



АЛЬТЕРНАРИАТОКСИНЫ КАК ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ДИСБАЛАНСА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ (НА ПРИМЕРЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ *IN VIVO*)

Э.Н. Трушина¹, Н.А. Ригер¹, О.К. Мустафина¹, А.Н. Тимонин¹,
И.В. Аксенов¹, В.А. Тутельян^{1,2,3}

¹Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Российская Федерация, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Возможная контаминация альтерналиатоксинами пищевой продукции определяет необходимость проведения исследований иммуотропного воздействия токсичных метаболитов для уточнения дозозависимых эффектов их воздействия.

*Осуществлена оценка влияния тенуазоновой кислоты (TeA) и экстракта альтерналиатоксинов как факторов риска нарушений клеточного иммунитета и дисбаланса цитокинового профиля у крыс в эксперименте *in vivo*.*

*Эксперимент проводили на трех группах самцов линии Wistar со средней массой тела 238 г. Животные получали сбалансированный полусинтетический корм и очищенную воду (*ad libitum*). Крысам контрольной группы (1-я группа) однократно внутривенно вводили 10%-ный водный раствор этилового спирта (растворитель) в количестве 3 мл/кг массы тела (м.т.); 2-й группы – раствор чистого препарата TeA в дозе 30 мг/кг м.т.; 3-й группы – раствор экстракта среды культивирования гриба-продуцента *Alternaria alternata*, содержащего смесь альтерналиатоксинов: TeA (в дозе 30 мг/кг м.т.), альтерналиола (АОН) (0,276 мг/кг м.т.) и его метилового эфира (АМЕ) (0,902 мг/кг м.т.), тентоксина (TEN) (0,018 мг/кг м.т.). Вводимые крысам 2-й и 3-й групп растворы содержали адекватное контрольной группе количество этилового спирта. Через 24 ч после введения растворов крыс выводили из эксперимента декапитацией с забором образцов крови. Гематологический профиль определяли на гематологическом анализаторе Coulter ACT TM 5 diff OV. Экспрессию рецепторов CD45R, CD3, CD4, CD8a, CD161 на лимфоцитах периферической крови крыс определяли методом прямого иммунофлуоресцентного окрашивания клеток цельной крови с использованием панели моноклональных антител на проточном цитофлуориметре FC-500. Содержание цитокинов: IFN- γ (интерферон- γ), IL-1 β (интерлейкин-1 β), IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), MIP-1 α (макрофагальный воспалительный белок-1 α) и TNF- α (фактор некроза опухоли альфа) в плазме крови определяли методом мультиплексного иммуноанализа на анализаторе Luminesx 200.*

*Результаты исследования свидетельствуют о провоспалительном эффекте внутривенного введения крысам TeA как в виде монокомпонента, так и в составе экстракта среды культивирования *Alternaria alternata*. Используемые в работе альтерналиатоксины способны индуцировать системные воспалительные реакции, идентифицированные по возрастанию содержания В-лимфоцитов, ответственных за гуморальный иммунитет, и увеличению уровней в плазме крови провоспалительных, апоптогенных цитокинов: TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-2, IL-5, IL-17A и хемокинов MIP-1 α и MCP-1. Введение TeA приводит к снижению уровней противовоспалительных IL-5 и IL-10, что может быть следствием снижения активности Treg (T-регуляторных) лимфоцитов, подтвержденного уменьшением величины соотношения IL-10/IL-17A.*

Ключевые слова: микотоксины, альтерналиатоксины, тенуазоновая кислота, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, лимфоциты, цитокины, воспаление.

© Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., Аксенов И.В., Тутельян В.А., 2025

Трушина Элеонора Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии (e-mail: trushina@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-45, 8 (905) 729-12-01; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0035-3629>).

Ригер Николай Александрович – доктор медицинских наук, профессор, главный специалист лаборатории иммунологии (e-mail: rieger_63@mail.ru; тел.: 8 (495) 698-53-68; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7149-2485>).

Мустафина Оксана Константиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии (e-mail: mustafina@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-45; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7231-9377>).

Тимонин Андрей Николаевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии (e-mail: andrey8407@mail.ru; тел.: 8 (495) 698-53-20; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6087-6918>).

Аксенов Илья Владимирович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории энзимологии питания (e-mail: ilyaaksenoff@yandex.ru; тел.: 8 (495) 698-53-65; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4567-9347>).

Тутельян Виктор Александрович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель; заведующий кафедрой гигиены питания и токсикологии; профессор кафедры экологии и безопасности пищи (e-mail: tutelyan@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-46; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4164-8992>).

Микотоксины, продуцируемые плесневыми грибами рода *Alternaria*, являются пищевыми и кормовыми контаминантами [1]. К альтернариатоксинам, наиболее часто обнаруживаемым в пищевых продуктах и оказывающим негативное воздействие на здоровье человека, относятся: альтернариол, его метиловый эфир, тенуазоновая кислота и тентоксин (АОН, АМЕ, ТеА и ТЕН соответственно). Их обнаруживают в зерновых продуктах, растительных маслах, томатах, перце, винах, фруктовых соках, продуктах детского питания и кормах [2–4]. В обзоре [4] приводятся результаты исследований содержания альтернариатоксинов в продовольственном сырье и продуктах его переработки, свидетельствующие о широком распространении альтернариатоксинов. Так, частота обнаружения ТеА в пшенице составляет 57–100 %, рисе – до 83 %, подсолнечнике – 51–100 %, растительном масле – 21 %, томатах – до 100 %, яблоках – до 20 %, кураге – 38–100 %. Категорией населения с наибольшей среднесуточной нагрузкой альтернариатоксинами являются дети первых трех лет жизни: АОН ≤ 271 нг/кг массы тела (м.т.); АМЕ ≤ 97 нг/кг м.т.; ТЕН ≤ 54 нг/кг м.т.; ТеА ≤ 3603 нг/кг м.т. Основной вклад в поступление альтернариатоксинов в детское питание вносят продукты переработки фруктов и томатов, ягоды, зерновые продукты и растительные масла. Широкое распространение и наличие доказательств токсического действия альтернариатоксинов *in vitro* и *in vivo* характеризуют их как значимый фактор риска для здоровья населения.

Микотоксины попадают в организм с пищей, при вдыхании или контакте с кожными покровами и слизистыми оболочками. Клинические эффекты альтернариатоксинов варьируются от поражения органов и систем легкой степени до летального исхода при острой интоксикации, идентифицированной у домашних и лабораторных животных [5]. В исследованиях *in vitro* продемонстрирован высокий цитотоксический, генотоксический и мутагенный потенциал альтернариатоксинов [6–8]. ТеА является вторичным метаболитом грибов рода *Alternaria*, обладающим наиболее выраженной острой токсичностью, она внесена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в Реестр токсичных химических веществ¹ [9]. В 2022 г. Европейская комиссия опубликовала рекомендацию, согласно которой предлагается контролировать наличие токсинов *Alternaria* в пи-

щевых продуктах, уделяя особое внимание АОН, АМЕ и ТеА². На основании оценки токсического воздействия альтернариатоксинов, проведенной Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов (EFSA), выделено четыре альтернариатоксина: АОН, АМЕ, ТеА и ТЕН, для которых на основании химической структуры был установлен порог токсического воздействия для человека: АОН и АМЕ – 2,5 нг/кг м.т., ТеА и ТЕН – 1500 нг/кг м.т. [10].

Механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, барьерные функции организма, осуществляемые кожей, дыхательной и пищеварительной системами, печенью и почками, могут быть нарушены альтернариатоксинами и иметь решающее значение для развития или обострения имеющихся заболеваний. В последние годы появились данные, свидетельствующие о негативных последствиях воздействия микотоксинов у пациентов с уже существующей дисрегуляцией иммунной системы, включая аллергические и хронические воспалительные заболевания, аутоиммунные расстройства [11, 12]. Информация об иммуномодулирующих эффектах альтернариатоксинов немногочисленна и носит противоречивый характер. Поскольку альтернариатоксины представляют собой значимый фактор риска для здоровья населения, необходимо проведение дополнительных исследований иммунотропного воздействия токсичных метаболитов грибов *Alternaria*, а также уточнение дозозависимых эффектов их воздействия с целью минимизации неблагоприятного влияния на здоровье человека и разработки гигиенических регламентов их содержания в пищевых продуктах.

Цель исследования – оценка влияния тенуазоновой кислоты (ТеА) и экстракта альтернариатоксинов как факторов риска нарушений клеточного иммунитета и дисбаланса цитокинового профиля у крыс в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы. Исследование проводили на 30 крысах-самцах линии *Wistar*, которые были получены в возрасте четырех недель из питомника «Столбовая» (филиал ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА»). Исследование после одобрения этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» осуществлялось в соответствии с рекомендациями ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроли-

¹ Janardhanan K.K., Husain A. Studies on isolation, purification and identification of tenuazonic acid, a phytotoxin produced by *Alternaria alternata* (Fr.) Keissler causing leaf blight of *Datura innoxia* Mill // *Mycopathologia*. – 1983. – Vol. 83. – P. 135–140. DOI: 10.1007/BF00437019

² European Commission Recommendation (EU) 2022/553 of 5 April 2022 on monitoring the presence of *Alternaria* toxins in food [Электронный ресурс] // Official Journal of the European Union. – 2022. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reco/2022/553/oj/eng> (дата обращения: 23.04.2025).

ками»³. В течение всего эксперимента животных размещали отдельно (по одной особи) в пластиковые клетки с подложкой из древесных стружек, содержали в условиях искусственного освещения (равная продолжительность дневного и ночного периода), обеспечивали сбалансированным полусинтетическим кормом (калорийность – 4 ккал/г сухой смеси; 15 г сухой смеси на крысу в сутки) и очищенной водой (*ad libitum*). После пяти недель содержания животные были рандомизированы по массе тела (средняя масса тела – 238 г) на три группы: крысам 1-й группы (контроль) однократно внутривенно вводили 10%-ный водный раствор этилового спирта (растворитель) в количестве 3 мл/кг м.т.; 2-й группы – спиртовой раствор препарата ТеА (кат. № CS-BX-00058, Clearsynth, Индия) в дозе 30 мг/кг м.т.; 3-й группы – спиртовой раствор экстракта среды культивирования (томатная паста; 24 °С; в течение двух недель) гриба-продуцента (*Alternaria alternata*), содержащего смесь альтернатоксинов: ТеА (в дозе 30 мг/кг м.т.), АОН (0,276 мг/кг м.т.), АМЕ (0,902 мг/кг м.т.), ТЕН (0,018 мг/кг м.т.). Вводимые крысам 2-й и 3-й групп растворы содержали адекватное контрольной группе количество этилового спирта. Через 3 ч после введения растворов крысам давали корм, а через 24 ч выводили из эксперимента декапитацией с забором образцов крови в пробирки с натриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты («МиниМед», Россия). Отъем корма осуществляли за ночь перед введением растворов и отбором крови. Используемая в эксперименте дозировка ТеА (30 мг/кг м.т.) составляла 1/6 LD₅₀⁴ и была выбрана в соответствии с Методическими указаниями по установлению и обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей, биологических агентов в пищевой продукции по критериям риска для здоровья человека (Рекомендация Коллегии ЕЭК от 26.02.2020 № 4)⁵, а также работами других исследователей [13, 14].

Гематологические исследования проводили на гематологическом анализаторе Coulter ACT TM 5 diff OV (Beckman Coulter, США). В каждом образце цельной периферической крови определяли: количество эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (PTL), гемоглобин (HGB),

гематокрит (HCT), тромбоцит (PCT), средний объем эритроцита (MCV), тромбоцита (MPV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), лейкоцитарную формулу (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты).

Экспрессию рецепторов: CD3, CD4, CD8a, CD161, CD45R на лимфоцитах периферической крови крыс исследовали методом прямого иммунофлуоресцентного окрашивания клеток цельной крови с использованием панели моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями, на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США).

Определяли относительное содержание клеток: CD45R+ (В-лимфоциты), CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+CD4+ (Т-хелперы), CD3+CD8+ (Т-цитотоксические лимфоциты), CD161+ (NK-клетки) и CD3+CD161+ (NKT-клетки). Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) как соотношение процента лимфоцитов CD4+/CD8+.

Содержание цитокинов (пг/мл): IFN-γ (интерферон-γ), IL-1β (интерлейкин-1β), IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), MIP-1α (макрофагальный воспалительный белок-1α) и TNF-α (фактор некроза опухоли альфа) в плазме крови определяли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием базового набора Bio-Plex Pro™ Reagent Kit V (Bio-Rad Laboratories Inc., США) на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с программным обеспечением Luminex xPONENT Version 3.1. Индекс IL-10/IL-17A, отражающий баланс между Treg- и Th-17-лимфоцитами, вычисляли по отношению уровней IL-10 к IL-17A в плазме крови для каждой пробы.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с использованием программ SPSS 20.0 (SPSS, США) и Microsoft Excel (Microsoft, США). Для исследуемых зависимых переменных был проведен тест на нормальность с использованием критерия Шапиро – Уилка и тест на равенство дисперсий с использованием критерия Левена. В случае, если условия нормальности и гомоскедастичности выполнены, применяли параметрические методы исследования,

³ ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами: межгосударственный стандарт / принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 22 декабря 2014 г. № 73-П) [Электронный ресурс] // ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»: официальный сайт. – URL: https://www.academpharm.ru/images/upload/ru/1241/zamenyayuschij_GOST_33216-2014.pdf (дата обращения: 16.04.2025).

