

ISSN 0428-0296

ФАРМАЦИЯ PHARMACIA

Том/Volume LVI

2009

Книжка/Number 1-4

СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ФАРМАЦИЯ

Главен редактор: Ст. Николов

Секретар: Ал. Златков

Редакционна колегия:

Зл. Димитрова, Св. Богданова, И. Иванов, Г. Китанов, И. Йонкова, Н. Данчев, Г. Петрова,
Д. Обрешкова, Ст. Титева, И. Костадинова, Ф. Клерфьой, Е. Х. Хансен,
М. Шефер, Р. Грьонинг, Л. Пистели, М. Унзета

JOURNAL OF THE BULGARIAN PHARMACEUTICAL SCIENTIFIC SOCIETY

Editor in Chief: St. Nikolov

Assistant Editor: Al. Zlatkov

Editorial Board:

Zl. Dimitrova, Sv. Bogdanova, I. Ivanov, G. Kitanov, I. Jonkova, N. Danchev, G. Petrova, D. Obreshkova,
St. Titeva, I. Kostadinova, F. Clerfeuille, E. H. Hansen, M. Schaefer,
R. Gröning, L. Pistelli, M. Unzeta

Адрес на редакцията

Фармацевтичен факултет
ул. "Дунав" 2, София 1000
Факс (02) 987 987 4

Гл. редактор: ☎ (02) 987 987 4
E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

Address of Editorial Board

Faculty of Pharmacy
2, Dunav str., Sofia 1000
Fax (02) 987 987 4

Editor in Chief: ☎ (+359 2) 987 987 4
E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

<i>Ил. Кръстева, М. Йотова, И. Попов, П. Здравева и Ст. Николов.</i> Фитохимично изследване на листа и корени от <i>gypsophila trichotoma wend.</i> чрез газ хроматография/маспектрометрия.....	3
<i>К. Йончева и Х. М. Ираче.</i> Приготвяне на аминок-пегилирани полианхидридни наночастици чрез метод на изместване на разтворителя	7
<i>Р. Николов, Я. Чекаларова, Д. Пехливанова, Л. Танчева, В. В. Петков и К. Якимова.</i> Ефекти на кофеина върху телесната температура на плъхове при норма и депресия	10
<i>В. Цанкова и Д. Стефанова.</i> Протективни ефекти на червеното вино върху микотоксин-индуцираната липидна пероксидация в модел на тъканни срезове от тънко черво на плъх	15
<i>В. Цанкова и Д. Стефанова.</i> Микотоксин повишава освобождаването на ензима алкална фосфатаза в модел на тъканни срезове от тънко черво на плъх	21
<i>М. Мичева, М. Кондева-Бурдина и В. Вичева.</i> Проучване на хепатотоксичността на цитизин (Tabex®) в сравнение с никотин в изолирани хепатоцити от плъх	27
<i>Г. Драганов, Ф. Рибарова и П. Пейков.</i> L-tyrosine съдържащи хранителни добавки – здравни претенции.....	33
<i>Т. Ангелов, Д. Обрешкова и В. Ташков.</i> Стабилизатори в лекарствата. подбор, употреба и действие	38
<i>И. Йонкова и П. Прокси.</i> От растението до лекарството: противотуморни агенти	45
<i>И. Миладинова и К. Йончева.</i> Полимерните мицели като нови лекарствени системи във фармацевтичната технология	57
<i>Б. Дудева.</i> Потребностите на студентите по фармация да общуват на английски език	62
In memoriam	69
Информационен отдел	71

