

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Перевозников И.Е.^{1,2}, Роговская Н.Ю.¹, Малыгина Д.А.¹, Бельтюков П.П.¹, Бабаков В.Н.¹

Оценка роли цитохромов и лигандов арилгидрокарбонового рецептора в генотоксическом действии афлатоксина G₁

¹ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская обл., г. пос. Кузьмоловский, Российская Федерация;²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», 195251, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Афлатоксины — это высокотоксичные метаболиты грибов рода *Aspergillus*, обладающие канцерогенными и иммуносупрессивными свойствами. Их генотоксическое действие связано с образованием реакционноспособных эпоксидов, возникающих в процессе метаболической активации ферментами цитохрома CYP1A2 и CYP3A4. Существенную роль в регуляции метаболизма афлатоксинов, а также в модуляции клеточного ответа на их токсическое воздействие играет арилгидрокарбоновый рецептор (AhR).

В настоящем исследовании было проанализировано генотоксическое действие афлатоксина G₁ (AFG₁). Особое внимание уделено его взаимодействию с ферментами CYP450 и рецептором AhR, а также его влиянию на системы репарации ДНК и индукцию апоптоза в клетках гепатомы человека линии HeraRG.

Материал и методы. Для оценки токсичности AFG₁ использовали метод измерения электрического импеданса с помощью системы xCELLigence RTCA. Репаративную активность клеток оценивали с использованием мультиплексной технологии Luminex xMAP. Также исследовали влияние различных модификаторов активности AhR и ферментов CYP: агонистов AhR (FICZ, ITE), антагониста SN223191, а также ингибиторов CYP1A2 (α -нафтофлаван) и CYP3A4 (кетоконазол).

Результаты. Установлено, что лиганды AhR демонстрировали умеренно выраженный цитопротекторный эффект, способствуя повышению жизнеспособности клеток HeraRG при экспонировании AFG₁. В то же время ингибиторы ферментов CYP более эффективно снижали уровень активации белков, вовлечённых в репарацию ДНК.

Полученные данные позволяют предположить, что защитный эффект AhR-лигандов может быть обусловлен конкуренцией с AFG₁ за связывание с рецептором, а также последующей модуляцией сигнального каскада.

Ограничения исследования. Исследование выполнено на культуре клеток, для экстраполяции на организм требуется учитывать данные токсикодинамики и токсикокинетики.

Заключение. Результаты исследования подтверждают ключевую роль цитохромов P450 и арилгидрокарбонового рецептора в формировании генотоксического профиля AFG₁.

Ключевые слова: афлатоксин G₁; полиароматические углеводороды; арилгидрокарбоновый рецептор; цитохром; HeraRG; генотоксичность

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

Для цитирования: Перевозников И.Е., Роговская Н.Ю., Малыгина Д.А., Бельтюков П.П., Бабаков В.Н. Оценка роли цитохромов и лигандов арилгидрокарбонового рецептора в генотоксическом действии афлатоксина G₁. *Токсикологический вестник*. 2025; 33(5): 293–305. <https://elibrary.ru/hqjxdo> <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-5-293-305>

Для корреспонденции: Перевозников Илья Евгеньевич, e-mail: ilyaperevoznikov@gmail.com

Участие авторов: Перевозников И.Е. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Роговская Н.Ю., Малыгина Д.А. — сбор и обработка материала; Бельтюков П.П., Бабаков В.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила в редакцию: 21 августа 2025 / Принята в печать: 02 октября 2025 / Опубликована: 19 ноября 2025

Введение

Афлатоксины являются одной из основных групп микотоксинов и представляют собой поликетидные вторичные метаболиты, продуцируемые несколькими видами грибов, включая *Aspergillus (A.) flavus*, *A. nomius* и *A. Parasiticus* [1, 2]. Потребление продуктов питания, загрязнённых афлатоксинами, может вызывать многочисленные негативные последствия, включая подавление иммунитета, бесплодие, эндокринные нарушения, врождённые пороки развития [3, 4]. Сообщается, что от 4,6 до 28,2 % случаев заболевания гепатоцеллюлярной карциномой связаны с воздействием афлатоксинов [5].

Афлатоксины оказывают выраженное генотоксическое действие, связанное с их метаболической активацией в печени. В процессе биотрансформации под действием цитохромов P450 (преимущественно CYP1A2 и CYP3A4) из афлатоксинов образуются высокорекреационные эпоксидные метаболиты, в частности афлатоксин-экс-зо-8,9-эпоксид. Эти соединения ковалентно связываются с ДНК, индуцируя мутации, окислительный стресс, повреждение митохондрий, апоптоз и перекисное окисление липидов. Одновременно активируются тирозинкиназные сигнальные каскады, способствующие пролиферации и опухолевой трансформации клеток [6–8].

