

ГЛУТАТІОН S-ТРАНСФЕРАЗА В ГЛУТАТІОН-ЗАЛЕЖНІЙ ЕНЗИМАТИЧНІЙ СИСТЕМІ СЛІПОЇ КИШКИ ТА ПЕЧІНКИ ТВАРИН

Федець О. М.

ВСТУП

Від перших даних про органічний матеріал, який пов'язаний з метаболізмом сірки, понад 130 років тривають дослідження, які багаторазово підтвердили участь у клітинному гомеостазі глутатіону (GSH) – трипептиду, що складається з гліцину, цистеїну та глутамінової кислоти¹.

Глутатіон S-трансфераза (GST) каталізує зв'язування великої різноманітності електрофілів на сульфгідрильні групи GSH. Глутатіонпероксидаза (GPx) належить до основних анти-оксидантних ензимів, які відіграють важливу роль у захисті від пошкодження клітин і тканин активними формами кисню. Кінцевим продуктом цієї реакції є глутатіон дисульфід (GSSG). У клітинах GSH регенерується з GSSG в результаті реакції, що каталізується глутатіонредуктазою (GR).

Наше життя пов'язане з щоденним впливом ксенобіотиків, які були внесені в навколишнє середовище людиною або є в ньому природньо. Хімічні речовини використовуються як ліки, пестициди, харчові і кормові добавки та стабілізатори. Тобто існує сильна залежність від хімічних речовин із яких близько 80% є мало або зовсім не токсичні. Підвищена потреба в обізнаності про потенційну токсичність ксенобіотиків породила вимоги для проведення випробувань на токсичність всіх нових хімічних речовин на лабораторних тваринах. Тому розвивається прогностичний напрямок досліджень, метою якого є вивчення раціональних даних про токсичність на тваринних моделях і екстраполяція цих даних на людину та інші види тварин, які схильні до ризику. В контролі інтоксикації чи детоксикації ксенобіотиків важлива роль належить

¹ Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, de Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1499-503. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00504-5.

біотрансформації, яка є сукупністю всіх хімічних реакцій, які змінюють структуру, розчинність та можливий розподіл нехарчових сполук, які, як правило, є чужородні для організму. Результатом біотрансформації може бути утворення фармакологічно або токсично активних та неактивних метаболітів, які легше виділяються з організмів. Це головний процес ліквідації жиророзчинних ксенобіотиків, які накопичуються в організмі і мають токсичну дію. При біотрансформації також утворюються реакційноздатні проміжні продукти, які можуть взаємодіяти з молекулами клітин і викликати їх загибель, пошкодження тканин або геномні зміни, які в кінцевому підсумку спричиняють рак². У сільськогосподарських тварин важливість дослідження процесів біотрансформації зростає через постійний вплив промислових і сільськогосподарських забруднень та використання фармакологічно активних речовин. Біотрансформація у продуктивних видів тварин актуальна для ветеринарної медицини та для здоров'я людини³.

Для ліквідації хімічних речовин живі організми створили ензиматичні системи, які перетворюють екзогенні та ендogenousні сполуки у більш гідрофільні похідні через реакції біотрансформації. Їх можна розділити на дві фази: перша включає окиснення, відновлення і гідроліз, що викриває функціональні групи в молекулі та друга, що включає зв'язування субстратів першої фази або безпосередньо сполук, які не метаболізовані в першій фазі. Продукти біотрансформації менш активні від вихідних сполук, але деякі метаболіти виділяються в незмінному вигляді зі зміненими або навіть підвищеними біологічними або фармако-токсикологічними властивостями. Тому чинники, які впливають на експресію та активність ензимів, що метаболізують ксенобіотики, впливають на стійкість організму до них і на сприйнятливості до ліків і отрут⁴.

Здатність свійських тварин витримати дію ксенобіотиків досліджувалась мало. Така інформація необхідна, щоб встановити

² Watkins 3rd JB, Klaassen CD. Xenobiotic biotransformation in livestock: comparison to other species commonly used in toxicity testing. *J Anim Sci*. 1986;63:933-42. DOI:10.2527/jas1986.633933x.

³ Szotakova B, Baliharova V, Lamka J, Nozinova E, Wsol V, Velik J, et al. Comparison of in vitro activities of biotransformation enzymes in pig, cattle, goat and sheep. *Res Vet Sci*. 2004;76(1):43-51. DOI:10.1016/s0034-5288(03)00143-7.

⁴ Gusson F, Carletti M, Albo AG, Dacasto M, Nebbia C. Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformation pathways in horse, cattle, pig, broiler chicks, rabbit and rat liver subcellular fractions. *Vet Res Commun*. 2006;30(3):271-83. DOI: 10.1007/s11259-006-3247-y.

міжвидові відмінності і для екстраполяції метаболічних і токсикологічних даних від одного виду тварин до іншого. Це необхідне для обґрунтування використання ветеринарних препаратів, що ліцензовані на основних видах, для використання невеликим або екзотичним продуктивним видам тварин. Також це необхідне для оцінки ризику потрапляння лікарських препаратів та інших хімічних засобів у тканини тварин та молоку які споживають люди⁵.

Через відсутність розуміння принципів проведення наукових досліджень, певні верстви суспільства впливають на дослідників, щоб змусити їх отримувати інформацію про токсичність хімічних речовин лише використовуючи сурогатні системи в умовах *in vitro*, зокрема ензими та ізольовані мікроорганізми. Звичайно ці системи є дуже корисними як додаток до розуміння загальної картини механізму взаємодії хімічної сполуки з тканиною в умовах *in vivo*⁶. До того ж всебічні дослідження на домашніх та свійських тваринах не можна виконати з етичних та економічних міркувань⁷. Але дослідження в умовах *in vitro* не є відповідною заміною здорового організму в якому на розвиток токсичних ефектів впливають динамічні процеси прийому їжі, розподілу, метаболізму, біотрансформації, активації і виділення⁸. При спробі екстралювати інформацію, отриману в одного виду тварин до іншого, було встановлено міжвидові різниці, що є основною проблемою. Тому необхідно оцінювати причини міжвидової відмінності в сприйнятливості до отруйних речовин, щоб, на основі досліджень на лабораторних тваринах, прогнозувати реакцію інших видів на хімічні сполуки. Більші знання про метаболізм цих речовин в одного виду і можливості іншого виду дадуть кращу оцінку прогнозування їх метаболічної долі і кінцевої токсичності⁹. Щоб гарантувати відтворюваність результатів

⁵ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

⁶ Friess SL. Critical issues facing animal scientists. *J Anim Sci.* 1983 Jan;56(1):217-21. doi: 10.2527/jas1983.561217x.

⁷ Watkins 3rd JB, Klaassen CD. Xenobiotic biotransformation in livestock: comparison to other species commonly used in toxicity testing. *J Anim Sci.* 1986;63:933-42. DOI:10.2527/jas1986.633933x.

⁸ Friess SL. Critical issues facing animal scientists. *J Anim Sci.* 1983 Jan;56(1):217-21. doi: 10.2527/jas1983.561217x.

⁹ Watkins 3rd JB, Klaassen CD. Xenobiotic biotransformation in livestock: comparison to other species commonly used in toxicity testing. *J Anim Sci.* 1986;63:933-42. DOI:10.2527/jas1986.633933x.

необхідно характеризувати повністю кожний вид тварин, що використовуються у дослідженні і тестуванні.

Інформацію, отриману від одного виду тварин важко екстраполювати до іншого. Тим не менш стверджують, що можливо використовувати один вид в якості моделі для інших не на основі екстраполяції а інтерполяції даних для кожного виду за даними порівняльного дослідження можливостей ензиматичної системи¹⁰.

В ряді досліджень були проведені порівняльні відмінності метаболізму ксенобіотиків між основними видами сільсько-господарських тварин, але відносно мало даних доступно про такі менш важливі продуктивні види як кінь і кріль. Ці види в останні роки набули більшого значення як другорядні продуктивні види в деяких країнах Європейського Союзу. Тому існує необхідність у порівняльних даних, оскільки не достатньо ліків, які зареєстровані для цих видів і це призводить до використання інших лікарських засобів, що затверджені для інших основних видів¹¹.

Є повідомлення про значні міжвидові відмінності в експресії і активності ензимів, які метаболізують ксенобіотики, але продуктивні види тварин були предметом лише обмеженого числа досліджень. Тому необхідні дослідження вмісту GSH та пов'язаних з ним ензимів у печінці і слизовій оболонці сліпої кишки тварин та порівняння міжвидових відмінностей.

1. Теоретичне обґрунтування проблеми

1.1. Глутатіон S-трансфераза кишок¹²

Ксенобіотики, що поступають в травну систему, контактують із її слизовою оболонкою, яка приймає участь у всмоктуванні та частковому виведенні цих екзогенних та додаткових ендогенних сполук. Одним із численних ензимів, що каталізують ці процеси є

¹⁰ Smith GS, Watkins JB, Thompson TN, Rozman K, Klaassen CD. Oxidative and conjugative metabolism of xenobiotics by livers of cattle, sheep, swine and rats. *J Anim Sci.* 1984;58(2):386-95. DOI: 10.2527/jas1984.582386x.

¹¹ Gusson F, Carletti M, Albo AG, Dacasto M, Nebbia C. Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformation pathways in horse, cattle, pig, broiler chicks, rabbit and rat liver subcellular fractions. *Vet Res Commun.* 2006;30(3):271-83. DOI: 10.1007/s11259-006-3247-y.

¹² Федець ОМ. Глутатіонтрансферази кишок. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2014;16(3):328-38.

GST. Вперше її виявили у печінці¹³. У цій тканині проведено більшість досліджень ензиму по встановленню його будови, властивостей та функцій.

GST є чутливішим індикатором гепатоцелюлярних пошкоджень, ніж загальноприйняте визначення рівня трансаміназ. При некрозі гепатоцитів рівень GSTA в крові щурів зростає у 10-разів¹⁴. Цей ензим становить 10% розчинних протеїнів в печінці щурів¹⁵, або 5% загального протеїну цитозольної фракції печінки людини¹⁶. Протеїни, які беруть участь у перетворенні глутатіону в клітинах слизової оболонки ободової кишки миші (сюди входить і GST) становлять 3,7% від усіх функціональних протеїнів¹⁷.