CONTENTS

Original articles

<i>I. Krasteva, M. Yotova, I. Popov, P. Zdraveva and S. Nikolov.</i> Phytochemical study of leaves and roots of <i>gypsophila trichotoma wend.</i> using gas chromatography – mass spectrometry	3
<i>K. Yoncheva and J. M. Iраche.</i> Preparation of amino-pegylated poly(anhydride) nanoparticles applying solvent displacement method	7
<i>R. Nikolov, Y. Chekalarova, D. Pehlivanova, L. Tancheva, V. V. Petkov and K. Yakimova.</i> Effect of caffeine on body temperature of rats in norm and depression.....	10
<i>V. Tsankova and D. Stefanova.</i> Red wine protects against mycotoxin-induced lipid peroxidation in rat precision-cut intestinal slices.....	15
<i>V. Tsankova and D. Stefanova.</i> Mycotoxin increases alkaline phosphatase release in rat precision-cut intestinal slices	21
<i>M. Micheva, M. Kondeva-Burdina and V. Vicheva.</i> Study on hepatotoxicity of cytosine (Tabex®) compared with nicotine in freshly isolated rat hepatocytes.....	27
<i>G. Draganov, F. Ribarova and P. Peykov.</i> L-tyrosine containing food supplements – health claims	33
<i>T. Angelov, D. Obreshkova and W. Tashkov.</i> Drug preservatives: selection, use and action	38
<i>I. Ionkova and P. Proksch.</i> From planta to pharmaca: anticancer agents.....	45
<i>I. Miladinova and K. Yoncheva.</i> Polymeric micelles as new drug delivery systems in pharmaceutical technology	57
<i>B. Dudeva.</i> On the needs of pharmacy students to communicate in english: a study.....	62
In memoriam	69
Informasion section	74

ФАРМАЦИЯ 1-4/2009

ISSN 0428-0296

УДК 615

Организационен секретар и стилов редактор *Св. Цветанова*
Корекция *Св. Цветанова*
Терминологичен и семантичен контрол *д-р Б. Станчева*
Форматиране *О. Маркова*

Подписана за печат на 01.03.2010 г.
Печатни коли 9.5, формат 60 x 90/8

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски” № 1, тел. 952-16-45, Fax: 851 82 65
e-mail: svetlamu@mail.bg

ПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНОТО ВИНО ВЪРХУ МИКОТОКСИН-ИНДУЦИРАНАТА ЛИПИДНА ПЕРОКСИДАЦИЯ В МОДЕЛ НА ТЪКАННИ СРЕЗОВЕ ОТ ТЪНКО ЧЕРВО НА ПЛЪХ

В. Цанкова и Д. Стефанова

Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“, Фармацевтичен факултет,
Медицински университет – София

Резюме. Зеараленон е нестероиден микотоксин, който индуцира клетъчна смърт, инхибиция на протеиновия синтез и на ДНК, причинява чернодробни лезии с последващо развитие на чернодробен карцином. Механизмите на токсичност включват оксидативен стрес, предизвикан от продукцията на реактивни кислород-съдържащи метаболити, липидна пероксидация и деплация на редуциран глутатион (GSH). Флавоноидите – полифенолни съединения в червеното вино, могат да играят протективна роля в токсин-предизвиканите оксидативен стрес и липидна пероксидация. Цел на настоящата работа бе да се оцени токсичният ефект на зеараленон върху липидната пероксидация и възможната протекция от червено вино в модел на тъканни срезове от тънко черво на плъх *in vitro*. Липидната пероксидация бе оценена по метода на реакцията с тиобарбитурова киселина и спектрофотометрично определена на малондиалдехид. Зеараленон, приложен самостоятелно, повишава количеството на малондиалдехид в инкубационната среда, т.е. индуцира липидна пероксидация. Преинкубацията с червено вино намалява микотоксин-индуцираната липидна пероксидация. Протекцията е най-добре изразена на 24-тия час. Червеното вино, като компонент на хранителната диета, може да антагонизира токсичността при контаминирани с микотоксина храни.

Ключови думи: микотоксин, тънки черва, липидна пероксидация

RED WINE PROTECTS AGAINST MYCOTOXIN-INDUCED LIPID PEROXIDATION IN RAT PRECISION-CUT INTESTINAL SLICES

V. Tsankova and D. Stefanova

Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology, Faculty of Pharmacy,
Medical University – Sofia

Summary. Zearalenone is a nonsteroidal mycotoxin. It induces cell death, inhibition of protein synthesis and DNA damage; it can cause hepatotoxicity with subsequent development of liver cancer. The mechanisms of toxicity include oxidative stress, lipid peroxidation and depletion of reduced glutathione. Flavonoids, polyphenol compounds in red wine, might play a role in preventing toxin-induced oxidative stress and lipid peroxidation. The aim of this work was to evaluate the toxic effects of zearalenone on lipid peroxidation and possible protection by red wine in a model of precision cut intestine slices *in vitro*. The malondialdehyde level was determined by thiobarbituric acid assay. Zearalenone induced lipid peroxidation, while red wine decreased the level of malondialdehyde in intestinal slices, damaged by the mycotoxin. The protection of red wine was statistically significant during 24 h of incubation. It could be speculated that red wine in a diet might antagonize the possible toxicity of zearalenone contaminated foods.