Экспрессия цитохрома CYP1A2 регулируется арилгидрокарбоновым рецептором (aryl hydrocarbon receptor, AhR) – лиганд-зависимым транскрипционным фактором, активируемым множеством ксенобиотиков, включая афлатоксины. Благодаря своей плоской конфигурации, афлатоксины способны взаимодействовать с AhR, связываясь с его PAS-доменом и инициируя транслокацию рецептора в ядро, где он активирует транскрипцию генов ферментов метаболизма ксенобиотиков [9]. Кроме индукции цитохромов, активация AhR сопровождается нарушением клеточного гомеостаза. В частности, она связана с накоплением ингибитора клеточного цикла p27^{Kip1} и модуляцией экспрессии ключевых белков ответа на повреждение ДНК, включая p53 [10–12].

Предположительно, ингибирование экспрессии указанных цитохромов и модуляция активности AhR должны приводить к снижению образования генотоксичных метаболитов и минимизировать повреждения ДНК. Степень влияния потенциальных протекторных соединений на генотоксическое действие афлатоксинов можно определить по содержанию активных форм белков системы репарации ДНК. К ним относятся: серин-треониновые протеинкиназы ATR, Chk1,

Chk2, гистон H2A.X, E3-убиквитин протеинлигаза Mdm2, опухолевый клеточный антиген p53 и ингибитор циклин-зависимой киназы 1 (p21) [8,13].

В представленном исследовании проанализированы генотоксические эффекты AFG₁. Он продуцируется грибом *A. parasiticus* и признан вторым по токсичности после афлатоксина B₁(AFB₁) [7]. Выбор AFG₁ обусловлен не только его распространённостью в пищевых продуктах [14], но и недостаточной изученностью механизмов его взаимодействия с AhR и P450, особенно в контексте их вклада в запуск программируемой клеточной гибели.

Цель исследования – оценка влияния ингибиторов цитохромов CYP3A4 и CYP1A2, агониста и антагониста арилгидрокарбонового рецептора на внутриклеточные маркеры генотоксического действия афлатоксина G₁ в клетках линии HepaRG.

Материал и методы

Используемые вещества. В исследовании использовали афлатоксин G₁ (Sigma, США), кетоконазол (ингибитор CYP3A4), α-нафтофлаван (ингибитор CYP1A2) (Sigma, США), метиловый эфир 2-(1H-индол-3-илкарбонил)-4-тиазолкарбок-ильной кислоты (ITE) (агонист AhR), 5,11-дигидроиндоло[3,2-b]карбазол-6-карбок-сальдегида (FICZ) (агонист AhR) (Tocris Bioscience, Великобритания), 2-метил-2H-пиразол-3-карбоновая кислота (CH223191) (антагонист AhR) (Sigma, США).

Культивирование клеток. Исследование проводили на клетках гепатомы человека линии HepaRG (HepaRG™ 5F Control Cells, Sigma-Aldrich, МТОХ1010, США). Клетки культивировали в полной ростовой среде, состоящей из среды Williams' E (Gibco, США) с добавлением 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота (HyClone, США), 5 мкг/мл инсулина (Gibco, США), 50 мкМ гидрокортизона гемисукцината (Sigma, США), 100 Ед/мл стрептомицина и 100 мкг/мл пенициллина (Gibco, США) при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ и 100 % относительной влажности.

Содержимое криобирки с клетками HepaRG быстро размораживали, инкубируя на водяной бане при 37 °С. Процедуру отмывки клеток от криоконсерванта проводили в полной питательной среде путем центрифугирования при 200 g (RCF) в течение 3 мин при комнатной температуре. Затем супернатант удаляли с помощью вакуумного аспиратора, осадок ресуспендировали и переносили в культуральный флакон. После достижения конfluence 70–80% клетки переносили в новые флаконы в

количестве $2 \cdot 10^6$ клеток на 5 мл среды. Для снятия клеток с культурального флакона использовали раствор Трипсина-Версена (Биолот, Россия). Количество клеток измеряли с помощью автоматического счётчика клеток Countess (Invitrogen, США). Визуальную оценку состояния клеток проводили с использованием инвертированного микроскопа Zeiss AxioVert (Zeiss, Германия). Все работы с клетками проводили в стерильных условиях в ламинарном шкафу II класса защиты (Faster, Италия).