Активність GST в тонких кишках людини становить 7,4% від загальної активності печінки¹⁸, в шлунку, ободовій та прямій кишках – 5%, в тонких кишках вона зменшується з проксимального до дистального відділу¹⁹. В сигмоподібному згині ободової кишки активність ензиму в 7 разів нижча, ніж в печінці²⁰.

Найвищий рівень експресії мРНК мікросомальної ізоформи mGST1 в печінці людини і щура. По відношенню до цієї тканини у тонких кишках людини цей показник становить 23%, а у ободовій

¹³ Booth J, Boyland E, Sims P. An enzyme from rat liver catalysing conjugations with glutathione. *Biochem J.* 1961;79(3):516-24. DOI: 10.1042/bj0790516.

¹⁴ Weiss YG, Bellin L, Kim PK, Andrejko KM, Haaxma CA, Raj N, et al. Compensatory hepatic regeneration after mild, but not fulminant, intraperitoneal sepsis in rats. *Am J Gastroint Liver Phys.* 2001;280(5):968-73. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.G968.

¹⁵ Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem.* 1983;52:711-60. DOI: 10.1146/annurev.bi.52.070183.00343.

¹⁶ Wilce MC, Parker MW. Structure and function of glutathione S-transferases. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1205(1):1-18. DOI: 10.1016/0167-4838(94)90086-8.

¹⁷ Magdeldin S, Yoshida Y, Li H, Maeda Y, Yokoyama M, Enany S, et al. Murine colon proteome and characterization of the protein pathways. *BioData Min.* 2012;5(11):1-14. DOI: 10.1186/1756-0381-5-11.

¹⁸ Peters WH, Nagengast FM, van Tongeren JH. Glutathione S-transferase, cytochrome P450, and uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase in human small intestine and liver. *Gastroenterology.* 1989;96(3):783-9.

¹⁹ Siegers CP, Bartels L, Riemann D. Effects of fasting and glutathione depletors on the GSH-dependent enzyme system in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Pharmacology.* 1989;38(2):121-8. DOI: 10.1159/000138529.

²⁰ Temellini A, Castiglioni M, Giuliani L, Mussi A, PC, Giulianotti PC, Pietrabissa A, et al. Glutathione conjugation with 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB): Interindividual variability in human liver, lung, kidney and intestine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995;33(9):498-503.

кишці – 35%; у шура в шлунку – 8%, 12-палій кишці – 4,3%, тонких кишках – 3,8%, ободовій кишці – 0,6%²¹.

Концентрація GSH у слизовій оболонці ободової і прямої кишки людини вдвічі менша ніж у печінці²². У слизовій оболонці 12-палої кишки концентрація GSH 17,6 нМоль/мг протеїну, а GSSG 0,32 нМоль/мг протеїну²³. Концентрація GSH в слизовій оболонці тонких кишок шура становить 2,96±0,26 ммоль/г тканини. Активність GST найвища в 12-палій кишці, а найнижча в кінці клубової, тобто зменшується в напрямку від порожньої до клубової кишки²⁴. У слизовій оболонці 12-палої кишки, порівняно з шлунком, вищі вміст GSH (0,0351 проти 0,023 мкмоль/мг протеїну), GSTA (20 проти 4,5 мкг/мг протеїну) та загальна активність GST (0,832 проти 0,6265 мкмоль/хв×мг протеїну), проте вміст GSTP навпаки вищий у шлунку (16,5 проти 11,2 мкг/мг протеїну)²⁵.

У слизовій оболонці 12-палої, порожньої та клубової кишок овець активність GST в 2-3 рази більша, ніж в сліпій та ободовій кишках (1,021-2,164 проти 0,314-0,799 мкмоль/хв×г тканини)²⁶.

Серед понад 45 сполук, з якими проявляє активність GST, найпоширенішим субстратом є 1-Cl-2,4 динітобензен (табл. 1).

²¹ Estonius M, Forsberg L, Danielsson O, Weinander R, Kelner MJ, Morgenstern R. Distribution of microsomal glutathione transferase 1 in mammalian tissues. A predominant alternate first exon in human tissues. *Eur J Biochem.* 1999;260(2):409-413. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00165.x.

²² Siegers CP, Bartels L, Riemann D. Effects of fasting and glutathione depletors on the GSH-dependent enzyme system in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Pharmacology.* 1989;38(2):121-8. DOI: 10.1159/000138529.

²³ Goichon A, Coëffier M, Claeysens S, Lecleire S, Cailleux AF, Bôle-Feysot C, et al. Effects of an enteral glucose supply on protein synthesis, proteolytic pathways, and proteome in human duodenal mucosa. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(3):784-94. DOI: 10.3945/ajcn.110.009738.

²⁴ Iizumi G, Sadoya Y, Hino S, Shibuya N, Kawabata H. Proteomic characterization of the site-dependent functional difference in the rat small intestine. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1774(10):1289-98. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1991.tb00836.x.

²⁵ Hoensch H, Morgenstern I, Petereit G, Siepmann M, Peters WHM, Roelofs HMJ, et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. *Gut.* 2002;50(2):235-40. DOI 10.1136/gut.50.2.235.

²⁶ Larrieu G, Kaddouri M, Galtier P. Comparison of mucosal drug conjugative rates along the gastrointestinal tract of female sheep. *J Vet Pharmacol.Ther.* 1991;14(3):263-8. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1991.tb00836.x.

З проксимального до середнього та дистального відділів тонких кишок щура активність GST з етакриновою кислотою також зменшується з 0,0291 до 0,0211 та 0,0131 мкмоль/хв×мг протеїну²⁷. За іншими даними²⁸ в тонких кишках вона становить 0,011, а в ободовій кишці 0,009 мкмоль/хв×мг протеїну.

Таблиця 1

Активність GST з 1-Cl-2,4 динітробенzenом (мкмоль/хв×мг протеїну) у слизовій оболонці кишок людини, щура, та миші

Ділянки кишечника	Людина	Щур	Миша
1	2	3	4
Тонка кишка	0,737 ²⁹ ; 0,116 ³⁰	1,3 ³¹ ; 0,832 ³² ; 0,5 ³³ ;	0,823 ³⁴ ; 0,39 ³⁵ ;

²⁷ Clifton G, Kaplowitz N. The glutathione S-transferases of the small intestine in the rat. *Cancer Res.* 1977;37(3):788-91.

²⁸ Hayes JD, Mantle TJ. Use of immuno-blot techniques to discriminate between the glutathione S-transferase Yf, Yk, Ya, Yn/Yb and Yc subunits and to study their distribution in extrahepatic tissues. Evidence for three immunochemically distinct groups of transferase in the rat. *Biochem J.* 1986;233(3):779-88. DOI: 10.1042/bj2330779.

²⁹ Nijhoff WA, Grubben MJ, Nagengast FM, Jansen JB, Verhagen H, van Poppel G, et al. Effects of consumption of Brussels sprouts on intestinal and lymphocytic glutathione S-transferases in humans. *Carcinogenesis.* 1995;16(9):2125-8. DOI: 10.1093/carcin/16.9.2125.

³⁰ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.

³¹ Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr.* 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

³² Hoensch H, Morgenstern I, Petereit G, Siepmann M, Peters WHM, Roelofs HMJ, et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. *Gut.* 2002;50(2):235-40. DOI 10.1136/gut.50.2.235.

³³ Hatono S, Jimenez A, Wargovich MJ. Chemopreventive effect of S-allylcysteine and its relationship to the detoxification enzyme glutathione S-transferase. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis.* 1996;17(5):1041-4. DOI: 10.1093/carcin/17.5.1041.

³⁴ Benson AM, Barretto PB. Effects of disulfiram, diethyldithiocarbamate, bisethylxanthogen, and benzyl isothiocyanate on glutathione transferase activities in mouse organs. *Cancer Res.* 1985;45(9):4219-23.

³⁵ Andorfer JH, Tchaikovskaya T, Listowsky I. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary

Продовження табл. 1

1	2	3	4
		0,25 ³⁶ , 0,363 верхній, 0,134 середній, 0,059 нижній відділ ³⁷ ; 0,11 ³⁸ , 0,069 ³⁹	0,346 ⁴⁰ ; 0,346 ⁴¹
Ободова кишка	0,171 ⁴² ;	0,7 ⁴³ ; 0,60 ⁴⁴ ;	0,64 ⁴⁵

organosulfur compounds. *Carcinogenesis*. 2004;25(3):359-67. DOI: 10.1093/carcin/bgh023.

³⁶ Hayes JD, Mantle TJ. Use of immuno-blot techniques to discriminate between the glutathione S-transferase Yf, Yk, Ya, Yn/Yb and Yc subunits and to study their distribution in extrahepatic tissues. Evidence for three immunochemically distinct groups of transferase in the rat. *Biochem J*. 1986;233(3):779-88. DOI: 10.1042/bj2330779.

³⁷ van Lieshout EM, Tiemessen DM, Peters WH, Jansen JB. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on glutathione S-transferases of the rat digestive tract. *Carcinogenesis*. 1997;18(3):485-90. DOI: 10.1093/carcin/18.3.485.

³⁸ Tahir MK, Ozer N, Mannervik B. Isoenzymes of glutathione transferase in rat small intestine. *Biochem J*. 1988;253(3):759-64. DOI: 10.1042/bj2530759.

³⁹ Ansil PN, Prabha SP, Nitha A, Latha MS. Chemopreventive effect of *Amorphophallus campanulatus* (Roxb.) blume tuber against aberrant crypt foci and cell proliferation in 1, 2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(9):5331-9. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.9.5331.

⁴⁰ De Long MJ, Prochaska HJ, Talalay P. Tissue-specific induction patterns of cancer-protective enzymes in mice by tert-butyl-4-hydroxyanisole and related substituted phenols. *Cancer Res*. 1985;45(2):546-51.

⁴¹ Gao J, Kashfi K, Liu X, Rigas B. NO-donating aspirin induces phase II enzymes in vitro and in vivo. *Carcinogenesis*. 2006;27(4):803-10. doi: 10.1093/carcin/bgi262.

⁴² Peters WH, Nagengast FM, Wobbes T. Glutathione S-transferases in normal and cancerous human colon tissue. *Carcinogenesis*. 1989;10(12):2371-4. DOI: 10.1093/carcin/10.12.2371.

⁴³ Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr*. 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

⁴⁴ Challa A, Rao DR, Chawan CB, Shackelford L. Bifidobacterium longum and lactulose suppress azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis*. 1997;18(3):517-21. doi: 10.1093/carcin/18.3.517.

