels and exposure assessment of Spanish infant cereals // *Food Additives and Contaminants: Part B*. – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 275–288.
38. Khlangwiset P., Shephard G.S., Wu F. Aflatoxins and growth impairment: A review // *Critical Reviews in Toxicology*. – 2011. – Vol. 41, № 9. – P. 740–755.
39. Thomas W. Kensler, Bill D. Roebuck, Gerald N. Wogan, John D. Groopman Aflatoxin: A 50-Year Odyssey of Mechanistic and Translational Toxicology // *Toxicological Sciences*. – 2011. – Vol. 120, Is. 1. – P. S28–S48.
40. Charlton N.P., Holstege C.P. The Myco-Agents of Bioterrorism // *Mycotoxins in Food, Feed and Bioweapons*. – 2010. – P. 353–365.