⁴ Smith E.R., Fredrickson T.N., Hadidian Z. Toxic effects of the sodium and the N,N'-dibenzylethylenediamine salts of tenuazonic acid (NSC-525816 and NSC-82260) // Cancer Chemother. Rep. – 1968. – Vol. 52, № 5. – P. 579–585.

⁵ О методических указаниях по установлению и обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей, биологических агентов в пищевой продукции по критериям риска для здоровья человека: Рекомендация Коллегии ЕЭК от 26.02.2020 № 4 [Электронный ресурс] // ЮИС Легалакт: законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации. – URL: <https://legalacts.ru/doc/rekomendatsiya-kolleгии-evrazijskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-26022020-n-4/> (дата обращения: 16.04.2025).

а в случае невыполнения условий применимости параметрических методов использовали их непараметрические аналоги. Модель эксперимента является однофакторной с тремя номинальными уровнями, соответствующими 1, 2-й и 3-й группам. При использовании методов параметрического исследования применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с тремя независимыми уровнями. В случае отклонения нуль-гипотезы был применен в качестве post-hoc-теста метод множественного сравнения средних с использованием критерия Тьюки. При непараметрическом анализе использовали аналог ANOVA – критерий Краскела – Уоллиса (H-критерий). Также вычисляли показатель размера эффекта (ϵ^2 для H-критерия и η^2 для ANOVA). Оценку эффекта интерпретировали по классификации: низкая (от 0 до 0,06), средняя (от 0,06 до 0,14) и высокая (0,14 и более). В качестве непараметрического метода множественного сравнения использовали критерий Данна с поправкой Бонферрони – Холма. Данные, анализируемые методами параметрического анализа, представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое зависимой переменной, а m – стандартная ошибка. В случае непараметрического анализа данные представлены в виде квантилей Q_1 , Me , Q_3 . Различия принимали за достоверные на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Оценка влияния TeA и смеси альтернатоксина на гема-

тологические показатели крыс. Результаты гематологических исследований, представленные в табл. 1, свидетельствуют об отсутствии статистически достоверной разницы исследованных гематологических показателей у крыс контрольной и опытных групп.

Оценка влияния TeA и смеси альтернатоксина на показатели клеточного иммунитета у крыс. В соответствии с данными, представленными в табл. 2, относительное содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови крыс контрольной и опытных групп не имеет статистически достоверных различий за исключением содержания В-лимфоцитов. Относительное содержание В-лимфоцитов в периферической крови крыс 3-й группы, которым внутривенно вводили раствор экстракта среды культивирования *Alternaria alternata*, содержащего смесь альтернатоксина, достоверно ($p < 0,05$) превышает данный показатель у крыс контрольной и 2-й групп (табл. 2).

Отмечена низкая информативность показателей клеточного иммунитета по вычисленным размерам эффекта за исключением относительного содержания В-лимфоцитов в периферической крови. Следовательно, данный показатель обладает не только достоверным статистическим откликом, но и представляет значимый целевой эффект исследования.

Таблица 1

Гематологические показатели, $M \pm m$

Показатель	Группа крыс		
	контроль, $n = 10$	TeA, $n = 10$	экстракт альтернатоксина, $n = 10$
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
RBC, $10^{12}/л$	$7,37 \pm 0,20$	$7,50 \pm 0,13$	$7,66 \pm 0,13$
HGB, %	$140,1 \pm 3,03$	$141,0 \pm 2,66$	$148,6 \pm 3,82$
HCT, %	$38,85 \pm 0,98$	$39,23 \pm 0,92$	$41,1 \pm 0,87$
MCV, $\mu\text{км}^3$	$53,0 \pm 0,52$	$52,3 \pm 0,73$	$53,6 \pm 0,43$
MCH, пг	$19,04 \pm 0,28$	$18,83 \pm 0,26$	$19,36 \pm 0,20$
MCHC, г/л	$359,20 \pm 3,18$	$360,11 \pm 3,08$	$360,60 \pm 2,71$
WBC, $10^9/л$	$9,42 \pm 0,74$	$7,58 \pm 0,72$	$8,83 \pm 1,04$
Ne, %	$6,93 \pm 0,55$	$7,39 \pm 0,92$	$7,96 \pm 0,50$
EO, %	$1,31 \pm 0,29$	$0,89 \pm 0,21$	$1,23 \pm 0,29$
Bas, %	$1,61 \pm 0,23$	$1,19 \pm 0,26$	$1,06 \pm 0,72$
Ly, %	$88,36 \pm 0,80$	$87,49 \pm 1,68$	$87,67 \pm 0,96$
MO, %	$2,24 \pm 0,24$	$3,04 \pm 0,49$	$2,08 \pm 0,27$
Ne, $10^9/л$	$0,62 \pm 0,04$	$0,54 \pm 0,056$	$0,69 \pm 0,08$
EO, $10^9/л$	$0,11 \pm 0,03$	$0,06 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,02$
Bas, $10^9/л$	$0,1 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,015$	$0,48 \pm 0,39$
Ly, $10^9/л$	$8,37 \pm 0,72$	$6,77 \pm 0,72$	$7,76 \pm 0,92$
MO, $10^9/л$	$0,22 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,04$
PTL, $10^9/л$	$531,30 \pm 43,72$	$478,11 \pm 30,71$	$470,00 \pm 39,62$
MPV, $\mu\text{км}^3$	$6,44 \pm 0,09$	$6,67 \pm 0,18$	$6,53 \pm 0,17$
PCT, %	$0,36 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,02$

Примечание: TeA – теназоновая кислота, RBC – количество эритроцитов, HGB – гемоглобин, HCT – гематокрит, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, WBC – количество лейкоцитов, Ne – нейтрофилы, EO – эозинофилы, Bas – базофилы, Ly – лимфоциты, MO – моноциты, PTL – количество тромбоцитов, MPV – средний объем тромбоцита, PCT – тромбокрит.

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета (% , $M \pm m$)

Показатель	Группа крыс		
	контроль, $n = 10$	TeA, $n = 10$	экстракт альтернариатоксинов, $n = 10$
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
CD45RA+(В-лимфоциты)	23,89 $\pm$ 2,70	27,33 $\pm$ 3,65	36,43 $\pm$ 1,76**
CD3+ (Т-лимфоциты)	58,31 $\pm$ 3,04	54,45 $\pm$ 4,74	55,54 $\pm$ 3,43
CD3+CD4+ (Т-хелперы)	52,38 $\pm$ 3,95	59,06 $\pm$ 3,48	60,64 $\pm$ 3,52
CD3+CD8+(Т-цитотоксические лимфоциты)	37,05 $\pm$ 3,78	34,71 $\pm$ 1,21	36,88 $\pm$ 2,38
CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс)	1,53 $\pm$ 0,22	1,72 $\pm$ 0,13	1,71 $\pm$ 0,17
CD161+ (NK-клетки)	4,28 $\pm$ 1,06	4,44 $\pm$ 0,91	3,83 $\pm$ 1,33
CD3+CD161a+ (NKT-клетки)	0,89 $\pm$ 0,28	0,74 $\pm$ 0,14	0,51 $\pm$ 0,08

Примечание: TeA – тенуазоновая кислота; статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя: * – 1-й группы; ** – 2-й группы.