⁴⁵ Andorfer JH, Tchaikovskaya T, Listowsky I. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary

Продовження табл. 1

1	2	3	4
	0,170 (0,038-0,307) ⁴⁶ ; 0,116 ⁴⁷ ; 0,068 ⁴⁸	0,372 ⁴⁹ ; 0,25 ⁵⁰ ; 0,17 ⁵¹ ; 0,158 ⁵² ; 0,10 ⁵³ ; 0,084 ⁵⁴ ; 0,070-0,071 ⁵⁵ ;	

organosulfur compounds. *Carcinogenesis*. 2004;25(3):359-67. DOI: 10.1093/carcin/bgh023.

⁴⁶ Redmond SM, Joncourt F, Buser K, Ziemiecki A, Altermatt HJ, Fey M, et al. Assessment of P-glycoprotein, glutathione-based detoxifying enzymes and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase as potential indicators of constitutive drug resistance in human colorectal tumors. *Cancer Res*. 1991;51(8):2092-7.

⁴⁷ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res*. 1989;49(17):4866-9.

⁴⁸ Bhaskar L, Ramakrishna BS, Balasubramanian KA. Colonic mucosal antioxidant enzymes and lipid peroxide levels in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995;10(2):140-3 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01068.x.

⁴⁹ Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Chemoprevention of colon carcinogenesis by organosulfur compounds. *Cancer Res*. 1993;53(15):3493-8.

⁵⁰ Hatono S, Jimenez A, Wargovich MJ. Chemopreventive effect of S-allylcysteine and its relationship to the detoxification enzyme glutathione S-transferase. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis*. 1996;17(5):1041-4. DOI: 10.1093/carcin/17.5.1041.

⁵¹ Hayes JD, Mantle TJ. Use of immuno-blot techniques to discriminate between the glutathione S-transferase Yf, Yk, Ya, Yn/Yb and Yc subunits and to study their distribution in extrahepatic tissues. Evidence for three immunochemically distinct groups of transferase in the rat. *Biochem J*. 1986;233(3):779-88. DOI: 10.1042/bj2330779.

⁵² Ghadi FE, Ghadi FE, Ghara AR, Bhattacharyya S, Dhawan DK. Selenium as a chemopreventive agent in experimentally induced colon carcinogenesis *World J Gastrointest Oncol*. 2009;1(1):74-81. DOI: 10.4251/wjgo.v1.i1.74.

⁵³ Bhattacharjee S, Rana T, Sengupta A. Inhibition of lipid peroxidation and enhancement of GST activity by cardamom and cinnamon during chemically induced colon carcinogenesis in Swiss albino mice. *As Pac J Cancer Prev*. 2007;8(4):578-82.

⁵⁴ Sharma RA, Ireson CR, Verschoyle RD, Hill KA, Williams ML, Leuratti C. Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels *Clin Cancer Res*. 2001;7(5):1452-8.

⁵⁵ Ansil PN, Prabha SP, Nitha A, Latha MS. Chemopreventive effect of *Amorphophallus campanulatus* (Roxb.) blume tuber against aberrant crypt foci and

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
		0,068 ⁵⁶ ; 0,052-0,060 ⁵⁷ ; 0,052-0,074 ⁵⁸ ; 0,042 ⁵⁹	

З проксимального до середнього та дистального відділів тонких кишок щура активність GST з етакриноювою кислотою також зменшується з 0,0291 до 0,0211 та 0,0131 мкмоль/хв×мг протеїну⁶⁰. За іншими даними⁶¹ в тонких кишках вона становить 0,011, а в ободовій кишці 0,009 мкмоль/хв×мг протеїну.

У слизовій оболонці тонких кишок щура виявлені ізоензими GSTM1-1, GSTM4-4 та GSTP7-7⁶². Зокрема в 12-палій кишці присутні цитозольні GSTA і GSTP та мікросомальна GST⁶³.

cell proliferation in 1, 2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(9):5331-9. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.9.5331.

⁵⁶ van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis.* 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

⁵⁷ Challa A, Rao DR, Reddy BS. Interactive suppression of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rat colon by phytic acid and green tea. *Carcinogenesis.* 1997;18(10):2023-6. DOI: 10.1093/carcin/18.10.2023.

⁵⁸ Kuratko C, Pence BC. Rat colonic antioxidant status: interaction of dietary fats with 1,2-dimethylhydrazine challenge. *J Nutr.* 1992;122(2):278-82. DOI: 10.1093/jn/122.2.278.

⁵⁹ Pence BC. Dietary selenium and antioxidant status: toxic effects of 1,2-dimethylhydrazine in rats. *J Nutr.* 1991;121(1):138-44. DOI: 10.1093/jn/121.1.138.

⁶⁰ Clifton G, Kaplowitz N. The glutathione S-transferases of the small intestine in the rat. *Cancer.Res.* 1977;37(3):788-91.

⁶¹ Hayes JD, Mantle TJ. Use of immuno-blot techniques to discriminate between the glutathione S-transferase Yf, Yk, Ya, Yn/Yb and Yc subunits and to study their distribution in extrahepatic tissues. Evidence for three immunochemically distinct groups of transferase in the rat. *Biochem J.* 1986;233(3):779-88. DOI: 10.1042/bj2330779.

⁶² Tahir MK, Ozer N, Mannervik B. Isoenzymes of glutathione transferase in rat small intestine. *Biochem J.* 1988;253(3):759-64. DOI: 10.1042/bj2530759.

⁶³ Otieno MA, Baggs RB, Hayes JD, Anders MW. Immunolocalization of microsomal glutathione S-transferase in rat tissues. *Drug Metab Dispos.* 1997;25(1):12-20.

В ободовій кишці виявлено ізоензими GSTA, GSTM та GSTP. Переважає у цій тканині GSTP, у жінок її активність в 1,6 раза вища ніж у чоловіків⁶⁴.

Рівень експресії GSTA2 у слизовій оболонці самців мавп у 8 разів вищий, ніж у самок. Така різниця може бути причиною статевих відмінностей у метаболізмі лікарських препаратів⁶⁵.

GSTA переважає в епітелії тонких кишок, але не в криптах, в епітелії ободової кишки відсутня, GSTP – в епітелії тонких і ободової кишок, GSTM виявлена лише в половини індивідів у епітелії тонких кишок, мікосомальна GST виявлена в незначних кількостях⁶⁶.

У 12-палій кишці людини вміст ізоензимів GSTA, GSTM та GSTP $8,441 \pm 1,365$, $0,536 \pm 0,248$ та $3,002 \pm 0,223$ мкг/мг протеїну. В прямій кишці переважають ізоензими GSTP – $2,849 \pm 0,246$, менше GSTM – $0,495 \pm 0,242$, а GSTA присутні в мінорній кількості $0,149 \pm 0,031$ мкг/мг протеїну⁶⁷. Концентрація GSTP в порожній, клубовій та ободовій кишках вища ніж в печінці, а GSTM виявлена не у всіх індивідів⁶⁸.

Серед ізоензимів шлунково-кишкового тракту людини переважають GSTP1, GSTA1 та GSTA2, а GSTM1 та GSTM3 є мінорними компонентами. Експресія GSTP1 зменшується від шлунка до ободової кишки. Експресія GSTA1 та GSTA2 найвища у 12-палій та тонких кишках, вона понижується з проксимального до дистального відділу тонких кишок. В ободовій кишці та шлунку експресія обидвох ізоензимів низька. Рівень експресії GSTA1 в 20-800 разів нижчий, ніж в тонких кишках. Відповідно ободова кишка і

⁶⁴ Singhal SS, Saxena M, Awasthi S, Ahmad H, Sharma R, Awasthi YC. Gender related differences in the expression and characteristics of glutathione S-transferases of human colon. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1171(1):19-26. DOI: 10.1016/0167-4781(92)90135-m.

⁶⁵ Uno Y, Ohuchi T, Uehara S, Kito G, Kamataki T, Nagata R. Sex-related differences in the expression of mfGSTA2, a novel GST identified in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Drug Metab Dispos*. 2009;37(3):453-6. DOI: 10.1124/dmd.108.023747.

⁶⁶ Hayes PC, Harrison DJ, Bouchier IA, McLellan LI, Hayes JD. Cytosolic and microsomal glutathione S-transferase isoenzymes in normal human liver and intestinal epithelium. *Gut*. 1989;30(6):854-9. DOI: 10.1136/gut.30.6.854.

⁶⁷ Nijhoff WA, Grubben MJ, Nagengast FM, Jansen JB, Verhagen H, van Poppel G, et al. Effects of consumption of Brussels sprouts on intestinal and lymphocytic glutathione S-transferases in humans. *Carcinogenesis*. 1995;16(9):2125-8. DOI: 10.1093/carcin/16.9.2125.

⁶⁸ Corrigan AV, Kirsch RE. Glutathione S-transferase distribution and concentration in human organs. *Biochem Int*. 1988;16(3):443-8.

шлунок, порівняно з 12-палою та тонкими кишками, мають меншу здатність до детоксикації канцерогенів та, відповідно, більший ризик генотоксичного ефекту специфічних для GSTA1 субстратів, що може бути фактором більшої сприйнятливості до раку⁶⁹.

Мікробний статус впливає на експресію GST в тканинах господаря. Рівень GSTA1/2 у сліпій та ободовій кишках стерильних від мікрофлори щурів вищий за норму у 2,6-3,3 і 4-5 разів відповідно. Можливо це тому, що ця мікрофлора не контактує з компонентами корму, які впливають на ензими і у взаємодії мікроорганізм-господар є альтернативний механізм⁷⁰, зокрема і GST. У щурів з високим вмістом у дієті сахарози, насичених жирних кислот та казеїнату натрію рівень GSTP1 на 20% вищий, ніж у стерильних від мікрофлори тварин⁷¹.

Активність GST у щурів та мишей зростає під впливом (згодовування або ін'єкції) фенобарбіталу (в шлунку, 12-палій, порожній та ободовій кишках)⁷², бутилгідрокситолуєну (в 12-палій, тонких та ободовій кишках)⁷³, 3-хлор-4- (дихлорметил)-5-гідрокси-2(5H)-фуранону (в 12-палій кишці на 59%)⁷⁴, піразолу (в ободовій кишці вдвічі)⁷⁵.