Key words: mycotoxin, small intestine, lipid peroxidation

Въведение

Много токсини от рода *Fusarium*, като деоксиниваленол (DON), зеараленон (ZEA) и фумонизин В1 (FB1), предизвикват токсични ефекти при животни и са причина за някои нежелани ефекти

при хора [4, 7, 9, 17, 18, 22]. Зеараленон се открива като контаминант в много зърнени култури, които се срещат в хранителната диета както на хора, така и на животни.

ZEA индуцира клетъчна смърт, инхибиция на протеиновия синтез и на ДНК [1, 10], причинява

чернодробни лезии с последващо развитие на чернодробен карцином [19]. Установени са и генотоксични ефекти на ZEA в клетъчни култури от телешки лимфоцити *in vitro* [15]. Голяма част от проучванията върху токсичността на ZEA са направени върху Сасо-2 клетки, които морфологично наподобяват ентероцитите на тънкото черво и в които са представени много от ензимните и транспортните системи. В Сасо-2 клетки е доказана липидна пероксидация, предизвикана от микотоксините FB1 и DON [10]. Много проучвания демонстрират, че зеараленон е отговорен за оксидативния стрес, предизвикан от продукцията на реактивни кислород-съдържащи метаболити, за липидната пероксидация и за деплецията на редуциран глутатион (GSH) [10, 15, 23].

Антиоксидантите са с доказани добри протективни ефекти при оксидативен стрес, индуциран от свободнорадикаловите реакции. В много проучвания са доказани антиоксидантните ефекти на червеното вино, дължащи се на полифенолните съединения. Полифенолните съединения „улавят“ свободните кислородни радикали и по този начин понижават оксидативния стрес. Други механизми включват инхибиция на ензимите NADPH оксидаза, 15-липооксигеназа, цитохром P-450 и милопероксидаза [8]. Полифенолните съединения в червеното вино понижават чувствителността на липопротеините с ниска плътност (LDL) към липидна пероксидация. В проучване, при което доброволци са консумирали 375 mL червено вино дневно за две седмици, е установено, че липидната пероксидация се понижава с 40% [8].

Цел на настоящата работа бе да се направи оценка на токсичния ефект на зеараленон върху липидната пероксидация в тъканни срезове от тънко черво на плъх *in vitro*. Проследени са ефектите на червеното вино, като компонент от хранителната диета, който съдържа полифенолни вещества с доказани антиоксидантни свойства върху зеараленон-индуцираната липидна пероксидация.

Материал и методи

Реактиви. Използвани са RPMI 1640, FCS (fetal calf serum) (BioWhittaker, Cambrex, Belgium), Zea-ralenone (Sigma – Aldrich), BSA (bovine serum albumine) и TBA (thiobarbituric acid) (Sigma – Aldrich). Всички останали вещества, използвани в експериментите, са закупени от Sigma – Aldrich, и са за аналитични цели.

Използваното в експериментите червено вино е от областта Montalcino, Италия, реколта 2002, получено от фирмата Banfi srl, Montalcino, Siena.

В експериментите за проследяване на протективните ефекти на виното върху токсичността на ZEA използвахме натурално вино. За целта тъканните срезове са инкубирани за различни периоди от време (0-24 часа) в инкубационна среда, в присъствие на 240 μ M ZEA и червено вино, разрежено 1:10. За да се установи влиянието на етиловия алкохол, присъстващ в разрежения разтвор на виното, върху резултатите бяха направени експерименти, в които тъканните срезове са инкубирани с етилов алкохол.