Введение животным как чистого препарата TeA, так и экстракта альтернариатоксинов вызвало значимые изменения цитокинового профиля у крыс опытных групп по сравнению с контролем. У животных в опытных группах в плазме крови увеличались ($p < 0,05$) уровни: IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17A, MCP-1, MIP-1 α и TNF- α , наряду со снижением ($p < 0,05$) содержания IL-5 и IL-10 по сравнению с показателями крыс 1-й группы (рис. 1–2).

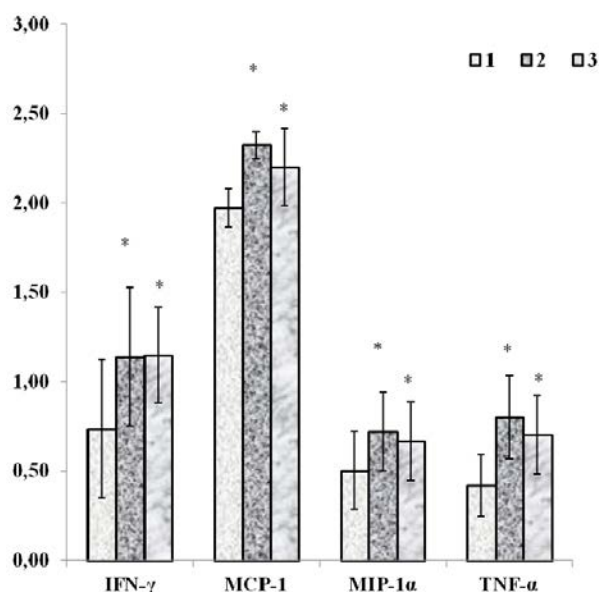


Рис. 1. Изменения уровней цитокинов IFN- γ , TNF- α и хемокинов MCP-1, MIP-1 α в плазме крови крыс после введения TeA и экстракта альтернариатоксинов (* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя 1-й группы. Обозначения: по оси Y уровни цитокинов и хемокинов в плазме крови, пг/мл: 1 – контрольная группа; 2 – TeA в дозе 30 мг/кг м.т. (2-я группа), 3 – TeA в дозе 30 мг/кг м.т с экстрактом альтернариатоксинов (3-я группа); по оси X: IFN- γ – интерферон гамма, TNF- α – фактор некроза опухоли альфа, MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, MIP-1 α – макрофагальный воспалительный белок-1 альфа)

Достоверных различий при сравнении цитокинового профиля между 2-й и 3-й опытными группами обнаружено не было. Однако при введении животным 3-й группы экстракта альтернариатоксинов содержание в плазме крови IL-2 и IL-17A было ниже (на уровне тенденции $p = 0,08$) ($5,23 \pm 0,54$ и $0,91 \pm 0,17$ пг/мл) по сравнению с эффектом чистого препарата TeA ($6,06 \pm 1,30$ и $1,02 \pm 0,09$ пг/мл соответственно). Следует отметить, что уровни этих цитокинов, несмотря на разные составы вводимых препаратов, были достоверно выше ($p < 0,05$) данных показателей у крыс 1-й группы (рис. 2). Общая оценка эффектов используемых альтернариатоксинов выявила наиболее значимое влияние TeA как в чистом виде, так и в составе экстракта на уровни следующих цитокинов: IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, MCP-1 и TNF- α (η^2 от 0,4 до 0,82), а также на изменение показателя IL-10/IL-17A ($\eta^2 = 0,79$). Соотношение

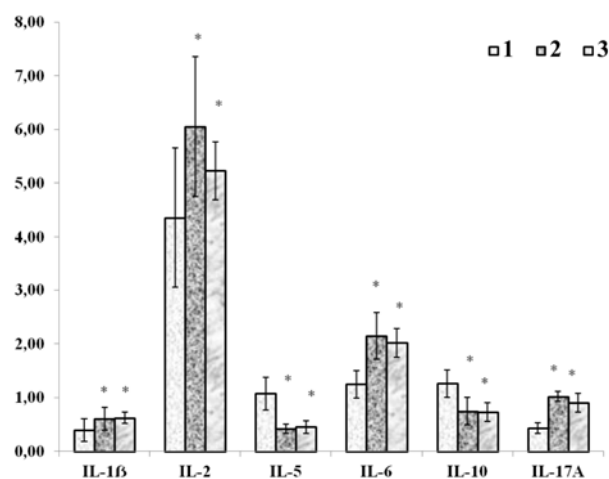


Рис. 2. Изменения уровней интерлейкинов в плазме крови крыс после введения TeA и экстракта альтернариатоксинов (* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя 1-й группы. Обозначения: по оси Y уровни интерлейкинов в плазме крови, пг/мл: 1 – контрольная группа; 2 – TeA в дозе 30 мг/кг м.т. (2-я группа), 3 – TeA в дозе 30 мг/кг м.т с экстрактом альтернариатоксинов (3-я группа); по оси X: IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-17A)

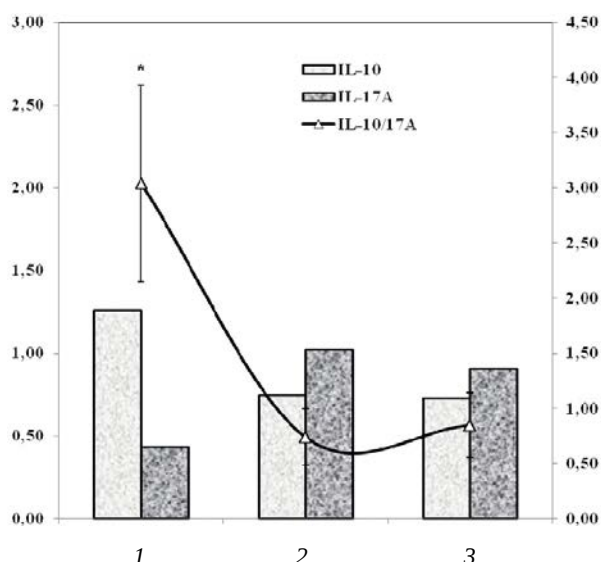


Рис. 3. Изменения соотношения IL-10/IL-17A под влиянием TeA и экстракта альтернариатоксинов (* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) в сравнении с опытными группами (2-й и 3-й) для кривой IL-10/IL-17A. Обозначения: по оси Y (справа) значения IL-10/IL-17A, слева – уровни интерлейкинов в плазме крови, пг/мл; по оси X: 1 – контрольная группа; 2 – TeA в дозе 30 мг/кг м.т. (2-я группа), 3 – TeA в дозе 30 мг/кг м.т. с экстрактом альтернариатоксинов (3-я группа))

уровней IL-10 к IL-17A, рассчитанное для животных контрольной группы ($3,04 \pm 0,891$), превышает данный показатель более чем в 3 раза ($p < 0,05$); показатель в опытных группах $0,74 \pm 0,26$ и $0,85 \pm 0,30$ соответственно, что отражено на рис. 3.