⁶⁹ Coles BF, Coles BF, Chen G, Kadlubar FF, Radominska-Pandya A. Interindividual variation and organ-specific patterns of glutathione S-transferase alpha, mu, and pi expression in gastrointestinal tract mucosa of normal individuals. *Arch Biochem Biophys.* 2002;403(2):270-6. DOI: 10.1016/s0003-9861(02)00226-6.

⁷⁰ Meinel W, Sczesny S, Brigelius-Flohé R, Blaut M, Glatt H. Impact of gut microbiota on intestinal and hepatic levels of phase 2 xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(6):1179-86. DOI: 10.1124/dmd.108.025916.

⁷¹ van Lishaut S, Rechkemmer G, Rowland I, Dolara P, Pool-Zobel BL. The carbohydrate crystalline and colonic microflora modulate expression of glutathione S-transferase subunits in colon of rats. *Eur J Nutr.* 1999;38(2):76-83. DOI: 10.1007/s003940050047.

⁷² Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

⁷³ Jaeschke H, Wendel A. Manipulation of mouse organ glutathione contents. II: Time and dose-dependent induction of the glutathione conjugation system by phenolic antioxidants. *Toxicology.* 1986;39(1):59-70. DOI: 10.1016/0300-483x(86)90159-9.

⁷⁴ Heiskanen K, Linstrom-Seppä P, Haataja L, Vahtinen SL, Vartiainen T, Komulainen H. Altered enzyme activities of xenobiotic biotransformation in kidneys after subchronic administration of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) to rats. *Toxicology.* 1995;100(1-3):121-8. DOI: 10.1016/0300-483x(95)03075-q.

⁷⁵ Rosenberg DW, Mankowski DC. Induction of cyp2e-1 protein in mouse colon. *Carcinogenesis.* 1994;15(1):73-8. DOI: 10.1093/carcin/15.1.73.

Від бутилгідроксианізоли в слизовій оболонці тонких кишок щура зростає загальна активність GST в 2,3 рази, активність GSTM та GSTA в 1,3-1,5 та 1,6-2,1 рази⁷⁶ і рівень мРНК GSTM та GSTA в 15 та 100 разів, а зміни мРНК GSTP незначні⁷⁷.

Після ін'єкцій 1,2-диметилгідразину в слизовій оболонці ободової кишки мишей у 1,8 рази зростає активність GST⁷⁸. Проте інші дослідження не показали змін активності GST та вмісту GSH в слизовій оболонці ободової кишки щурів після ін'єкцій 1,2-диметилгідразину⁷⁹.

Наслідком згодовування щурам пронила-лізину (антиоксидант хлібної скоринки) є підвищення у слизовій оболонці сліпої та ободової кишок активності GSH-залежних ензимів (GST, GPx, GR), які понижувались в результаті ін'єкцій 1,2-диметилгідразину, що проявляє канцерогенну дію⁸⁰. Такий же ефект мало введення в раціон флаванону морину⁸¹ і екстракту орегано⁸².

Результатом підшкірного введення щурам глюкагон-подібного пептиду-2 було підвищення експресії GSTA (+91%) та кон'югації 1-CI-2,4-динітробензену (+64%) у слизовій оболонці порожньої

⁷⁶ Nijhoff WA, Peters WH. Induction of rat hepatic and intestinal glutathione S-transferases by dietary butylated hydroxyanisole. *Biochem Pharm.* 1992;44(3):596-600. DOI: 10.1016/0006-2952(92)90456-s.

⁷⁷ Pearson WR, Reinhart J, Sisk SC, Anderson KS, Adler PN. Tissue-specific induction of murine glutathione transferase mRNAs by butylated hydroxyanisole *J Biol Chem.* 1988;263(26):13324-32.

⁷⁸ Delker DA, Bammler TK, Rosenberg DW. A comparative study of hepatic and colonic metabolic enzymes in inbred mouse lines before and after treatment with the colon carcinogen, 1,2-dimethylhydrazine. *Drug Metab. Dispos.* 1996;24(4):408-13.

⁷⁹ Tacchi-Bedford AM, Whyman GD, McLean AE. DNA alkylation by 1,2-dimethylhydrazine in the rat large intestine and liver: influence of diet and enzyme induction. *Toxicology.* 1988;50(2):181-91. DOI: 10.1016/0300-483x(88)90090-x.

⁸⁰ Selvam JP, Aranganathan S, Gopalan R, Nalini N. Chemopreventive efficacy of pronyl-lysine on lipid peroxidation and antioxidant status in rat colon carcinogenesis *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23(3):293-302. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00670.x.

⁸¹ Sreedharan V, Venkatachalam KK, Namasivayam N. Effect of morin on tissue lipid peroxidation and antioxidant status in 1, 2-dimethylhydrazine induced experimental colon carcinogenesis. *Invest New Drugs.* 2009;27(1):21-30. DOI: 10.1007/s10637-008-9136-1.

⁸² Srihari T, Sengottuvelan M, Nalini N. Dose-dependent effect of oregano (*Origanum vulgare* L.) on lipid peroxidation and antioxidant status in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *J Pharm Pharmacol.* 200;60(6):787-94. DOI: 10.1211/jpp.60.6.0015.

кишки⁸³. Механізм, за допомогою якого відбувається збільшення GSTA вивчений неповністю. Можливо глюкагон-подібний пептид-2 взаємодіє з ентероцитами через рецептори глюкагону, що призводить до активації протеїну G, а потім, до активації аденілатциклази. Збільшення формування цАМФ активує транскрипційні фактори, можливо, через протеїнкіназу A, що, в кінцевому рахунку, призводить до індукції транскрипції окремих генів, зокрема і гену GST⁸⁴.

За дії інсуліну, гепарину та похідних кортизолу в слизовій оболонці 12- палої кишки людини значно підвищується рівень GSTP і дещо менше GSTA і GSTT1. Менший ефект мали анальгетики парацетамол і метамізол та діуретичні препарати, а цитостатики навпаки пригнічували цей ензим⁸⁵.

У щурів, яким згодовували овес мікросомальна активність GST в ободовій кишці (0,0099 мкмоль/хв×мг протеїну) вдвічі вища ніж у тварин яким згодовували висівки пшениці (0,0047 мкмоль/хв×мг протеїну). Не виявлено дієтичного впливу на мікросомальну активність GST у тонкій кишці⁸⁶. Це пов'язане з продукцією проміжних сполук, що утворюються при перетравлюванні цих компонентів раціону⁸⁷. При згодовуванні щурам раціону із 12% вмістом ріпаку, під впливом глюкозинолатів в печінці та товстих кишках зростає активність GST, проте в тонких кишках змін немає⁸⁸.

⁸³ Villanueva SS, Perdomo VG, Ruiz ML, Rigalli JP, Arias A, Luquita MG, et al. Effect of glucagon-like peptide 2 on hepatic, renal, and intestinal disposition of 1-chloro-2,4-dinitrobenzene Drug Metab. Dispos. 2012;40(7):1252-8. DOI: 10.1124/dmd.111.044339.

⁸⁴ Villanueva SS, Arias A, Ruiz ML, Rigalli JP, Pellegrino JM, Vore M, et al. Induction of intestinal multidrug resistance-associated protein 2 by glucagon-like Peptide 2 in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335(2):332-41. DOI: 10.1124/jpet.110.171041.

⁸⁵ Hoensch H, Morgenstern I, Peterleit G, Siepmann M, Peters WHM, Roelofs HJM, et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. Gut. 2002;50(2):235-40. DOI 10.1136/gut.50.2.235.

⁸⁶ Roland N, Nugon-Baudon L, Flinois JP, Beaune P. Hepatic and intestinal cytochrome P-450, glutathione-S-transferase and UDP-glucuronosyl transferase are affected by six types of dietary fiber in rats inoculated with human whole fecal flora. J Nutr. 1994;124(9):1581-7. DOI: 10.1093/jn/124.9.1581.

⁸⁷ Roland N, Nugon-Baudon L, Andrieux C, Szylił O. Comparative study of the fermentative characteristics of inulin and different types of fibre in rats inoculated with a human whole faecal flora. Brit J Nutr. 1995;74(2):239-49. DOI: 10.1079/bjn19950127.

⁸⁸ Roland N, Rabot S, Nugon-Baudon L. Modulation of the biological effects of glucosinolates by inulin and oat fibre in gnotobiotic rats inoculated with a human

При згодовуванні шурам висівок пшениці у 12-палій кишці підвищується активність GST. Це може бути результатом стимулюючого впливу дієти на ріст бактерій та безпосереднього адсорбцією і підвищеною ліквідацією дієтичного мутагена та (або) його метаболітів. Як результат у тварин понижуються мутації і ракові захворювання⁸⁹.

Активність GST була підвищена у слизовій оболонці порожньої кишки кіз, яким згодовували соєвий протеїн, але ніякої різниці пов'язаної з харчуванням не було помічено в печінці⁹⁰.

Дієтична глюкоза змінює експресію декількох протеїнів слизовій оболонки 12-палої кишки людини. Зокрема, підвищена експресія GSTO1 у відповідь на глюкозу протидіє перевиробництву вільних радикалів, які утворюються за рахунок аеробного метаболізму глюкози, а GSTO1, як елемент антиоксидантної систем, бере участь в поглинанні цих вільних радикалів⁹¹. Можливо цей механізм був причиною зростання рівня GSTA і GSTP у слизовій оболонці 12-палої кишки людей, які споживали більше фруктів та овочів⁹². Результатом такої дієти було зростання загальної активності GST і в слизовій оболонці прямої кишки⁹³.

whole faecal flora. *Food Chem Toxicol.* 1996;34(8):671-7. DOI: 10.1016/0278-6915(96)00038-5.

⁸⁹ Ferguson LR, Harris PJ, Kestell P, Zhu S, Munday R, Munday CM. Comparative effects in rats of intact wheat bran and two wheat bran fractions on the disposition of the mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline. *Mutat Res.* 2011;716(1-2):59-65. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.08.005.

⁹⁰ Kuhla S, Rudolph PE, Albrecht D, Schoenhusen U, Zitnan R, Tomek W, et al. A milk diet partly containing soy protein does not change growth but regulates jejunal proteins in young goats. *J Dairy Sci.* 2007;90(9):4334-45. DOI: 10.3168/jds.2007-0022.