Оценка маркеров генотоксичности. Для исследования генотоксичности афлатоксина G_1 клетки НераRG рассеивали на 24-луночные планшеты ($0,5 \cdot 10^6$ клеток на лунку), спустя 1 сут среду заменяли на среду с добавками, после чего инкубировали в течение 48 ч при 37°C в атмосфере 5% CO_2 . В среду добавляли 10 мкМ афлатоксина G_1 и следующие соединения: (1) 2 мкМ кетоконазола; (2) 0,5 мкМ α -нафтофлавона; (3) 10 нМ ITE; (4) 100 нМ CH223191. Параллельно культивировали клетки в контрольных условиях (без добавления указанных веществ). Клетки после инкубации лизировали с помощью буфера для лизиса клеток Cell Signaling Lysis Buffer (Millipore, США) с добавлением ингибитора протеаз cOmplete™ Roche (Sigma, США) и фермента бензоназы (Sigma, США). Концентрацию белка определяли методом Лоури. Маркеры генотоксического действия были проанализированы в клеточных лизатах с использованием иммунофлуоресцентной технологии Luminex xMAP и набора реактивов MILLIPLEXMAP 7-plex DNA Damage / Genotoxicity Magnetic Bead Kit (Millipore, США). Определяли изменения в содержании фосфорилированных белков Chk1 (Ser345), Chk2 (Thr68), H2A.X (Ser139), p53 (Ser15), а также белков ATR, MDM2, p21.

Оценка цитотоксичности. Определение интегральной цитотоксичности осуществляли с помощью клеточного анализатора xCELLigence RTCA (ACEA, США). $1 \cdot 10^4$ клеток НераRG вносили в лунку специализированного планшета и культивировали в полной среде Вильямса. На следующий день после посева добавляли в среду 10 мкМ афлатоксина G_1 и следующие соединения: (1) 2 мкМ кетоконазола; (2) 0,5 мкМ α -нафтофлавона; (3) 2 мкМ кетоконазола и 0,5 мкМ α -нафтофлавона; (4) 10 нМ ITE; (5) 100 нМ CH223191; (6) 1 нМ FICZ. Параллельно культивировали клетки в контрольных условиях. После этого проводили мониторинг клеточного индекса в течение 3 сут.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных интенсивности флуоресценции фосфорилированных форм белков систе-

мы репарации ДНК проводили в программе Bio-Plex Data Pro. Данные по цитотоксичности обрабатывали в программе RTCA SP. Статистическую значимость различий между группами определяли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Origin 2021 методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При воздействии афлатоксина G_1 на клетки НераRG в различных концентрациях наблюдали прямую зависимость темпов гибели клеток от концентрации токсина (рис. 1).

Далее мы рассчитали полулетальную концентрацию (LC50) для афлатоксина G_1 , которая составила 9,79 мкМ (рис. 2). В связи с этим в дальнейших экспериментах использовали концентрацию афлатоксина G_1 10 мкМ, что близко к полулетальной концентрации.

Афлатоксин G_1 замедлял рост культуры НераRG с началом гибели клеток через 50 ч после введения микотоксина, которые требуются на метаболическую активацию. Кетоконазол, α -нафтофлавон, CH223191, ITE, FICZ снижали гибель клеток в присутствии афлатоксина G_1 , при этом среди ингибиторов цитохромов кетоконазол оказал более заметный цитопротекторный эффект (рис. 3, а). Агонисты и антагонисты AhR (CH223191, ITE и FICZ) в целом демонстрировали повышенное протекторное действие по сравнению с ингибиторами цитохромов, но между собой различий не имели (рис. 3, б).

Афлатоксин G_1 статистически значимо увеличивал уровень фосфорилированных форм белков Chk1, Chk2, H2A.X, p53 в лизатах клеток НераRG через 48 ч по сравнению с контролем. Содержание активных форм p53, Chk1 статистически значимо уменьшалось спустя 48 ч после инкубации клеток с афлатоксином G_1 в комбинации с α -нафтофлавоном или с кетоконазолом (рис. 4, а, в). Уровень фосфорилированного по Ser¹³⁹ гистона H2A.X в лизатах клеток незначительно снижался на вторые сутки действия смесей AFG₁ с α -нафтофлавоном или кетоконазолом (рис. 4, б).