Експериментални животни. Използвани са мъжки плъхове от линията "Sprague-Dawley" с тегло 200-400 g (Charles River, Italy). Животните са отглеждани при стандартни условия с достъп до храна и вода *ad libitum*. Шестнадесет часа преди експериментите е отнет достъпът до храна. След екстракцията тънкото черво се поставя в леденостуден физиологичен разтвор.

Приготвяне на тъканни срезове от тънко черво по метода „precision-cut slices”. Тънкото черво се разделя на части – от стомаха се отрязва около 60 cm част, след което се премахва дуоденумът – първите 10 cm и останалите 50 cm се промиват трикратно с леденостуден физиологичен разтвор и се разделя на две равни части за приготвяне на срезовете [12].

Сегментите за срезовете се приготвят по техниката „agarose – filled and – embedded intestines”. За целта чревните сегменти се пълнят с 3% разтвор на агароза и краищата им се завързват здраво. Сегментите се поставят за 15 min в леденостуден (4°C) Krebs-Henseleit буфер (pH = 7.4, предварително наситен с карбоген), за да се желира разтворът на агароза. След това се нарязват на парченца с големина 1 cm и всяко едно се поставя вертикално в средата на 28-ямкова микроплака. Около него внимателно се поставя отново 3% агарозен разтвор и се изчаква той да се желира. Получените по този начин цилиндри (16 mm) са готови да бъдат нарязани с помощта на апарата – Krumdieck tissue slicer (Alabama R&D, Munsford, USA), съхраняван при 4°C. Интестиналните срезове с дебелина 400-450 μ m се отделят от агарозата и са готови за инкубация.

Инкубация на интестиналните срезове. За експерименталната постановка са необходими по 6 среза за всяка инкубация на 2, 6 и 24 часа. Получените срезове се инкубират при 37°C и контролирана влажност в микроплаки (AP Wyott, Baltimore, MD), съдържащи 0,5 ml инкубационен разтвор. След приключване на инкубационното

време срезове от всяка микроплака се промиват и след това се суспендират в 1 ml хомогенизационен буфер. Хомогенизират се с ултразвук чрез Potter – Elvehjem homogenizer.

Определяне на липидната пероксидация в срезове от тънко черво. Липидната пероксидация се определя спектрофотометрично на базата на продукцията на малондиалдехид (MDA) и на други вторични продукти на прекисно окисление на липидите и на техния капацитет да реагират с тиобарбитурова киселина (ТВА) [2].

За всяко определяне са използвани по 6 среза от тънко черво. Срезове са поставени в 500 μ l буфер за хомогенизация, към който е добавен бутилхидроксианизол (ВНА) 1 mM за прекратяване на реакцията на пероксидация, и сместа се хомогенизира. Така полученият хомогенат се съхранява при температура -80°C . Определянето на липидната пероксидация се извършва на следващия ден. Към хомогената се прибавят 500 μ l ТВА (0.67% wt/v) и 250 μ l трихлороцетна киселина (ТСА) (20% wt/v). Реакцията продължава 10 min при температура 60°C . Преципитатът от протеини се отстранява чрез центрофугиране на 4000 rpm за 15 min. Спектрофотометричното определяне става при дължина на вълната λ 530 nm.

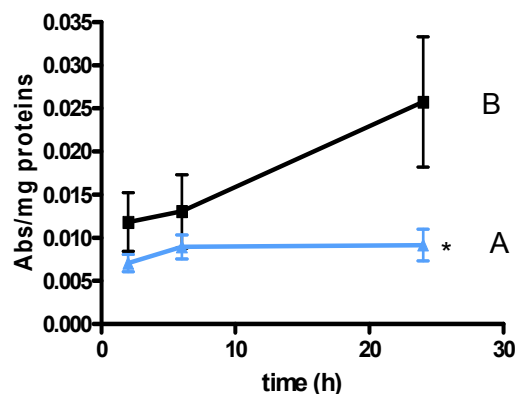
Определяне на тъканния белтък. Срезове се хомогенизират и съдържанието на протеини се определя спектрофотометрично по метода на Lowry и сътр. [14]. Стандартната крива е построена с прясно приготвени разтвори на BSA (bovine serum albumin).