⁹¹ Estonius M, Forsberg L, Danielsson O, Weinander R, Kelner MJ, Morgenstern R. Distribution of microsomal glutathione transferase 1 in mammalian tissues. A predominant alternate first exon in human tissues. *Eur J Biochem.* 1999;260(2):409-413. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00165.x.

⁹² Hoensch H, Morgenstern I, Peterleit G, Siepmann M, Peters WHM, Roelofs HMJ, et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. *Gut.* 2002;50(2):235-40. DOI 10.1136/gut.50.2.235.

⁹³ Wark PA, Grubben MJ, Peters WH, Nagengast FM, Kampman E, Kok FJ, et al. Habitual consumption of fruits and vegetables: associations with human rectal glutathione S-transferase. *Carcinogenesis.* 2004;25(11):135-42. DOI: 10.1093/carcin/bgh238.

При споживанні глюкозинолатів в слизовій оболонці прямої кишки людини зростає рівень ізоензимів GSTA та GSTP на 30 і 15%⁹⁴. Дослідження проведені серед популяції мешканців Сингапуру показали, що споживання ізотіоціанатів, які присутні в овочах хрестоцвітних рослин, знижує ризик розвитку колоректального раку в осіб з нульовими генотипами GSTM1 та GSTT1 і, як наслідок, меншою здатністю метаболізувати та видаляти ізотіоціанати⁹⁵.

Ізотіоціанат сульфорафан, що утворюється з глюкозинолатів броколі, в просвіті порожньої кишки людини в основному пасивно транспортується в ентероцити, де проходить його зв'язування з GSH за участю GST, про що свідчить 2,5-кратне збільшення в ентероцитах експресії мРНК GSTA1. Після цього глутатіонові кон'югати всмоктуються в кров, або виводяться у просвіт кишки. Тут частина сульфорафану, що не всмокталась, неензиматично зв'язується з GSH, який надходить сюди з жовчю. Тобто транспорт сульфорафану через слизову оболонку незначний⁹⁶.

У щурів з хронічною діареєю на половину знижені концентрація GSH та активність GST в слизовій оболонці порожньої, клубової та ободової кишок⁹⁷.

Активність GST в слизовій оболонці ободової кишки людини при коліті зменшується на 30%⁹⁸.

⁹⁴ Nijhoff WA, Grubben MJ, Nagengast FM, Jansen JB, Verhagen H, van Poppel G, et al. Effects of consumption of Brussels sprouts on intestinal and lymphocytic glutathione S-transferases in humans. *Carcinogenesis*. 1995;16(9):2125-8. DOI: 10.1093/carcin/16.9.2125.

⁹⁵ Seow A, Yuan JM, Sun CL, Van Den Berg D, Lee HP, Yu MC. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis*. 2002;23(12):2055-61. DOI: 10.1093/carcin/23.12.2055.

⁹⁶ Petri N, Tannergren C, Holst B, Mellon FA, Bao Y, Plumb GW. Absorption/metabolism of sulforaphane and quercetin, and regulation of phase II enzymes, in human jejunum in vivo. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(6):805-13. DOI: 10.1124/dmd.31.6.805.

⁹⁷ Nieto N, López-Pedrosa JM, Mesa MD, Torres MI, Fernández MI, Ríos A, et al. Chronic diarrhea impairs intestinal antioxidant defense system in rats at weaning. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):2044-50. DOI: 10.1023/a:1005603019800.

⁹⁸ Bhaskar L, Ramakrishna BS, Balasubramanian KA. Colonic mucosal antioxidant enzymes and lipid peroxide levels in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995;10(2):140-3 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01068.x.

У слизовій оболонці тонких кишок людей з діагнозом целиакія загальна активність GST та рівень GSTA пропорційно знижені залежно від ступеня патології слизової оболонки. В той же час рівні GSTM, GSTP, GSTT і GSH істотно не відрізняються⁹⁹.

Загальна активність GST в слизовій оболонці ободової кишки людини при раку зростає на половину. Оскільки експресія GSTP є в нормі і при патології, то саме визначення цього ізоензиму не може бути маркером карциноми ободової кишки. Проте підвищення рівня GSTP в пухлинах ободової кишки може свідчити про високу резистентність до протиракових препаратів¹⁰⁰. Інші дані показують зростання активності ензиму та концентрації GSH в два рази при карциномі ободової кишки¹⁰¹.

Згодовування щурам отриманої з часнику сірковмісної сполуки S-аліліцистеїну вело до підвищення активності GST в слизовій оболонці тонких та ободової кишок щурів¹⁰². Наслідком згодовування диалілдисульфїду було 3-разове підвищення загальної активності GST в слизовій оболонці шлунку і тонких кишок за рахунок ізоензимів GSTA та GSTM, але не GSTP, при цьому не було змін у печінці та слизовій оболонці ободової кишки¹⁰³. Результатом згодовування цим тваринам часнику обробленого високою температурою і тиском було підвищення активності GST в слизовій оболонці ободової та прямої кишок та зменшення формування

⁹⁹ Wahab PJ, Peters WH, Roelofs HM, Jansen JB. Glutathione S-transferases in small intestinal mucosa of patients with coeliac disease. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92(3):279-84. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01092.x.

¹⁰⁰ Peters WH, Nagengast FM, Wobbes T. Glutathione S-transferases in normal and cancerous human colon tissue. *Carcinogenesis.* 1989;10(12):2371-4. DOI: 10.1093/carcin/10.12.2371.

¹⁰¹ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.

¹⁰² Hatono S, Jimenez A, Wargovich MJ. Chemopreventive effect of S-allylcysteine and its relationship to the detoxification enzyme glutathione S-transferase. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis.* 1996;17(5):1041-4. DOI: 10.1093/carcin/17.5.1041

¹⁰³ Andorfer JH, Tchaikovskaya T, Listowsky I. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis.* 2004;25(3):359-67. DOI: 10.1093/carcin/bgh023.

індукованого 1,2- диметилгідрaziном O6-метилгуанін ДНК-аддукту на 27,3%, що вказує на профілактику канцерогенезу¹⁰⁴.

Згодовування шурам хіміопротифілатичних сполук, які запобігають виникненню пухлин в ободовій кишці було причиною 3-6 кратного зростання у цій тканині активності GST, яка є одним з механізмів інгібування канцерогенезу¹⁰⁵.

У слизовій оболонці порожньої кишки шурів лінії Вістар в результаті ін'єкції цисплатину проявляється токсична дія через пошкодження ДНК і активні форми кисню. Пошкодження ДНК призводить до активації p53, який дозволяє клітинам відновити ДНК. Якщо ДНК залишається без репарації, це призводить до апоптозу через активацію каспази-6 і каспази-3. Попередня обробка тварин хризином веде до зниження утворення активних форм кисню, підвищення вмісту GSH та активації GR, GPx і глюкозо-6-фосфат дегідрогенази а також ензимів другої фази метаболізму (GST та хінон-редуктази). Ці ефекти проявляються зниженням перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран¹⁰⁶.

В слизовій оболонці ободової кишки шурів рівень мРНК GSTP нижчий, ніж у тварин, що мали пухлини кишки після згодовування азоксиметану¹⁰⁷. Високі концентрації GSH та підвищена активність GST в новоутвореннях ободової кишки людини може сприяти їх стійкості до протипухлинних препаратів¹⁰⁸.

¹⁰⁴ Chihara T, Shimpo K, Kaneko T, Beppu H, Tomatsu A, Sonoda S. Inhibitory effects of high temperature- and pressure-treated garlic on formation of 1,2-dimethylhydrazine-induced mucin-depleted foci and O(6)-methylguanine DNA adducts in the rat colorectum. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(5):827-31.

¹⁰⁵ Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Chemoprevention of colon carcinogenesis by organosulfur compounds. *Cancer Res.* 1993;53(15):3493-8.

¹⁰⁶ Khan R, Khan AQ, Qamar W, Lateef A, Ali F, Rehman MU, et al. Chrysin abrogates cisplatin-induced oxidative stress, p53 expression, goblet cell disintegration and apoptotic responses in the jejunum of Wistar rats. *Br J Nutr.* 2012;108(9):1574-85. DOI: 10.1017/S0007114511007239.

¹⁰⁷ Femia AP, Luceri C, Dolara P, Giannini A, Biggeri A, Salvadori M, et al. Giovanna Caderni Antitumorogenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis.* 2002;23(11):1953-60. DOI: 10.1093/carcin/23.11.1953.

¹⁰⁸ Butler RN, Butler WJ, Moraby Z, Fettman MJ, Khoo KK, Roberts-Thomson IC. Glutathione concentrations and glutathione S-transferase activity in human colonic neoplasms. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994;9(1):60-3. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1994.tb01217.x.

У пацієнтів з колоректальним раком експресія GSTP в 4 рази вища¹⁰⁹, зокрема експресія GSTP1 вища в 1,5 рази¹¹⁰. У популяції мешканців Сингапуру (які курили) генотиповий профіль GSTM1/GSTT1/GSTP1 пов'язаний з ризиком розвитку колоректального раку в результаті впливу колоректальних проканцерогенів, які присутні в тютюновому димі. Тобто GST бере участь в детоксикації канцерогенів тютюнового диму. В раціоні цієї популяції людей є мало канцерогенних поліциклічних ароматичних вуглеводнів та гетероциклічних ароматичних амінів. На противагу їм у раціоні представників західної культури ці сполуки присутні¹¹¹. Так, у голландців не виявлено статистично вірогідного взаємозв'язку між розвитком колоректального раку внаслідок куріння та генотипами GSTM1 і GSTT1¹¹², а у японців з GSTT1¹¹³. Дослідження проведені у США показали залежність розвитку колоректальної аденоми та генотипів GSTM1 і GSTT1, та відсутність взаємозв'язку з поліморфізмом GSTP1¹¹⁴. Не встановлено взаємозв'язку між поліморфізмом GSTP1 та розвитком колоректального раку і у населення Йорданії¹¹⁵. Проте дослідження проведені серед населення

¹⁰⁹ Sutoh I, Kohno H, Nakashima Y, Hishikawa Y, Tabara H, Tachibana M, et al. Concurrent expressions of metallothionein, glutathione S-transferase-pi, and P-glycoprotein in colorectal cancers. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(2):221-32. doi: 10.1007/BF02236987.