Воздействие на клетки AFG₁ в смеси с антагонистом арилгидрокарбонового рецептора CH223191 или с его агонистом ITE снижало уровень активной формы белка Chk1 через 48 ч (см. рис. 4, в). В то же время мы не выявили изменений в уровне фосфорилированных форм p53 и H2A.X (см. рис. 4, а, б). Содержание активной формы Chk2 не подверглось статистически

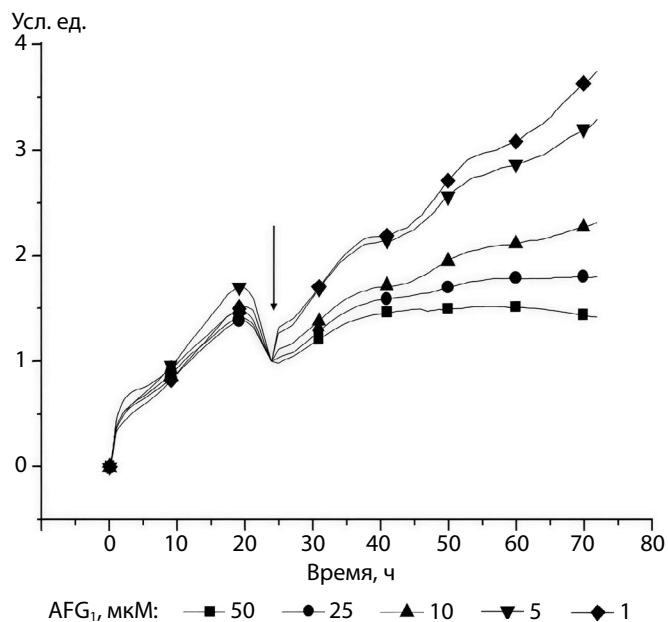


Рис. 1. График зависимости нормализованного клеточного индекса (Усл. ед.) линии H9cERG от времени инкубации в присутствии (AFG₁) (ч) в концентрациях 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 25 мкМ, 50 мкМ. Стрелка указывает на время введения изучаемых соединений.

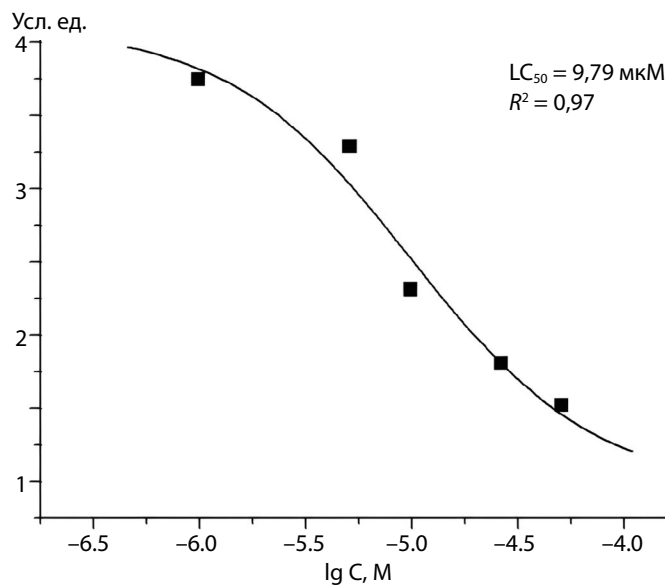
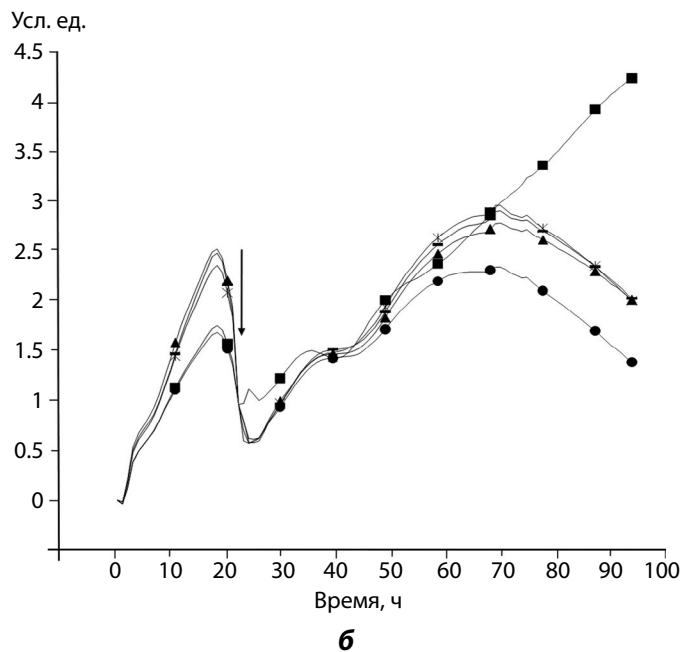
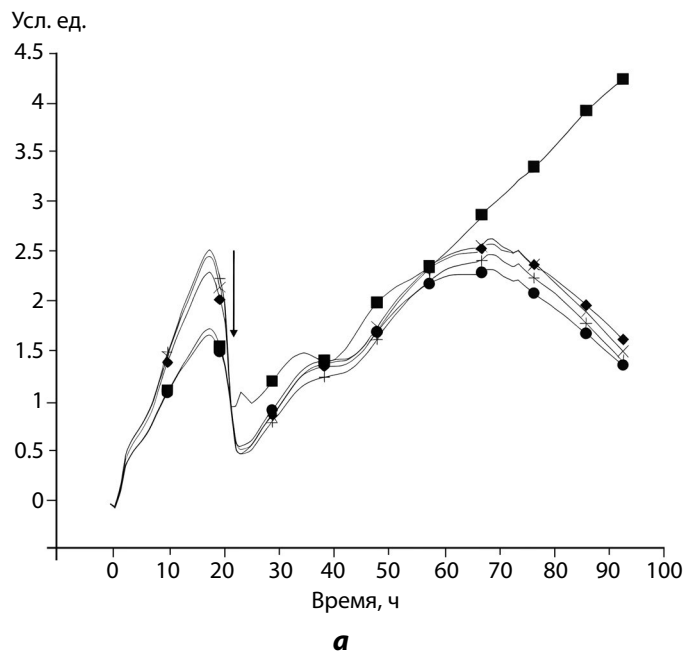