Статистическа обработка на резултатите. Статистическата оценка на данните е извършена чрез Student's t-test, като стойности на $p \leq 0.05$ са приети за статистически значими. За всяка серия от експерименти са представени резултатите \pm SEM. Графиките са направени с помощта на програмата Graphpad PRISM 4.0 (Graphpad Software, San Diego, CA, USA).

Резултати

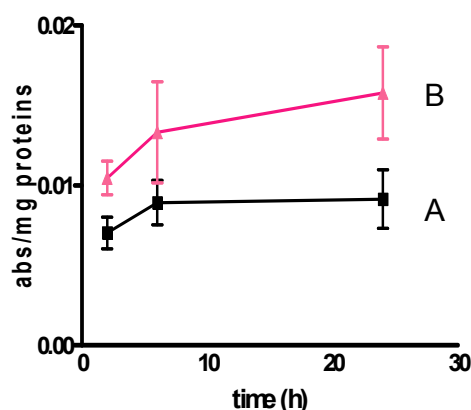
Ефекти на етанол и червено вино върху липидната пероксидация. Направихме сравнителна оценка на ефектите на етанол (3%) и на червено вино върху липидната пероксидация на тъканни срезове от тънко черво (фиг. 1). Липидната пероксидация е отчетена чрез спектрофотометрично определяне на количеството на малондиалдехид, както е описано в „Материал и методи“. Абсорбцията на малондиалдехид е определена на 2-рия, 6-ия, и 24-тия час от инкубацията.

Червеното вино намалява липидната пероксидация, което се отчита с понижаване на количеството на малоновия диалдехид. Статистическа значимост ($*p < 0.05$) се наблюдава на 24-тия час от инкубацията.



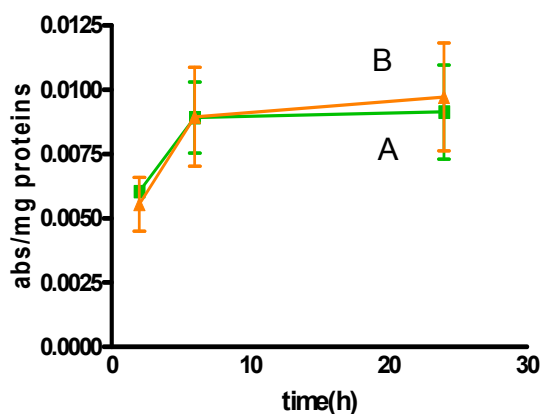
Фиг. 1. Ефекти на етанол и червено вино върху липидната пероксидация в тъканни срезове от тънко черво, приготвени по метода „precision-cut“. Липидната пероксидация е определена на 2-рия, 4-тия и 24-тия час в срезове, третирани с червено вино, разредено 1:10 (A), или етанол 3% (B), както е описано в „Материал и методи“. Представени са резултатите \pm SEM от 2 независими експеримента ($n = 6$ среза във всеки експеримент) $*p \leq 0.05$.

Ефект на ZEA върху липидната пероксидация в тъканни срезове от тънко черво. Резултатите, представени на фиг. 2, показват, че микотоксинът ZEA повишава липидната пероксидация. Контролните проби в тези експерименти съдържат етанол в концентрации, съответстващи на концентрациите на разтворителя в пробите със ZEA.



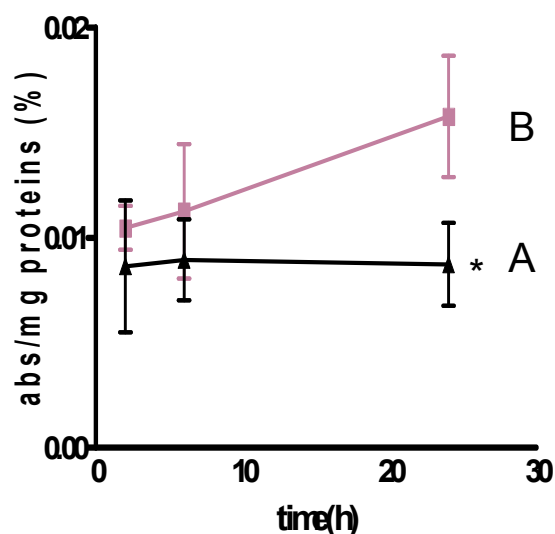
Фиг. 2. Ефекти на микотоксина ZEA върху липидната пероксидация в тъканни срезове от тънко черво, приготвени по метода „precision-cut“. Липидната пероксидация е определена на 2-рия, 4-тия и 24-тия час в срезове, третирани с етанол 3% (A) или ZEA 240 μ M (B), pH 7.4, както е описано в „Материал и методи“. Представени са резултатите \pm SEM от 2 независими експеримента ($n = 6$ среза във всеки експеримент)