Таким образом, внутрижелудочное введение TeA как в виде монокомпонента, так и в смеси с другими альтернариатоксинами оказывает существенное влияние на продукцию цитокинов, участвующих в регуляции различных звеньев иммунитета.

Результаты немногочисленных иммунологических исследований влияния альтернариатоксинов противоречивы. Одни авторы указывают на иммуносупрессию, которую вызывают даже малые дозы микотоксинов, повышая восприимчивость организма к инфекционным заболеваниям [11, 15]. Атрофия лимфоидных органов, в частности селезенки, отмечена в публикациях по оценке иммуноотоксичности и генотоксичности АТХ-I, АОН или АМЕ у крыс Sprague Dawley [16–18]. Другими исследователями опубликованы данные, подтверждающие гипертрофию пейеровых бляшек тонкой кишки при введении экстракта культуры *Alternaria* крысам Sprague Dawley, что свидетельствует об активном иммунном ответе с формированием воспалительного процесса [14].

В результате нашего исследования установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение относительно содержания В-лимфоцитов в периферической крови крыс 3-й группы, которым вводили TeA в дозе 30 мг/кг м.т. в смеси альтернариатоксинов (табл. 2). В-лимфоциты являются основной клеточной популяцией, обеспечивающей гуморальный иммунный ответ организма. В-лимфоциты образуются в костном мозге, после выхода из которого транзиторные и зрелые наивные В-лимфоциты локализуются в селезенке и региональных лимфоузлах, формируя зародышевые центры. Пролиферация В-лимфоцитов и дифференцировка их в плазматические клетки обеспечивает синтез антител. В-клетки также принимают участие в клеточном иммунитете, выступая как антигенпрезентирующие клетки, и оказывают костимулирующее действие на Т-лимфоциты. Кроме того, В-лимфоциты продуцируют различные цитокины, координируя воспалительные процессы, и могут выступать как регуляторные клетки клеточного и гуморального звена иммунного ответа [19].

Обнаруженные изменения цитокинового профиля в опытных группах позволяют с высокой степенью вероятности предполагать токсическое влияние используемых альтернариатоксинов на иммунный статус крыс. Активация продукции и рост уровней в плазме крови животных цитокинов: IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17A, MCP-1, MIP-1 α и TNF- α свидетельствуют о запуске механизмов регуляции воспалительных процессов, индуцированных изучаемыми микотоксинами.

Установлено, что примерно 87 % TeA в неизменном виде выводится из организма преимущественно с мочой [14]. Однако низкая системная абсорбция не исключает токсикологических и провоспалительных эффектов, вызванных воздействием альтернариотоксина. Одними из выявленных механизмов токсического действия TeA являются индукция продукции активных форм кислорода и ингибирование синтеза белка в цитоплазме на рибосомах⁶ [20]. Установлено, что замедление процесса белкового синтеза опосредовано снижением активности орнитиндекарбоксилазы, что в конечном счете приводит к апоптозу, индуцированному повреждением ДНК [21]. Блокирование синтеза полиаминов за счет подавления активности орнитиндекарбоксилазы вызывает истощение пула полиаминов и снижение пролиферации Т-лимфоцитов [22]. Установлено, что Т-хелперы экспрессируют более высокий уровень орнитиндекарбоксилазы по сравнению с Treg-лимфоцитами и, что особенно важно, экспрессия ферментов, связанных с полиаминами, значительно усиливается в активированных Th17 (Т-хелперы 17) и подавляется при токсических воз-

⁶ Shigeura H.T., Gordon C.N. The biological activity of tenuazonic acid // Biochemistry. – 1963. – Vol. 2. – P. 1132–1137. DOI: 10.1021/bi00905a039

действиях в Трег-лимфоцитах [23, 24]. В соответствии с вышеизложенным токсический эффект ТеА в нашем исследовании характеризуется повышением уровней IL-17A, уменьшением содержания IL-5, IL-10, и, как следствие, достоверным снижением соотношения IL-10/IL-17A у крыс опытных групп. По этим же причинам в плазме крови крыс опытных групп отмечено возрастание уровней: IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17A, TNF- α и хемокинов MCP-1, MIP-1 α , регулирующих воспалительный ответ (см. рис. 1–3).

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о провоспалительном эффекте внутрижелудочного введения крысам ТеА как в виде монокомпонента, так и в составе экстракта среды культивирования *Alternaria alternata*. Используемые в работе альтернариатоксины способны индуцировать системные воспалительные реакции, идентифицированные по возрастанию содержания В-лимфоцитов, ответственных за гуморальный иммунитет, и увеличению уровней в плазме крови провоспалительных, апоптогенных цитокинов: IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α и хемокинов

MCP-1, MIP-1 α . Под влиянием ТеА достоверно уменьшается содержание противовоспалительных факторов IL-5 и IL-10 за счет вероятного снижения активности Трег-лимфоцитов, о чем свидетельствует уменьшение соотношения IL-10/IL-17A. Полученные результаты позволяют использовать иммунологические индикаторные показатели в качестве маркеров эффекта альтернариатоксинов для задач научного обоснования санитарно-гигиенических нормативов и оценки безопасности пищевых продуктов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания (тема № FGMF-2023-0006).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность лаборанту-исследователю лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» А.Д. Конову за помощь в получении экстракта альтернариатоксинов и работе с животными.