¹¹⁰ Zhang R, Kang KA, Piao MJ, Kim KC, Zheng J, Yao CW, et al. Epigenetic alterations are involved in the overexpression of glutathione S-transferase π -1 in human colorectal cancers. *Int J Oncol*. 2014;45(3):1275-83. DOI: 10.3892/ijo.2014.2522.

¹¹¹ Koh WP, Nelson HH, Yuan JM, Van den Berg D, Jin A, Wang R, et al. Glutathione S-transferase (GST) gene polymorphisms, cigarette smoking and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore. *Carcinogenesis*. 2011;32(10):1507-11. DOI: 10.1093/carcin/bgr175.

¹¹² Lichtenborg M, Weijenberg MP, Kampman E, van Muijen GN, Roemen GM, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer: APC mutations, hMLH1 expression, and GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. *Am J Epidemiology*. 2005;161(9):806-15. DOI: 10.1093/aje/kwi114.

¹¹³ Nisa H, Kono S, Yin G, Toyomura K, Nagano J, Mibu R, et al. Cigarette smoking, genetic polymorphisms and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *BMC Cancer*. 2010;10(10):274. DOI: 10.1186/1471-2407-10-274.

¹¹⁴ Moore LE, Huang WY, Chatterjee N, Gunter M, Chanock S, Yeager M, et al. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and risk of advanced colorectal adenoma. *Canc Epid Biom Prev*. 2005;14(7):1823-7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0037.

¹¹⁵ Khabaz MN. The GSTP1 Ile105Val polymorphism is not associated with susceptibility to colorectal cancer. *Asian Pac. J Cancer Prev*. 2012;13(6):2949-53. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.6.2949.

Китаю вказують на взаємозв'язок між генотипом GSTP1 та позитивними результатами хіміотерапії оксиплатином хворих колоректальним раком¹¹⁶. Встановлено також взаємозв'язок генотипу GSTM1 з розвитком колоректального раку внаслідок споживання м'яса, яке містить гетероциклічні аміни або поліциклічні ароматичні вуглеводні, що утворюються при його приготуванні¹¹⁷.

1.2. Охратоксин та глутатіон-залежні ензими¹¹⁸

Охратоксин (ОТ) потрапляє в організм тварин при згодовуванні кормів уражених грибами (*Penicillium verrucosum* Dierckx та *Aspergillus ochraceus* Wilhelm, останній зараз називають *Aspergillus alutaceus* Berkeley et Curtis¹¹⁹), що виробляють цей токсин. Охратоксини – це родина сполук з різною токсичністю, із загальною структурою дигідроізокумарину зв'язаного в положенні 7 через карбоксильну групу амідним зв'язком з L- β -фенілаланіном¹²⁰. Перший токсин був ідентифікований як ОТА, він є найпоширеніший. Виявлено ще інші форми та похідні ОТ^{121,122,123}.

¹¹⁶ Li HY, Ge X, Huang GM, Li KY, Zhao JQ, Yu XM, et al. GSTP1, ERCC1 and ERCC2 polymorphisms, expression and clinical outcome of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer in Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(7):3465-9. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3465.

¹¹⁷ Murtaugh MA, Sweeney C, Ma KN, Caan BJ, Slattery ML. The CYP1A1 genotype may alter the association of meat consumption patterns and preparation with the risk of colorectal cancer in men and women. *J Nutr.* 2005;135(2):179-86. DOI: 10.1093/jn/135.2.179.

¹¹⁸ Федець ОМ, Макух ЄМ, Вигнан ДС, Красневич АЯ. Охратоксин та глутатіон-залежні ензими. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2011;13(4):466-71.

¹¹⁹ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹²⁰ Harwig J, Munro IC. Mycotoxins of possible importance in diseases of Canadian farm animals. *Can Vet J.* 1975;16(5):125-41.

¹²¹ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹²² Hoehler DD, Marquardt RR, McIntosh AR, Xiao H. Free radical generation as induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Bacillus brevis*). *J Biol Chem.* 1996;271(44):27388-94. DOI: 10.1074/jbc.271.44.27388.

¹²³ Tozlovanu R, Faucet-Marquis V, Pfohl-Leschkowicz A, Manderville RA. Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A: structure-activity relationships for covalent DNA adduction. *Chem Res Toxicol.* 2006;19(9):1241-7. DOI: 10.1021/tx060138g.

Більшість ОТА з шлунково-кишкового тракту з током крові потрапляє у печінку. Тут він піддається біотрансформації¹²⁴ або в менш токсичні 4R- та 4S-гідроксипохідні, або в форму хінону (ОТQ) та гідрохінону (ОТНQ). Швидкість утворення 4R- та 4S-гідроксиОТА була лінійна протягом 10 хвилин при відсутності GSH і залежала від концентрації протеїну та наявності NADPH. У присутності GSH (5 мМ) швидкість реакції не змінилась, але реакція була лінійна протягом 40 хвилин, що свідчить про захисний ефект GSH, але не виявлено утворення кон'югатів GSH, а також формування 10-гідроксиОТА, який утворювався при метаболізмі ОТА у мікосомях печінки кроля. При інкубації мікосом печінки з GST, NADPH та GSH (5 мМ) не утворювались інші метаболіти крім 4R- і 4S-гідроксиОТА. За дії пероксидаз також не утворювались метаболіти ОТА. Тому припускають що ці два ензими незначно біотрансформують ОТА. ОТQ може ковалентно зв'язуватись з GSH з утворенням кон'югату ОТQGSН, і це веде до виснаження клітинного GSH та збільшує токсичність ОТА¹²⁵. Також ОТНQ і ОТQ здатні викликати пошкодження шляхом алкілування/відновлення, що є одним з шляхів окисного пошкодження токсином¹²⁶. Може утворюватись і більш токсичний лактон відкритий ОТА¹²⁷. GSH відіграє, головним чином, захисну роль проти реактивних метаболітів, які він зв'язує. У свою чергу, багато хімічних сполук демонструють підвищену токсичність, коли рівень GSH є вичерпаний¹²⁸. Проте є і протилежні дані, які показують, що в умовах *in vitro* пониження рівня GSH незначно збільшує цитотоксичність

¹²⁴ Zepnik H, Pähler A, Schauer U, Dekant W. Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites?. *Toxicol Sc.* 2001;59(1):59-67. DOI: 10.1093/toxsci/59.1.59.

¹²⁵ Dai J, Park G, Wright MW, Adams M, Akman SA, Manderville RA. Detection and characterization of a glutathione conjugate of ochratoxin A. *Chem Res Toxicol.* 2002;15(12):1581-8. DOI: 10.1021/tx0255929.

¹²⁶ Gillman IG, Clark TN, Manderville RA. Oxidation of ochratoxin A by an Fe-porphyrin system: model for enzymatic activation and DNA cleavage. *Chem Res Toxicol.* 1999;12(11):1066-76. DOI: 10.1021/tx9901074.

¹²⁷ Hoehler DD, Marquardt RR, McIntosh AR, Xiao H. Free radical generation as induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Bacillus brevis*). *J Biol Chem.* 1996;271(44):27388-94. DOI: 10.1074/jbc.271.44.27388.

¹²⁸ Commandeur JN, Stijntjes GJ, Vermeulen NP. Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. Role in bioactivation and detoxication mechanisms of xenobiotics. *Pharmacol Rev.* 1995;47(2):271-330.

індуковану ОТА, але механізми залучені в зниження токсичності, що настає при виснаженні GSH, ще нез'ясовані¹²⁹.

Формування та виведення ендогенних кон'югатів і ксенобіотиків з GSH мають життєво важливе значення в детоксикації і клітинному гомеостазі. Широка субстратна специфічність системи експорту кон'югатів дозволяє видаляти безліч сполук, які формуються у першій і другій фазах метаболізму ендогенних речовин і ксенобіотиків в гепатоцитах. Ця система експорту в гепатоцитах включає локалізований в апікальній мембрані MRP2, експресія якого зменшена у щурів при холестази, що свідчить про регуляцію цього протеїну при патології¹³⁰. При холестази понижений і рівень GSH печінки¹³¹.

Внутрішньоклітинний статус GSH є чутливим показником загального стану середовища та його здатності протидіяти токсинам. Зниження концентрації GSH може бути пов'язане з дією вільних радикалів. Зниження в клітині активності неензиматичних антиоксидантів збільшує сприйнятливість до пошкодження внаслідок перекисного окиснення¹³². Пероксид-індуковане зниження GSH пояснюється споживанням цього антиоксиданту і відсутністю субстратів для його синтезу¹³³.

При згодовуванні мишам ОТА в дозі 1,5 та 3 мг/кг живої маси, концентрація GSH в печінці знизилась із 74,63 до 34,18 та 42,45 мкг/100 мг тканини¹³⁴. За іншими даними концентрація GSH

¹²⁹ Simarro Doorten AY, Bull S, van der Doelen MA, Fink-Gremmels J. Metabolism-mediated cytotoxicity of ochratoxin A. *Toxicol Vitro*. 2004;18(3):271-7. DOI: 10.1016/j.tiv.2003.10.001.

¹³⁰ Keppler D, Konig J. Hepatic canalicular membrane 5: Expression and localization of the conjugate export pump encoded by the MRP2 (cMRP/cMOAT) gene in liver. *ASEB J*. 1997;11(7):509-16. DOI: 10.1096/fasebj.11.7.9212074.

¹³¹ Panozzo MP, Basso D, Balint L, Biasin MR, Bonvicini P, Metus P, et al. Altered lipid peroxidation/glutathione ratio in experimental extrahepatic cholestasis. *Clin Exp Pharm Physiol*. 1995;22(4):266-71. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1995.tb01992.x.

¹³² Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

¹³³ Akerboom TP, Bilzer M, Sies H. Relation between glutathione redox changes and biliary excretion of taurocholate in perfused rat liver. *J Biol Chem*. 1984;259(9):5838-43.

¹³⁴ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

під впливом ОТА знизилась з 38 до 20¹³⁵ нмоль/мг. У печінці поросят таке зниження відбувається з 1,82 до 0,99¹³⁶ мкмоль/г протеїну. Проте така зміна є дозозалежна. У первинних гепатоцитах щура під впливом ОТА в дозі 1,5 мкМ концентрація GSH зросла на 35%, а вже коли доза ОТА була 3 та 6 мкМ кількість GSH знизилась на 20 і 45%¹³⁷. Під впливом ОТА знижується рівень GSH в сім'яниках мишей¹³⁸, у культурах клітин HepG2 і Vero¹³⁹ та нирки свині¹⁴⁰.