Протективни ефекти на червеното вино по отношение на ZEA-индуцираната липидна пероксидация в тъканни срезове от тънко черво. Възможен протективен ефект на червеното вино върху повишаването на липидната пероксидация от ZEA бе проучван в експерименти, в които тъканните срезове са разделени в 2 групи – **A**: контролна, в присъствие на червено вино и **B**: група с червено вино, в което е добавен ZEA (фиг. 3). Количеството на образувания малондиалдехид е сходно и в двете изследвани групи. Резултатите показват, че след преинкубация с червено вино ZEA не повишава статистически значимо липидната пероксидация в тъканните срезове. Този ефект се запазва за целия инкубационен период до 24 часа.



Фиг. 3. Ефект на ZEA в тъканни срезове, предварително третиран с червено вино. Липидната пероксидация е определена на 2-рия, 4-тия и 24-тия час. Двете групи от срезовете (A и B) са третирани с червено вино (1:10). Към инкубационната среда на група B е прибавен ZEA 240 μ M, pH 7.4, както е описано в "Материал и методи". Представени са резултатите \pm SEM от 2 независими експеримента ($n = 6$ среза във всеки експеримент)

За да изследваме възможен протективен ефект на червеното вино на фона на ZEA-предизвикана токсичност, в друг експеримент тъканните срезове бяха разделени в 2 групи – **A**: група, третирана с червено вино и ZEA, и **B**: група, третирана със ZEA (фиг. 4). Червеното вино показва протективен ефект, като намалява липидната пероксидация, сравнено с групата, третирана със ZEA в отсъствие на червено вино. Статистически значими ефекти се наблюдават на 24-тия час от инкубацията.



Фиг. 4. Протективни ефекти на червеното вино спрямо ZEA-индуцираната липидна пероксидация в тъканни срезове от тънко черво. Липидната пероксидация е определена на 2-рия, 4-тия и 24-тия час. Двете групи (A и B) от срезове са третирани със ZEA 240 μ M, pH 7.4. Към инкубационната среда на група A е прибавено червено вино (1:10), както е описано в „Материали и методи“. Представени са резултатите \pm SEM от 2 независими експеримента ($n = 6$ среза във всеки експеримент). * $p \pm 0.05$

Обсъждане

В нормално състояние клетките поддържат постоянно ниски нива на реактивните кислородни радикали (ROS) посредством ензимите супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза. Други механизми включват вещества с антиоксидантна активност, като аскорбинова киселина, глутатион или полифенолни съединения, съдържащи се в хранителната диета. В случаи на стрес, предизвикан от различни фактори, включително токсично действие на контаминанти в хранителната диета, нивата на ROS се повишават и се достига до състояние на оксидативен стрес. Вследствие от този процес се понижава антиоксидантната защита на клетката и се засягат важни макромолекули, като липиди, клетъчни протеини и нуклеинови киселини [3].

Контаминацията на храни с микотоксини от рода *Fusarium* е причина за токсични ефекти при хора и животни. Има данни за предизвикване на липидна пероксидация, индуцирана от микотоксина зеараленон. Потенциалният механизъм на токсичност включва индукция на образуването на ROS и липидна пероксидация [10, 15, 23].

В настоящото проучване проследихме ефектите на зearаленон върху липидната пероксидация в изолирани срезове от тънки черва на плъх и възможните протективни ефекти на червеното вино върху зearаленон-индуцираната токсичност.