Список литературы

1. Токсигенные свойства микроскопических грибов / Н.Р. Ефимочкина, И.Б. Седова, С.А. Шевелева, В.А. Тутельян // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2019. – № 45. – С. 6–33. DOI: 10.17223/19988591/45/1
2. Emerging mycotoxins in infant and children foods: A review / S.V. M de Sá, C. Monteiro, J.O. Fernandes, E. Pinto, M.A. Faria, S.C. Cunha // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 2023. – Vol. 63, № 12. – P. 1707–1721. DOI: 10.1080/10408398.2021.1967282
3. A tiered approach of hazard-prioritization and risk-ranking for chemical hazards in food commodities: Application for selected mycotoxins / X. Ji, Y. Zhou, Y. Xiao, W. Lyu, W. Wang, K. Shao, H. Yang // Food Res. Int. – 2024. – Vol. 178. – P. 113946. DOI: 10.1016/j.foodres.2024.113946
4. 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
5. Singh K., Kumari A. Overview // In book: Mycotoxins and Mycotoxins. – Singapore: Springer, 2022. – P. 15–26. DOI: 10.1007/978-981-19-2370-8_2
6. Mycotoxins from Tomato Pathogenic *Alternaria alternata* and Their Combined Cytotoxic Effects on Human Cell Lines and Male Albino Rats / A.M. Ismail, E.S. Elshewy, S.M. El-Ganainy, D. Magistà, A.F. Hamouda, K.A. Alhudaib, W. Ebrahim, M.I. Almaghasla // J. Fungi (Basel). – 2023. – Vol. 9, № 3. – P. 282. DOI: 10.3390/jof9030282
7. 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, N. De Zutter, K. Audenaert, E. Meyer, S. Croubels // Front. Microbiol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1–12. DOI: 10.3389/fmicb.2022.849243
8. Hazard characterization of *Alternaria* toxins to identify data gaps and improve risk assessment for human health / H. Louro, A. Vettorazzi, A. López de Cerain, A. Spyropoulou, A. Solhaug, A. Straumfors, A.-C. Behr, B. Mertens [et al.] // Arch. Toxicol. – 2024. – Vol. 98, № 2. – P. 425–469. DOI: 10.1007/s00204-023-03636-8
9. Asam S., Rychlik M. Potential health hazards due to the occurrence of the mycotoxin tenuazonic acid in infant food // Eur. Food Res. Technol. – 2013. – Vol. 236. – P. 491–497. DOI: 10.1007/s00217-012-1901-x
10. Agriopoulou S., Stamatelopoulou E., Varzakas T. Advances in occurrence, importance, and mycotoxin control strategies: prevention and detoxification in foods // Foods. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 137. DOI: 10.3390/foods9020137
11. Kraft S., Buchenauer L., Polte T. Mold, Mycotoxins and a Dysregulated Immune System: A Combination of Concern? // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, № 22. – P. 12269. DOI: 10.3390/ijms222212269
12. Beerweiler C.C., Masanetz R.K., Schaub B. Asthma and allergic diseases: Cross talk of immune system and environmental factors // Eur. J. Immunol. – 2023. – Vol. 53, № 6. – P. e2249981. DOI: 10.1002/eji.202249981
13. Analysis of toxic effects of *Alternaria* toxins on esophagus of mice by light and electron microscopy / H. Yekeler, K. Bitmiş, N. Özçelik, M.Z. Doymaz, M. Calta // Toxicol. Pathol. – 2001. – Vol. 29, № 4. – P. 492–497. DOI: 10.1080/01926230152499980
14. Bioavailability, metabolism, and excretion of a complex *Alternaria* culture extract versus altertoxin II: a comparative study in rats / H. Puntcher, G. Aichinger, S. Grabher, E. Attakpah, F. Krüger, K. Tillmann, T. Motschnig, J. Hohenbichler [et al.] // Arch. Toxicol. – 2019. – Vol. 93, № 11. – P. 3153–3167. DOI: 10.1007/s00204-019-02575-7
15. Discovery of the *Alternaria* mycotoxins alterperyleneol and altertoxin I as novel immunosuppressive and antiestrogenic compounds in vitro / F. Crudo, V. Partsch, D. Braga, R. Blažević, J.M. Rollinger, E. Varga, D. Marko // Arch. Toxicol. – 2025. – Vol. 99, № 1. – P. 407–421. DOI: 10.1007/s00204-024-03877-1

16. General toxicity and genotoxicity of altertoxin I: A novel 28-day multiendpoint assessment in male Sprague-Dawley rats / X. Zhu, Y. Chen, X. Tang, D. Wang, Y. Miao, J. Zhang, R. Li, L. Zhang, J. Chen // J. Appl. Toxicol. – 2022. – Vol. 42, № 8. – P. 1310–1322. DOI: 10.1002/JAT.4297
17. General toxicity and genotoxicity of alternariol: a novel 28-day multi-endpoint assessment in male Sprague-Dawley rats / Y. Miao, D. Wang, Y. Chen, X. Zhu, X. Tang, J. Zhang, L. Zhang, J. Chen // Mycotoxin Res. – 2022. – Vol. 38, № 4. – P. 231–241. DOI: 10.1007/s12550-022-00466-y
18. Alternariol monomethyl ether toxicity and genotoxicity in male Sprague-Dawley rats: 28-Day in vivo multi-endpoint assessment / X. Tang, Y. Chen, X. Zhu, Y. Miao, D. Wang, J. Zhang, R. Li, L. Zhang, J. Chen // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. – 2022. – Vol. 873. – P. 503435. DOI: 10.1016/J.MRGENTOX.2021.503435
19. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры / А.А. Лушова, Э.А. Жеремян, Е.А. Астахова, А.Б. Спиридонова, М.Г. Бязрова, А.В. Филатов // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 6. – С. 63–76. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-16009
20. Recent Advances in *Alternaria* Phytotoxins: A Review of Their Occurrence, Structure, Bioactivity, and Biosynthesis / H. Wang, Y. Guo, Z. Luo, L. Gao, R. Li, Y. Zhang, H.M. Kalaji, S. Qiang, S. Chen // J. Fungi (Basel). – 2022. – Vol. 8, № 2. – P. 168. DOI: 10.3390/jof8020168
21. The ornithine decarboxylase gene is essential for cell survival during early murine development / H. Penderville, N. Carpino, J.C. Marine, Y. Takahashi, M. Muller, J.A. Martial, J.L. Cleveland // Mol. Cell. Biol. – 2001. – Vol. 21, № 19. – P. 6549–6558. DOI: 10.1128/MCB.21.19.6549-6558.2001
22. De novo synthesis and salvage pathway coordinately regulate polyamine homeostasis and determine T cell proliferation and function / R. Wu, X. Chen, S. Kang, T. Wang, J.R. Gnanaprakasam, Y. Yao, L. Liu, G. Fan [et al.] // Sci. Adv. – 2020. – Vol. 6, № 51. – P. eabc4275. DOI: 10.1126/sciadv.abc4275
23. Polyamine metabolism is a central determinant of helper T cell lineage fidelity / D.J. Puleston, F. Baixauli, D.E. Sainin, J. Edwards-Hicks, M. Villa, A.M. Kabat, M.M. Kamiński, M. Stanckzak [et al.] // Cell. – 2021. – Vol. 184, № 16. – P. 4186–4202.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2021.06.007
24. Metabolic modeling of single Th17 cells reveals regulators of autoimmunity / A. Wagner, C. Wang, J. Fessler, D. DeTomaso, J. Avila-Pacheco, J. Kaminski, S. Zaghouani, E. Christian [et al.] // Cell. – 2021. – Vol. 184, № 16. – P. 4168–4185.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.045