Оскільки GSH це є важливий антиоксидант, то зменшення його внутрішньоклітинної концентрації значно послаблює захист клітини від окиснення. Інгібування експресії інших ензимів з захисними властивостями може в подальшому збільшувати негативний вплив ОТА-опосередкованого зменшення GSH¹⁴¹. Багато генів, які регулюються ОТА, очевидно беруть участь у детоксикації та транспортних процесах. Вони включають в себе зокрема кілька GST-аз¹⁴². Наприклад, експресія субоддиниці GSTP1 була знижена після введення ОТА. GSTP1, як вважають, грає роль в детоксикації

¹³⁵ Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2000;3(3):281-91.

¹³⁶ Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M. Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. *Acta Vet Hung.* 2007;55(4):463-70. DOI: 10.1556/AVet.55.2007.4.5.

¹³⁷ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

¹³⁸ Verma R, Chakraborty D. *Embllica officinalis* aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. *Acta Pol Pharm.* 2008;65(2):187-94.

¹³⁹ Hassen W, Ayed-Boussema I, Bouslimi A, Bacha H. Heat shock proteins (Hsp 70) response is not systematic to cell stress: case of the mycotoxin ochratoxin A. *Toxicol.* 2007;242(1-3):63-70. DOI: 10.1016/j.tox.2007.09.016.

¹⁴⁰ Klarić MS, Pepeljnjak S, Domijan AM, Petrik J. Lipid peroxidation and glutathione levels in porcine kidney PK15 cells after individual and combined treatment with fumonisin B(1), beauvericin and ochratoxin A. *Basic Clin Pharm Toxicol.* 2007;100(3):157-64. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.00019.x.

¹⁴¹ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

¹⁴² Marin-Kuan M, Nestler S, Verguet C, Bezençon C, Piguet D, Mansourian R, et al. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin a carcinogenicity in rat. *Toxicol Sc.* 2006;89(1):120-34. DOI: 10.1093/toxsci/kfj017.

продукту перекисного окиснення ліпідів 4-гідроксиноненалу шляхом сполучення з GSH. 4-гідроксиноненал це реактивна хімічна сполука, яка зв'язується з макромолекулами, зокрема ДНК. Зниження експресії GSTP1 може призвести до зниження детоксикації та екскреції ОТА, або інших ксенобіотиків. Підвищена концентрація різних ксенобіотиків в клітині може призвести до їх спільної токсичної дії, зокрема між ОТА та інші мікотоксинами. У культурі первинних гепатоцитів щура під впливом ОТА крім змін ізоформи GSTP1 також знижується експресія ізоензимів GSTM1 і GSTA5. ОТА-індуковане виснаження цього клітинного механізму антиоксидантного захисту може призвести до збільшення окисних пошкоджень і цитотоксичності¹⁴³.

Існує різниця у потенціалі виживання між базальною і апікальною частиною клітин, що збігається з істотно нижчим рівнем GSH в базальній частині клітин в порівнянні з апікальною. Це дозволило припустити, що базальні частини можуть бути більш уразливі для вільних радикалів, ніж апікальні¹⁴⁴.

Якщо пероксиди спричиняють внутрішньоклітинне окиснення, то можна очікувати зменшення GSSG. Для підтримки окисно-відновного стану він утилізується GPx і активно експортується з клітини¹⁴⁵. Пероксид-індуковане зниження GSH пояснюється споживанням цього антиоксиданту і відсутністю субстратів для його синтезу. H₂O₂ і трет-бутилгідропероксид є потужними стимуляторами виділення GSSG з жовчю¹⁴⁶.

ОТА сприяє виробництву гідроксильних радикалів. Одним з кількох можливих наслідків цього процесу є формування перекисів ліпідів. Це породжує радикали супероксиду аніону і H₂O₂.

¹⁴³ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

¹⁴⁴ Sha SH, Taylor R, Forge A, Schacht J. Differential vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic susceptibility to free radicals. *Hear Res.* 2001;155(1-2):1-8. DOI: 10.1016/s0378-5955(01)00224-6.

¹⁴⁵ Keppler D, König J. Hepatic canalicular membrane 5: Expression and localization of the conjugate export pump encoded by the MRP2 (cMRP/cMOAT) gene in liver. *ASEB J.* 1997;11(7):509-16. DOI: 10.1096/fasebj.11.7.9212074.

¹⁴⁶ Akerboom TP, Bilzer M, Sies H. Relation between glutathione redox changes and biliary excretion of taurocholate in perfused rat liver. *J Biol Chem.* 1984;259(9):5838-43.

Відсутність достатніх кількостей NADPH і GSH перешкоджає утилізації H₂O₂ GSH-залежною GPx і NADPH-залежною GR¹⁴⁷.

При згодовуванні мишам ОТА в дозі 1,5 та 3 мг/кг живої маси, активність GST знизилась з 51,82 до 41,33 і 24,26 У/г протеїну, GPx з 0,41 до 0,27 і 0,15 У/г протеїну, GR з 3,13 до 2,43 і 1,69 У/г протеїну¹⁴⁸. Використання протягом семи тижнів кормів забруднених низьким рівнем ОТА викликає зниження активності GPx у гомогенаті печінки свиней з 2,02 до 0,88 У/г протеїну¹⁴⁹. Подібні зміни виявили і у печінці щурів¹⁵⁰. У морської свинки активність цього ензиму за дії ОТА зменшується з 5,32 до 3,41 U¹⁵¹. В первинних гепатоцитах щура під впливом ОТА знижується експресія ізоензимів GSTP1, GSTM1 та GSTA5¹⁵². В сім'яниках мишей яким згодовували ОТА зменшена активність GST, GPx і GR¹⁵³.

Проте згідно окремих даних¹⁵⁴ активність GPx у щура за дії ОТА навпаки зростає. Можливо причиною такого стану є низька доза токсину. Подібний ефект був у первинних гепатоцитах щура з концентрацією GSH, яка зростала при малій дозі ОТА, та

¹⁴⁷ Hoehler D, Marquardt RR, Frohlich AA. Lipid peroxidation as one mode of action in ochratoxin A toxicity in rats and chicks. *Can J Anim Sci.* 1997;77(2):287-92. DOI:10.4141/A96-096.

¹⁴⁸ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

¹⁴⁹ Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M. Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. *Acta Vet Hung.* 2007;55(4):463-70. DOI: 10.1556/AVet.55.2007.4.5.

¹⁵⁰ Sutken E, Aral E, Ozdemir F, Uslu S, Alatas O, Colak O. Protective role of melatonin and coenzyme Q10 in ochratoxin A toxicity in rat liver and kidney. *Int J Toxicol.* 2007;26(1):81-7. DOI: 10.1080/10915810601122893.

¹⁵¹ Abdel-Wahhab MA, Abdel-Galil MM, El-Lithey M. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. *J Pineal Res.* 2005;38(2):130-5. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00184.x.

¹⁵² Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

¹⁵³ Verma R, Chakraborty D. *Embllica officinalis* aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. *Acta Pol Pharm.* 2008;65(2):187-94.

¹⁵⁴ Soyoz M, Ozçelik N, Kiliç I, Altuntaş I. The effects of ochratoxin A on lipid peroxidation and antioxidant enzymes: a protective role of melatonin. *Cell Biol Toxicol.* 2004;20(4):213-9. DOI: 10.1023/b:cbto.0000038459.98032.34.

знижувалась при високих дозах¹⁵⁵. Тобто при проведенні експериментів¹⁵⁶ доза токсину була настільки незначна, що вона лише викликала стимулюючий ефект на глутатионову систему клітин. Це при тому, що шур є моногастричною твариною і у нього ОТА не перетворюється у нетоксичну α -форму до всмоктування в кров, як у тварин з багатокамерним шлунком¹⁵⁷. Після всмоктування в кров ОТА потрапляє в печінку де проявляється його токсична дія¹⁵⁸, та можливе лише часткове його знешкодження^{159,160,161}. А перетворення у ОТА у щурів відбувається за дії мікрофлори сліпої та ободової кишок¹⁶².

Після двох тижнів впливу ОТА в печінці мишей спостерігався апоптоз. При цьому було виявлено зниження концентрації GSH, який є один з найбільш поширених антиоксидантів в клітинах. Була висунута гіпотеза, що GSH відіграє роль у порятунку клітини від апоптозу. Такі зміни можуть бути в результаті окиснення GSH в GSSG, або виділення внутрішньоклітинного GSH, що викликане активацією різних його транспортерів. Ці механізми сприяють

¹⁵⁵ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

¹⁵⁶ Soyoz M, Özçelik N, Kiliç I, Altuntaş I. The effects of ochratoxin A on lipid peroxidation and antioxidant enzymes: a protective role of melatonin. *Cell Biol Toxicol.* 2004;20(4):213-9. DOI: 10.1023/b:cbto.0000038459.98032.34.

¹⁵⁷ Marin-Kuan M, Nestler S, Verguet C, Bezençon C, Piguet D, Mansourian R, et al. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin a carcinogenicity in rat. *Toxicol Sc.* 2006;89(1):120-34. DOI: 10.1093/toxsci/kfj017

¹⁵⁸ Szczech G.M, Hood RD. Animal model of human disease: alimentary toxic aleukia, fetal brain necrosis, and renal tubular necrosis. *Amer J Pathol.* 1978;91(3):689-92.

¹⁵⁹ Storen O, Holm H, Stormer FC. Metabolism of ochratoxin A by rats. *Appl Environ Microb.* 1982;44(4):785-9. DOI: 10.1128/aem.44.4.785-789.1982.

¹⁶⁰ Stormer FC, Storen O, Hansen CE, Pedersen JJ, Aasen AJ. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A from Ochratoxin A by rabbit liver microsomes *Appl Environ Microb.* 1983;45(4):1183-7. DOI: 10.1128/aem.45.4.1183-1187.1983.

¹⁶¹ Wu Q, Dohnal V, Huang L, Kuča K, Wang X, Chen G, et al. Metabolic pathways of ochratoxin A. *Curr Drug Metab.* 2011;12(1):1-10. DOI: 10.2174/138920011794520026.

¹⁶² Madhyastha MS, Marquardt RR, Frohlich AA. Hydrolysis of ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal tract of rats. *Arch Envir Cont Tox.* 1992;23(4):468-72. DOI: 10.1007/BF00203811.