В тънките черва се съдържат много от ензимите от фаза 1 и 2 на биотрансформация. Те са много чувствителни към присъствието на ксенобиотици, които могат да ги активират или инхибират и по този начин да повлияят върху метаболитните процеси [8]. Срезове от тънко черво на плъх са подходящ *in vitro* модел за проучване на токсичния ефект на вещества, попаднали в организма от храните. Той се използва с успех при метаболитни, фармакологични и токсикологични проучвания, защото наподобява във висока степен условията *in vivo* [21].

Липидната пероксидация е определяна чрез метода на трансформация на тиобарбитурова киселина (ТБК) и определяне на количеството на малондиалдехид в инкубационната среда. Нормално в тъканите се определят ниски нива на малондиалдехид поради равновесие между процесите на образуване на свободни радикали и високата активност на защитните ензимни системи. Във всички експерименти микотоксинът ZEA е разтворен в етанол (3%). За да се изключи влиянието на разтворителя върху резултатите, бяха проведени прелиминарни експерименти, в които бе определяна спектрофотометрично абсорбцията на малондиалдехид на 2-рия, 6-ия и 24-тия час от инкубацията в присъствие и отсъствие на етанол. Не са установени статистически значими ефекти на етанол върху липидната пероксидация в срезове от тънко черво на плъх за целия инкубационен период (данните не са показани). Сравнението между ефектите на етанол и на червено вино показва, че етанолът не повишава статистически значимо количеството на малондиалдехид, а червеното вино намалява малондиалдехида, като ефектите са най-силно изразени на 24-тия час от инкубацията.

Микотоксинът ZEA, приложен самостоятелно, повишава количеството на малондиалдехид в инкубационната среда, т.е. индуцира липидна пероксидация. Контролните проби съдържат етанол в концентрации, съответстващи на концентрациите на разтворителя в пробите със ZEA. За да докажем евентуална протекция на червеното вино спрямо ZEA-индуцирано повишение на липидната пероксидация, са проведени два типа

експерименти. В първия – тъканните препарати са преинкубирани с червено вино, като едната група е третирана впоследствие със ZEA. В този експеримент червеното вино предотвратява повишаването на липидната пероксидация, индуцирано от микотоксина в отсъствие на вино. В следващите експерименти установихме, че ZEA, инкубиран самостоятелно в тъканни срезове от тънки черва за период от 2-24 часа, повишава липидната пероксидация, което потвърждава токсичността на съединението. Преинкубацията с червено вино намалява ZEA-индуцираната липидна пероксидация. Протекцията е най-добре изразена на 24-тия час от инкубацията.

Червеното вино има протективен ефект върху липидната пероксидация, предизвикана от ZEA, върху тъканни срезове от тънко черво на плъх *in vitro*. За превенция на процесите на оксидативен стрес важна роля играят антиоксидантите. Веществата с антиоксидантна активност „улавят“ свободните, кислород-съдържащи радикали, намаляват образуването на реактивни кислородни радикали, понижават оксидативния стрес и предотвратяват процесите на липидна пероксидация. В основата на тези механизми стои фактът, че флавоноидите са полифенолни съединения, чиято химична природа позволява „улавянето“ на свободните радикали. Протекцията на червеното вино спрямо зearаленон-индуцираната токсичност най-вероятно се дължи на антиоксидантните свойства на полифенолните съединения. Резултатите от проведеното изследване показват, че червеното вино, като компонент на хранителната диета, може да антагонизира евентуална токсичност при контаминирани с микотоксини храни.

Библиография

1. Abid-Essefi, S. et al. Cytotoxicity, inhibition of DNA and protein syntheses and oxidative damage in cultured cells exposed to zearalenone. – *Toxico. In Vitro*, **18**, 2004, 467-474.
2. Bar-Or, D. et al. An analog of the human albumin N-terminus (Asp-Ala-His-Lys) prevents formation of copper-induced reactive oxygen species. – *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **284**, 2001, 856-862.
3. Bergamini, C. M. et al. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. – *Curr. Pharm. Des.*, **10**, 2004, 1611-1626.
4. Creppy, E. E. Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. – *Toxicol. Lett.*, **127**, 2002, 19-28.
5. Dawlatana, M. et al. The occurrence of mycotoxins in key commodities in Bangladesh: surveillance results from 1993 to 1995. – *J. Nat. Toxins.*, **11**, 1995, 379-386.