Альтернариатоксины как факторы риска нарушений клеточного иммунитета и дисбаланса цитокинового профиля (на примере экспериментальной модели in vivo) / Э.Н. Трушина, Н.А. Ригер, О.К. Мустафина, А.Н. Тимонин, И.В. Аксенов, В.А. Тутельян // Анализ риска здоровью. – 2025. – № 3. – С. 104–113. DOI: 10.21668/health.risk/2025.3.11

UDC 613.2.099

DOI: 10.21668/health.risk/2025.3.11.eng



Research article

ALTERNARIA TOXINS AS RISK FACTORS FOR CELLULAR IMMUNITY DISORDERS AND CYTOKINE PROFILE IMBALANCE (BASED ON AN IN VIVO EXPERIMENTAL MODEL)

E.N. Trushina¹, N.A. Rieger¹, O.K. Mustafina¹, A.N. Timonin¹, I.V. Aksenov¹, V.A. Tutelyan^{1,2,3}

¹Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, 2/14 Ust'inskii proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, 119048, Russian Federation

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

Possible contamination of food products with Alternaria toxins determines the need to investigate immunotropic impacts of toxic metabolites to clarify the dose-dependent effects of their exposure.

The aim of the study was to evaluate the effect of tenuazonic acid (TeA) and Alternaria toxins extract as risk factors causing cellular immunity disorders and cytokine profile imbalance in rats in an in vivo experiment.

The experiment was conducted on three groups of male Wistar rats with an average body weight of 238 g. The animals received a balanced semi-synthetic feed and purified water (ad libitum). The rats of the control group (1st group) were administered a single intragastric injection of a 10 % aqueous solution of ethyl alcohol (solvent) in the amount of 3 ml/kg

body weight (b.w.); the 2nd group – a solution of the pure TeA at a dose of 30 mg/kg b.w.; the 3rd group – a solution of the extract of the cultivation medium of the producer fungus *Alternaria alternata*, containing a mixture of *Alternaria* toxins: TeA (at a dose of 30 mg/kg b.w.), alternariol (AOH) (0.276 mg/kg b.w.) and its methyl ester (AME) (0.902 mg/kg b.w.), tentoxin (TEN) (0.018 mg/kg b.w.). The solutions administered to rats in groups 2 and 3 contained an amount of ethyl alcohol adequate to that in the control group. Twenty-four hours after the solutions were administered the rats were removed from the experiment by decapitation with collection of blood samples. The hematological profile was determined on a Coulter ACT TM 5 diff OV hematological analyzer. Expression of CD45R, CD3, CD4, CD8a, CD161 receptors on rat peripheral blood lymphocytes was determined by direct immunofluorescence staining of whole blood cells using a panel of monoclonal antibodies on an FC-500 flow cytometer. The content of cytokines IFN- γ (interferon- γ), IL-1 β (interleukin 1 β), IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17A, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), MIP-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α) and TNF- α (tumor necrosis factor- α) in blood plasma was determined by multiplex immunoassay on a Luminex 200 analyzer.

The results of the study indicate a proinflammatory effect produced by intragastric administration of TeA to rats, both as a monocomponent and as part of the extract of the *Alternaria alternata* culture medium. The *Alternaria* toxins used in the study are capable of inducing systemic inflammatory reactions identified by an increase in the content of B-lymphocytes responsible for humoral immunity and an increase in the levels of proinflammatory, proapoptogenic cytokines in the blood plasma: TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-10, IL-2, IL-5, IL-17A and chemokines MIP-1 α and MCP-1. Introduction of TeA leads to a decrease in the levels of anti-inflammatory IL-5 and IL-10, which may be a consequence of a decrease in the activity of Treg (T-regulatory) lymphocytes confirmed by a decrease in the IL-10/IL-17A ratio.

Keywords: mycotoxins, *Alternaria* toxins, tenuazonic acid, cellular immunity, humoral immunity, lymphocytes, cytokines, inflammation.

References

1. Efimochkina N.R., Sedova I.B., Sheveleva S.A., Tutelyan V.A. Toxigenic properties of mycotoxin-producing fungi. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya*, 2019, no. 45, pp. 6–33. DOI: 10.17223/19988591/45/1 (in Russian).
2. M de Sá S.V., Monteiro C., Fernandes J.O., Pinto E., Faria M.A., Cunha S.C. Emerging mycotoxins in infant and children foods: A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2023, vol. 63, no. 12, pp. 1707–1721. DOI: 10.1080/10408398.2021.1967282
3. Ji X., Zhou Y., Xiao Y., Lyu W., Wang W., Shao K., Yang H. A tiered approach of hazard-prioritization and risk-ranking for chemical hazards in food commodities: Application for selected mycotoxins. *Food Res. Int.*, 2024, vol. 178, pp. 113946. DOI: 10.1016/j.foodres.2024.113946
4. Aksenov I.V., Sedova I.B., Chalyy Z.A., Tutelyan V.A. *Alternaria* toxins as a risk factor for population health. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 4, pp. 146–157. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.14.eng
5. Singh K., Kumari A. Overview. In book: *Mycotoxins and Mycotoxicoses*. Singapore, Springer Publ., 2022, pp. 15–26. DOI: 10.1007/978-981-19-2370-8_2
6. Ismail A.M., Elshewy E.S., El-Ganainy S.M., Magistà D., Hamouda A.F., Alhudaib K.A., Ebrahim W., Almaghasla M.I. Mycotoxins from Tomato Pathogenic *Alternaria alternata* and Their Combined Cytotoxic Effects on Human Cell Lines and Male Albino Rats. *J. Fungi (Basel)*, 2023, vol. 9, no. 3, pp. 282. DOI: 10.3390/jof9030282
7. Den Hollander D., Holvoet C., Demeyere K., De Zutter N., Audenaert K., Meyer E., Croubels S. Cytotoxic Effects of Alternariol, Alternariol Monomethyl-Ether, and Tenuazonic Acid and Their Relevant Combined Mixtures on Human Enterocytes and Hepatocytes. *Front. Microbiol.*, 2022, vol. 13, pp. 1–12. DOI: 10.3389/fmicb.2022.849243
8. Louro H., Vettorazzi A., López de Cerain A., Spyropoulou A., Solhaug A., Straumfors A., Behr A.-C., Mertens B. [et al.]. Hazard characterization of *Alternaria* toxins to identify data gaps and improve risk assessment for human health. *Arch. Toxicol.*, 2024, vol. 98, no. 2, pp. 425–469. DOI: 10.1007/s00204-023-03636-8
9. Asam S., Rychlik M. Potential health hazards due to the occurrence of the mycotoxin tenuazonic acid in infant food. *Eur. Food Res. Technol.*, 2013, vol. 236, pp. 491–497. DOI: 10.1007/s00217-012-1901-x
10. Agriopoulou S., Stamatiopoulou E., Varzakas T. Advances in occurrence, importance, and mycotoxin control strategies: prevention and detoxification in foods. *Foods*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 137. DOI: 10.3390/foods9020137

© Trushina E.N., Rieger N.A., Mustafina O.K., Timonin A.N., Aksenov I.V., Tutelyan V.A., 2025

Eleonora N. Trushina – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Immunology (e-mail: trushina@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-45; +7 (905) 729-12-01; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0035-3629>).