Рис. 2. График зависимости нормализованного клеточного индекса (Усл. ед.) линии H9cERG от lg концентрации афлатоксина G₁ (M).



- Контроль
- AFG₁
- ◆ AFG₁ + Ket
- ⊕ AFG₁ + aN
- ⊗ AFG₁ + Ket + aN
- ▲ AFG₁ + CH223191
- AFG₁ + ITE
- ⊗ AFG₁ + FICZ

Рис. 3. Графики зависимости нормализованного клеточного индекса (Усл. ед.) линии H9cERG от времени (ч) в присутствии AFG₁ или его смеси с соединениями: а – кетоконазолом (AFG₁ + Ket), α-нафтофлавоном (AFG₁ + aN), кетоконазолом и α-нафтофлавоном (AFG₁ + Ket + aN); б – CH223191 (AFG₁ + CH223191), ITE (AFG₁ + ITE), FICZ (AFG₁ + FICZ). В качестве контроля использовались интактные клетки (control). Стрелка указывает на время введения изучаемых соединений.

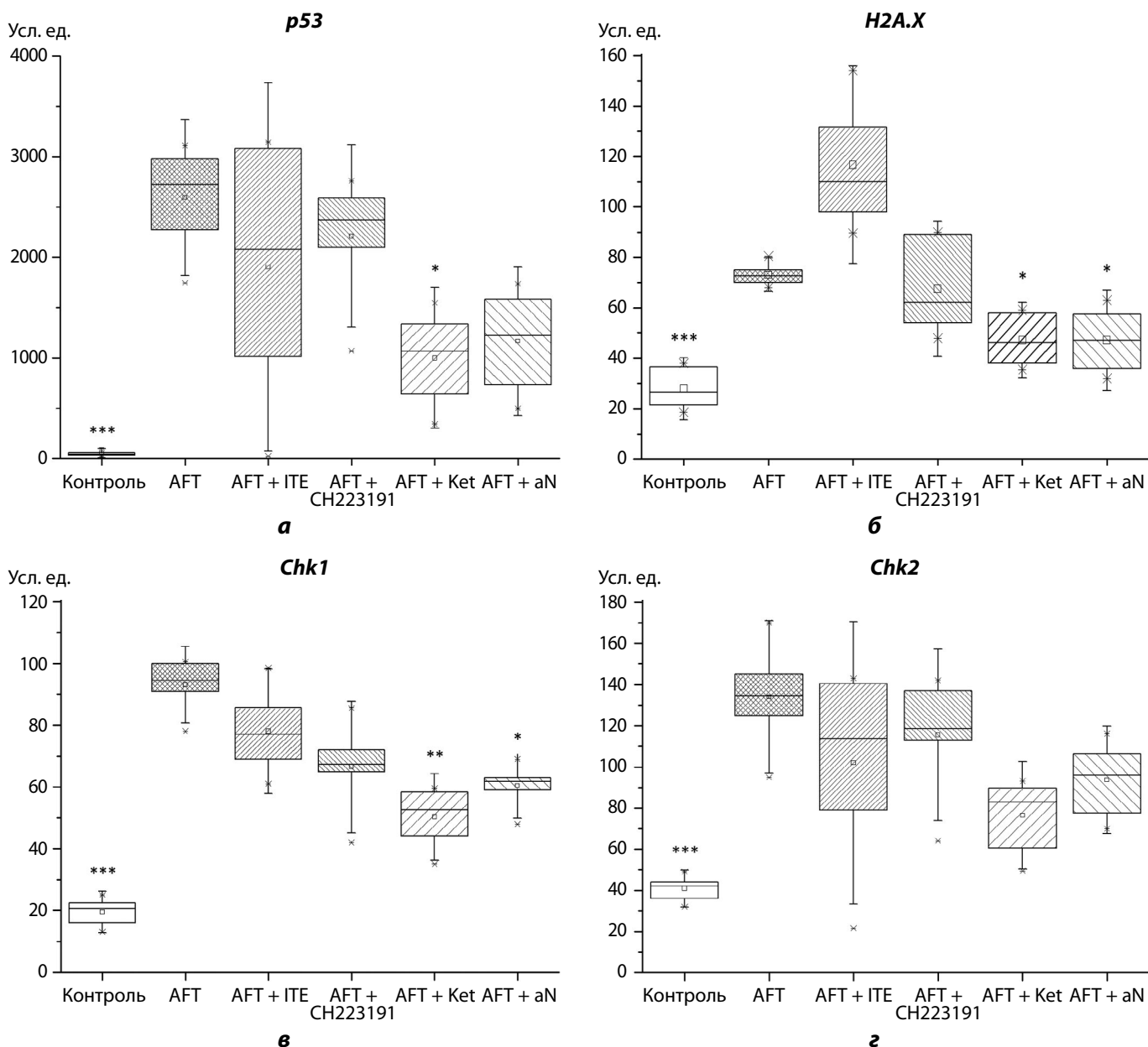


Рис. 4. Интенсивность флуоресценции (FI) (усл. ед.) (диаграмма размаха, медиана, среднее, стандартное отклонение (SD)) активных форм белков: а – p53 (Ser15); б – H2A.X (Ser139); в – Chk1 (Ser345); г – Chk2 (Thr68). FI определялась в лизатах интактных клеток HepaRG (control), а также через 48 ч после экспонирования: AFG₁, смеси AFG₁ и ITE (AFG₁ + ITE), смеси AFG₁ и CH223191, смеси AFG₁ и кетоконазола (AFG₁ + Ket), смеси AFG₁ и α-нафтофлавона (AFG₁ + aN).
* – $p < 0,05$ по сравнению с афлатоксином G₁.

значимым изменениям во всех группах с лигандами цитохромов / арилгидрокарбонового рецептора по сравнению с клетками, экспонированными AFG₁ (рис. 4, г).

Обсуждение

Метаболизм афлатоксина G₁, как и других представителей афлатоксинов, осуществляется с участием ферментов системы цитохрома P450 и транскрипционного фактора арилгидрокарбонового рецептора (AhR). Идентичным образом осуществляется метаболическая транс-