6. Fuhrman, B. et M. Aviram. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. – *Curr. Opin. Lipidol.*, **12**, 2001, 41-8.
7. Gelderblom, W. C. A. et al. Fumonisin-novel mycotoxins with cancer promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. – *Appl. Environ. Microbiol.*, **54**, 1998, 1806-1811.
8. Gronenberg, D. A., C. Grosse-Siestrup et A. Fischer. In vitro models to study hepatotoxicity. – *Toxicologic pathology*, **30**, 2002, 394-399.
9. Kuiper-Goodman, T., P. M. Scott et H. Watanabe. Risk assessment of mycotoxins zearalenone. – *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **7**, 1987, 253-306.
10. Kouadio, J. H. et al. Comparative study of cytotoxicity and oxidative stress induced by deoxynivalenol, zearalenone or fumonisin B1 in human intestinal cell line Caco-2. – *Toxicology*, **213**, 2005, 56-65.
11. Van de Kerkhof, E. G. et al. Characterization of rat small intestinal and colon precision – cut slices as an in vitro system for drug metabolism and induction studies. – *Drug Metab. Disposition*, **33**, 2005, 1613-1620.
12. Lacombe, O. et al. Localization of drug permeability along the rat small intestine, using markers of the paracellular, transcellular and some transporter routes. – *Eur. J. Pharm. Sci.*, **23**, 2004, 385-91.
13. Levitt, M. D. et al. Use of measurements of ethanol absorption from stomach and intestine to assess human ethanol metabolism. – *Am. J. Physiol.*, **273**, 1997, G951-7.
14. Lowry. Protein measurement with the Folin phenol reagent. – *J. Biol. Chem.*, **193**, 1951, 265.
15. Lioi, M. B. et al. Ochratoxin and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes. – *Mutat. Res.*, **557**, 2004, 19-24.
16. Magan, M. et al. Relationship between growth and mycotoxins production by *Fusarium* species, biocides and environment. – *Eur. J. Plant. Pathol.*, **108**, 2002, 685-690.
17. Mirocha, C. J. et C. M. Christensen. Oestrogenic mycotoxins synthesized by *Fusarium*. – In: Purchase, I. F. H. (Ed.), *Mycotoxins*. Elsevier, New York, 1974, 129-148.
18. Marasas, W. F. O. et al. Leukoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B1 isolated from *Fusarium moniliforme*. – *Onderstepoort J. Vet. Res.*, **55**, 1998, 197-203.
19. NTP, Carcinogenicity bioassay of zearalenone in F344/N rats nad F6C3F1 mice. National Toxicology Program Technical Reports Series **235**, 1982.
20. Olsen, M., H. Pettersson et K. H. Kiessling. Reduction of zearalenone to zearalenol in female rat liver by 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase. – *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **48**, 1981, 157-161.
21. Parrish, A. R., A. J. Gandolfi et K. Brendel. Precision-cut tissue slices: applications in pharmacology and toxicology. – *Life Sci.*, **57**, 1995, 1887-1901.
22. Rotter, B. A., D. B. Prelusky et J. J. Pestka. Toxicology of deoxynivalenol (vomitoxin). – *J. Toxicol. Environ. Health*, **48**, 1996, 1-34.
23. Stockmann-Juvala, H. et al. Fumonisin B1-induced toxicity and oxidative damage in U-118MG glioblastoma cells. – *Toxicology*, **202**, 2004, 173-183.
24. Watkins, B. A. et al. Dietary PUFA and flavonoids as deterrents for environmental pollutants. – *J. Nutritional. Biochem.*, **18**, 2006, 196-205.

✉ Адрес за кореспонденция:

В. Цанкова
Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“
Фармацевтичен факултет
Медицински университет
ул. „Дунав“ № 2
1000 София

✉ Address for correspondence:

V. Tsankova
Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology
Faculty of Pharmacy
Medical University
2 Dunav str.
1000 Sofia