Nikolay A. Rieger – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Expert of the Laboratory of Immunology (e-mail: rieger_63@mail.ru; tel.: +7 (495) 698-53-68; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7149-2485>).

Oksana K. Mustafina – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Immunology (e-mail: mustafina@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-45; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7231-9377>).

Andrey N. Timonin – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Laboratory of Immunology (e-mail: andrey8407@mail.ru; tel.: +7 (495) 698-53-20; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6087-6918>).

Ilya V. Aksenov – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Nutrition Enzymology (e-mail: ilyaaksenoff@yandex.ru; tel.: +7 (495) 698-53-65; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4567-9347>).

Viktor A. Tutelyan – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Supervisor; Head of the Department of Nutrition Hygiene and Toxicology; Professor of the Department of Ecology and Food Safety (e-mail: tutelyan@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-46; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4164-8992>).

11. Kraft S., Buchenauer L., Polte T. Mold, Mycotoxins and a Dysregulated Immune System: A Combination of Concern? *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 22, pp. 12269. DOI: 10.3390/ijms222212269
12. Beerweiler C.C., Masanetz R.K., Schaub B. Asthma and allergic diseases: Cross talk of immune system and environmental factors. *Eur. J. Immunol.*, 2023, vol. 53, no. 6, pp. e2249981. DOI: 10.1002/eji.202249981
13. Yekeler H., Bitmiş K., Özçelik N., Doymaz M.Z., Caltı M. Analysis of toxic effects of *Alternaria* toxins on esophagus of mice by light and electron microscopy. *Toxicol. Pathol.*, 2001, vol. 29, no. 4, pp. 492–497. DOI: 10.1080/01926230152499980
14. Puntschner H., Aichinger G., Grabher S., Attakpah E., Krüger F., Tillmann K., Motschnig T., Hohenbichler J. [et al.]. Bioavailability, metabolism, and excretion of a complex *Alternaria* culture extract versus altertoxin II: a comparative study in rats. *Arch. Toxicol.*, 2019, vol. 93, no. 11, pp. 3153–3167. DOI: 10.1007/s00204-019-02575-7
15. Crudo F., Partsch V., Braga D., Blažević R., Rollinger J.M., Varga E., Marko D. Discovery of the *Alternaria* mycotoxins alterperyleneol and altertoxin I as novel immunosuppressive and antiestrogenic compounds in vitro. *Arch. Toxicol.*, 2025, vol. 99, no. 1, pp. 407–421. DOI: 10.1007/s00204-024-03877-1
16. Zhu X., Chen Y., Tang X., Wang D., Miao Y., Zhang J., Li R., Zhang L., Chen J. General toxicity and genotoxicity of altertoxin I: a novel 28-day multiendpoint assessment in male Sprague-Dawley rats. *J. Appl. Toxicol.*, 2022, vol. 42, no. 8, pp. 1310–1322. DOI: 10.1002/JAT.4297
17. Miao Y., Wang D., Chen Y., Zhu X., Tang X., Zhang J., Zhang L., Chen J. General toxicity and genotoxicity of alternariol: a novel 28-day multi-endpoint assessment in male Sprague-Dawley rats. *Mycotoxin Res.*, 2022, vol. 38, no. 4, pp. 231–241. DOI: 10.1007/s12550-022-00466-y
18. Tang X., Chen Y., Zhu X., Miao Y., Wang D., Zhang J., Li R., Zhang L., Chen J. Alternariol monomethyl ether toxicity and genotoxicity in male Sprague-Dawley rats: 28-Day *in vivo* multi-endpoint assessment. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 2022, vol. 873, pp. 503435. DOI: 10.1016/J.MRGENTOX.2021.503435
19. Lushova A.A., Zheremyan E.A., Astakhova E. A., Spiridonova A.B., Byazrova M.G., Filatov A.V. B-lymphocyte subsets: functions and molecular markers. *Immunologiya*, 2019, vol. 40, no. 6, pp. 63–76. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-16009 (in Russian).
20. Wang H., Guo Y., Luo Z., Gao L., Li R., Zhang Y., Kalaji H.M., Qiang S., Chen S. Recent Advances in *Alternaria* Phytotoxins: A Review of Their Occurrence, Structure, Bioactivity, and Biosynthesis. *J. Fungi (Basel)*, 2022, vol. 8, no. 2, pp. 168. DOI: 10.3390/jof8020168
21. Pendeville H., Carpino N., Marine J.C., Takahashi Y., Muller M., Martial J.A., Cleveland J.L. The ornithine decarboxylase gene is essential for cell survival during early murine development. *Mol. Cell. Biol.*, 2001, vol. 21, no. 19, pp. 6549–6558. DOI: 10.1128/MCB.21.19.6549-6558.2001
22. Wu R., Chen X., Kang S., Wang T., Gnanaprakasam J.R., Yao Y., Liu L., Fan G. [et al.]. De novo synthesis and salvage pathway coordinately regulate polyamine homeostasis and determine T cell proliferation and function. *Sci. Adv.*, 2020, vol. 6, no. 51, pp. eabc4275. DOI: 10.1126/sciadv.abc4275
23. Puleston D.J., Baixauli F., Sanin D.E., Edwards-Hicks J., Villa M., Kabat A.M., Kamiński M.M., Stanckzak M. [et al.]. Polyamine metabolism is a central determinant of helper T cell lineage fidelity. *Cell*, 2021, vol. 184, no. 16, pp. 4186–4202.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2021.06.007
24. Wagner A., Wang C., Fessler J., DeTomaso D., Avila-Pacheco J., Kaminski J., Zaghouani S., Christian E. [et al.]. Metabolic modeling of single Th17 cells reveals regulators of autoimmunity. *Cell*, 2021, vol. 184, no. 16, pp. 4168–4185.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.045

Trushina E.N., Rieger N.A., Mustafina O.K., Timonin A.N., Aksenov I.V., Tutelyan V.A. *Alternaria* toxins as risk factors for cellular immunity disorders and cytokine profile imbalance (based on an *in vivo* experimental model). *Health Risk Analysis*, 2025, no. 3, pp. 104–113. DOI: 10.21668/health.risk/2025.3.11.eng

Получена: 17.06.2025

Одобрена: 11.08.2025

Принята к публикации: 26.09.2025