формация полициклических ароматических углеводородов (ПАУ), таких как бенз(а)пирен (BaP). Ранее мы показали, что ингибиторы CYP3A4 и CYP1A2 — кетоконазол и α-нафтофлавонон — снижают генотоксическое действие BaP на клетки линии HepaRG, ограничивая образование его реактивных метаболитов [8]. Сходные эффекты ингибиторов наблюдали и в отношении афлатоксина B₁ (AFB₁): инкубация бычьих гепатоцитов со смесью α-нафтофлавонона и AFB₁ приводила к уменьшению концентрации генотоксичных метаболитов [15],

а недифференцированные клетки НераRG, не экспрессирующие CYP1A2 и CYP3A4, продемонстрировали устойчивость к AFB₁ [16]. Эти данные позволяют предположить, что подобная протекция может быть реализована и при действии AFG₁.

Наши результаты подтвердили, что кетоконазол и α -нафтофлавоны действительно ослабляют генотоксические эффекты AFG₁. Их присутствие в среде приводило к снижению уровней активных форм белков репарации ДНК, включая фосфорилированный p53, H2A.X, Chk1 и Chk2, что указывает на меньшую степень индуцированной ДНК-дестабилизации.

Дополнительно мы исследовали влияние агонистов (ITE, FICZ) и антагонистов (CH223191) AhR на токсичность AFG₁. Известно, что CH223191 ингибирует AhR-опосредованную сигнальную активность, снижая эффекты ПАУ, в том числе уменьшает накопление липидов в эпителиальных клетках под действием бенз(а)пирена [17]. В настоящем исследовании мы показали, что модуляция активности AhR также влияет на генотоксичность AFG₁: как агонисты, так и антагонисты снижали экспрессию репарационных белков, хотя и менее эффективно, чем ингибиторы цитохромов.

Полученные результаты согласуются с литературными данными о роли AhR в метаболизме афлатоксинов. В частности, было показано, что AFB₁ напрямую связывается с N-концевым доменом AhR, индуцирует его транслокацию в ядро, активирует экспрессию CYP1A1 и CYP1A2, способствует образованию ДНК-аддуктов и накоплению длинноцепочечных жирных кислот [18]. При этом нокаут AhR повышал устойчивость клеток к AFB₁, что подтверждает участие AhR в реализации токсического эффекта.

Интересным является тот факт, что агонисты AhR ITE и FICZ, несмотря на общую активацию сигнального пути, показали некоторую протекцию. Это может быть связано с конкуренцией за связывание с AhR, при которой они, обладая более высокой аффинностью, могут частично блокировать доступ AFG₁ к рецептору. Кроме того, имеются данные, что ITE способен усиливать экспрессию ферментов CYP450, тем самым па-

радоксально усиливая метаболизм AFG₁ [19]. Полученные нами результаты позволяют предположить, что защитное действие агонистов AhR реализуется за счёт балансирующего влияния между активацией метаболических путей и блокированием рецепторного связывания токсина.

Также важно отметить потенциальную роль фермента CYP2A13, ранее охарактеризованного как ключевой активатор AFB₁. Z. Zhang и соавт. [20] показали, что стабильная экспрессия CYP2A13 повышает чувствительность эпителиальных клеток к низким дозам AFB₁, а также усиливает образование ДНК-аддуктов и активацию белков репарации (ATR, Mre11, Rad50, Rad51). Хотя в нашем исследовании AFG₁ был основным токсикантом, данные о CYP2A13 позволяют предположить, что он также принимает участие в биотрансформации AFG₁, наряду с CYP1A2 и CYP3A4 [21].

Таким образом, наши данные подтверждают, что ключевыми мишенями для снижения генотоксичности AFG₁ являются ферменты цитохрома P450 и AhR. Их ингибирование или конкурирующая модуляция могут быть перспективными подходами для фармакологической защиты при экспонировании афлатоксинами.

Ограничения исследования. Исследование выполнено на культуре клеток; для экстраполяции на организм требуется учитывать данные токсикодинамики и токсикокинетики.

Заключение

В представленном исследовании мы изучили действие афлатоксина G₁, ингибиторов цитохромов кетоконазола и α -нафтофлавона, агонистов AhR ITE и FICZ, а также антагониста CH223191 на клеточную линию НераRG. Воздействие афлатоксина на НераRG приводит к увеличению гибели клеток через 50 ч после введения микотоксина, а также к повышению содержания белков системы репарации клетки. Наиболее заметный цитопротекторный эффект при генотоксическом действии афлатоксина продемонстрировали α -нафтофлавоны и кетоконазол. Они уменьшали число гибнущих клеток и приводили к меньшей активации системы репарации ДНК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li T., Zhang Z., Wang Y., Li Y., Zhu J., Hu R., Yang Y., Liu M. Quantitative Proteomic Analysis for High- and Low-Aflatoxin-Yield *Aspergillus flavus* Strains Isolated From Natural Environments. *Front Microbiol.* 2021; 12:741875. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.741875>
- Kumar P., Mahato D.K., Kamle M., Mohanta T.K., Kang S.G. Aflatoxins: A Global Concern for Food Safety, Human Health and Their Management. *Front. Microbiol.* 2017; 7: 2170.
- Klvana M., Bren U. Aflatoxin B1-Formamidopyrimidine DNA Adducts: Relationships between Structures, Free Energies, and Melting Temperatures. *Molecules.* 2019; 24(1): 150.
- Bbosa G.S., Kitya D., Lubega A., Ogwal-Okeng J., Anokbonggo W.W., Kyegombe D.B. Review of the Biological and Health Effects of Aflatoxins on Body Organs and Body Systems. In: *Aflatoxins-Recent Advances and Future Prospects.* 2013: 239–65. <https://doi.org/10.5772/51201>
- Liu Y., Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: A risk assessment. *Environ. Health Perspect.* 2010; 118(6): 818–24.
- Benkerroum N. Chronic and Acute Toxicities of Aflatoxins: Mechanisms of Action. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(2): 423. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020423>
- Dai C., Tian E., Hao Z., Tang S., Wang Z., Sharma G., Jiang H., Shen J. Aflatoxin B1 Toxicity and Protective Effects of Curcumin: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(10): 2031. <https://doi.org/10.3390/antiox11102031>
- Мальгина Д.А., Роговская Н.Ю., Бельтюков П.П., Бабаков В.Н. Роль цитохромов CYP1A и CYP3A в генотоксическом действии бенз(а)пирена. *Токсикологический вестник.* 2022; 30(3): 158–66. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-3-158-166> <https://elibrary.ru/edtxma>

9. Arenas-Huertero F., Zaragoza-Ojeda M., Sánchez-Alarcón J., Milić M., Šegvić Klarić M., Montiel-González J.M., Valencia-Quintana R. Involvement of Ahr Pathway in Toxicity of Aflatoxins and Other Mycotoxins. *Front Microbiol.* 2019; 10: 2347. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02347>
10. Levine-Fridman A., Chen L., Elferink C.J. Cytochrome P4501A1 promotes G1 phase cell cycle progression by controlling aryl hydrocarbon receptor activity. *Mol. Pharmacol.* 2004; 65(2): 461–9. <https://doi.org/10.1124/mol.65.2.461>
11. Kolluri S.K., Weiss C., Koff A., Gottlicher M. p27Kip1 induction and inhibition of proliferation by the intracellular Ah receptor in developing thymus and hepatoma cells. *Genes Dev.* 1999; 13: 1742–53.
12. Elizondo G., Fernandez-Salguero P., Sheikh M.S., et al. Altered cell cycle control at the G2/M phases in aryl hydrocarbon receptor-null embryo fibroblast. *Mol. Pharmacol.* 2000; 57: 1056–63.
13. Niida H., Nakanishi M. DNA damage checkpoints in mammals. *Mutagenesis.* 2006; 21(1):3–9. <https://doi.org/10.1093/mutage/gei063>
14. Benkerroum N. Aflatoxins: Producing-Molds, Structure, Health Issues and Incidence in Southeast Asian and Sub-Saharan African Countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(4): 1215. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041215>
15. Kuilman M.E., Maas R.F., Fink-Gremmels J. Cytochrome P450-mediated metabolism and cytotoxicity of aflatoxin B(1) in bovine hepatocytes. *Toxicol In Vitro.* 2000; 14(4): 321–7. [https://doi.org/10.1016/S0887-2333\(00\)00025-4](https://doi.org/10.1016/S0887-2333(00)00025-4)
16. Jossé R., Aninat C., Glaise D., Dumont J., Fessard V., Morel F., Poul J.M., Guguen-Guillouzo C., Guillouzo A. Long-term functional stability of human HepaRG hepatocytes and use for chronic toxicity and genotoxicity studies. *Drug Metab Dispos.* 2008; 36(6):1111–8. <https://doi.org/10.1124/dmd.107.019901>
17. Ye G., Gao H., Zhang X., Liu X., Chen J., Liao X., Zhang H., Huang Q. Aryl hydrocarbon receptor mediates benzo[a]pyrene-induced metabolic reprogramming in human lung epithelial BEAS-2B cells. *Sci Total Environ.* 2021; 756: 144130. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144130>
18. Zhu Q., Ma Y., Liang J., et al. AHR mediates the aflatoxin B1 toxicity associated with hepatocellular carcinoma. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021; 6(1): 299. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00713-1>
19. Zhang X., Lu J., He B., Tang L., Liu X., Zhu D., Cao H., Wang Y., Li L. A tryptophan derivative, ITE, enhances liver cell metabolic functions *in vitro*. *Int J Mol Med.* 2017; 39(1): 101–12. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2825>
20. Zhang Z., Lu H., Huan F., et al. Cytochrome P450 2A13 mediates the neoplastic transformation of human bronchial epithelial cells at a low concentration of aflatoxin B1. *Int. J. Cancer.* 2014; 134(7): 1539–48. <https://doi.org/10.1002/ijc.28489>
21. Bonomo S., Jørgensen F.S., Olsen L. Dissecting the Cytochrome P450 1A2- and 3A4-Mediated Metabolism of Aflatoxin B1 in Ligand and Protein Contributions. *Chemistry.* 2017; 23(12): 2884–93. <https://doi.org/10.1002/chem.201605094>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Перевозников Илья Евгеньевич – младший научный сотрудник, ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, г. пос. Кузьмоловский, Россия. E-mail: ilyareveznikov@gmail.com

Роговская Надежда Юрьевна – научный сотрудник, ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, г. пос. Кузьмоловский, Россия. E-mail: nadin-r@mail.ru

Малыгина Дарья Александровна – младший научный сотрудник, ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, г. пос. Кузьмоловский, Россия. E-mail: malygina.darja@yandex.ru

Бельтюков Петр Петрович – кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник, ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, г. пос. Кузьмоловский, Россия. E-mail: beltiukov@gpesh.ru

Бабаков Владимир Николаевич – кандидат биол. наук, заведующий лабораторией № 63, ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская обл. г. пос. Кузьмоловский, Россия. E-mail: babakov@gpesh.ru