виснаженню GSH. Після обробки печінки антиоксидантами проти токсичної дії ОТА тканина отримує захист шляхом активації печінкового статусу GSH, але не шляхом інгібування метаболізму ОТА. Для ефективного запобігання апоптозу інгібітор повинен мати здатність нейтралізувати радикали кисню. Клітинний окисно-відновний стан та рівновага між активними формами кисню, породженими ОТА, та їх детоксикація по антиоксидантному механізму може вплинути на ранні стадії апоптозу¹⁶³. Активність GPx, GR і GST була значно нижча в мишей оброблених ОТА, ніж в контролі. Зниження в GPx збільшує концентрацію H₂O₂, що є сигналом збільшення надалі окисного стресу. Активні форми кисню збільшують рівень GST, яка токсичні трансформує продукти перекисного окиснення ліпідів. Зменшення активності GST призведе до збільшення активності цих форм кисню¹⁶⁴.

1.3. Метаболізм охратоксину у тварин¹⁶⁵

В більшості видів тварин ОТА поглинається у кишках¹⁶⁶. У нирках, печінці та жирі свиней ОТА відкладається після згодовування цим тваринам корму, який забруднений токсином, тобто ОТА може бути прийнятий з харчового каналу без попередньої деградації¹⁶⁷. В умовах *in vitro* у проксимальному відділі тонких кишок свині може всмоктатись 87% ОТА¹⁶⁸.

¹⁶³ Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2000;3(3):281-91.

¹⁶⁴ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

¹⁶⁵ Федєць ОМ. Охратоксин: обмін та дія на організм тварин. Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини. 2011;2(23):480-4.

¹⁶⁶ Roth A, Chakor K, Creppy EE, Kane A, Roschenthaler R, Dirheimer G. Evidence for an enterohepatic circulation of ochratoxin A in mice. *Toxicol.* 1988;48(3):293-308. doi: 10.1016/0300-483x(88)90110-2.

¹⁶⁷ Hult K, Teiling A, Gatenbeck S. Degradation of ochratoxin A by a ruminant. *Appl Environ Microbiol.* 1976; 32(3):443-4. doi: 10.1128/aem.32.3.443-444.1976.

¹⁶⁸ Avantaggiato G, Havenaar R, Visconti A. Assessment of the multi-mycotoxin-binding efficacy of a carbon/aluminosilicate-based product in an *in vitro* gastrointestinal model. *J Agric Food Chem.* 2007; 13;55(12):4810-9. doi: 10.1021/jf0702803.

Після перорального введення ОТА шурам у їх сліпій та ободовій кишках виявлений лише метаболіт¹⁶⁹. Це тому, що з жовчю ОТА виділяється у формі глюкуронідів та сульфатів, які гідролізуються до ОТА та ОТа мікрофлорою кишок перед реабсорбцією¹⁷⁰. У моногастричних шурів перетворення ОТА у ОТа проходить в сліпій і ободовій кишках, де цей процес здійснює мікрофлора. Кислотний гідроліз ОТА в шлунку і ферментативний гідроліз в тонких кишках незначний, а гомогенати печінки взагалі не мали гідролітичної активності¹⁷¹. Нирки також не перетворюють ОТА у ОТа¹⁷². ОТА пасивно поглинається в шлунково-кишковому тракті у нейонізованій формі. Процес абсорбції відбувається навіть тоді, коли концентрація ОТА в плазмі крові вища, ніж у просвіті кишки. В умовах *in vitro* збільшене поглинання було при зменшенні значення рН та зростанні частки нейонізованої форми ОТА¹⁷³. Звідси був зроблений висновок, що ОТА швидше поглинається у тих відділах де нижче значення рН¹⁷⁴. У овець, з меншим показником рН вмістимого рубця (результат більшого вмісту концентратів в раціоні) було більше ОТА та його метаболіту ОТа (>97%) у сечі і калі. Було висловлене припущення, що зменшення показника рН сприяє прямому поглинанню ОТА в кров з рубця¹⁷⁵.

Мала кількість повідомлень про охратоксикоз у жуйних тварин можливо тому, що мікроорганізми рубця здатні гідролізувати ОТА у

¹⁶⁹ Galtier P, Charpentreau JL, Alvinerie M, Labouche C. The pharmacokinetic profile of ochratoxin A in the rat after oral and intravenous administration. *Drug Metab Dispos.* 1979;7(6):429-34.

¹⁷⁰ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹⁷¹ Madhyastha MS, Marquardt RR, Frohlich AA. Hydrolysis of ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal tract of rats. *Arch Envir Cont Tox.* 1992;23(4):468-72. DOI: 10.1007/BF00203811.

¹⁷² Suzuki S, Satoh T, Yamazaki M. The pharmacokinetics of ochratoxin A in rats. *Japan J Pharmacol.* 1977; 27(5):735-44. doi: 10.1254/jjp.27.735.

¹⁷³ Kumagai S. Effects of plasma ochratoxin A and luminal pH on the jejunal absorption of ochratoxin A in rats. *Food Chem Toxicol.* 1988;26(9):753-8. doi: 10.1016/0278-6915(88)90210-4.

¹⁷⁴ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹⁷⁵ Xiao H, Marquardt RR, Frohlich AA, Phillips GD, Vitti TG. Effect of a hay and a grain diet on the rate of hydrolysis of ochratoxin A in the rumen of sheep. *J Anim Sci.* 1991;69(9):3706-14. doi: 10.2527/1991.6993706x.

нетоксичну α -форму¹⁷⁶. У корови проходить мікробна деградація корму, яка необхідна для його поглинання. Тому можливо, що ОТА розкладається мікроорганізмами до потрапляння в кров. Початковою мікробною деградацією ОТА є гідроліз пептидного зв'язку з формуванням ОТа і фенілаланіну. ОТа нетоксичний і ця деградація дозволяє жуйним тваринам бути менш чутливими до токсикозу ОТА. У корови мікробна деградація ОТА проходить лише у рубці, сітці та книжці і не відбувається у сичузі¹⁷⁷.

При згодовуванні коровам ОТА в молоці та сечі виявлений ОТа. Сам ОТА виявлений у молоці корів яким згодовували великі дози токсину 1,66 та 13,3 мг/кг живої маси. Для щура доза 20 мг/кг живої маси є летальна. Смертельна доза одноразового прийому для корови є висока, можливо більше ніж 13 мг/кг, для кози – більше 3 мг/кг. У корів ознаки токсикозу проявлялись при згодовуванні ОТА в дозі 13,3 мг/кг живої маси, а це у 23 рази більша концентрація порівняно з можливим згодовуванням зерна в якому виявили найбільшу концентрацію токсину. Тобто в природних умовах малоімовірно виявити гостре отруєння. У телят ще не функціонує рубець і тому для них доза нижча, проте теж вища, ніж можливе природне згодовування ураженого зерна у 6 разів. Токсичні ефекти більш ймовірні при хронічній інтоксикації. Аборт або загибель плода, які спостерігаються в гризунів, маловірогідні у худоби¹⁷⁸. У телят, яким згодовували ОТА, лише 10% його виділяється у незмінному вигляді з калом і сечею, а до 90% перетворюється у ОТа. При внутрішньовенному введенні ОТА його виявили в сечі та калі, тут не виявили ОТа. Тобто перетворювати ОТА у ОТа може лише мікрофлора травної системи. Перше поглинання ОТА в кров настає приблизно через 30 хвилин і проходить у передшлунках. Другий етап настає через 12 годин і він пов'язаний з ентерогапатичною циркуляцією, тобто поглинання відбувається у кишках¹⁷⁹.

¹⁷⁶ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxycosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹⁷⁷ Hult K, Teiling A, Gatenbeck S. Degradation of ochratoxin A by a ruminant. *Appl Environ Microbiol.* 1976; 32(3):443-4. doi: 10.1128/aem.32.3.443-444.1976.

¹⁷⁸ Ribelin WE, Fukushima K, Still PE. The toxicity of ochratoxin to ruminants. *Can J Comp Med.* 1978;42(2):172-6.

¹⁷⁹ Sreemannarayana O, Frohlich AA, Vitti TG, Marquardt RR, Abramson D. Studies of the tolerance and disposition of ochratoxin A in young calves. *J Anim Sci.* 1988;66(7):1703-11. doi: 10.2527/jas1988.6671703x.

Період напіввиведення ОТА залежить від виду організму. Так після перорального задавання рибам цей показник становив 0,68 години, а після внутрішньовенного введення мавпам 840 годин¹⁸⁰.

Головною особливістю токсикозу є ураження нирок. Поряд з цим є інші зміни. Зокрема у собак виявлено запалення слизової оболонки кишок¹⁸¹. У курчат бройлерів охратоксин проявляє гепатотоксичний ефект¹⁸². У свиней, які отримували високі пероральні дози токсину (>5 до 10 мг/кг) поряд з ураженням нирок спостерігали зміни у печінці і кишках¹⁸³. На щурах та мишах був показаний ембріотоксичний ефект ОТА, який проявлявся пренатальною смертністю і пороками розвитку плоду¹⁸⁴.

Наслідки охратоксикозу у кишках та печінці, які є характерні для моногастричних тварин детально описані у собак. Катарально-геморагічний ентерит, збільшення лімфатичних вузлів і зневоднення були основними явищами, які спостерігали при розтині. Найбільш суттєві зміни були в клубовій, сліпій, ободовій і прямій кишках, але спостерігались також в порожній кишці більшості тварин та в дванадцятипалій кишці кількох собак. Некроз печінкових клітин був інтенсивний у всіх собак, але частіше вогнища склалися з одного чи декількох некротичних гепатоцитів¹⁸⁵. Хронічний вплив малих доз ОТА при згодовуванні викликав новоутворення в печінці мишей і щурів¹⁸⁶.

Крім перетворення у ОТА, незначна частина ОТА мікросомами печінки щура перетворюється у 4R-гідроксиОТА та 4S-

¹⁸⁰ Hagelberg S, Hult K, Fuchs R. Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. *J Appl Toxicol.* 1989; 9(2):91-6. doi: 10.1002/jat.2550090204.

¹⁸¹ Szczech GM, Carlton WW, Tuite J. Ochratoxicosis in beagle dogs. II. Pathology. *Vet Pathol.* 1973;10(3):219-31. DOI: 10.1177/030098587301000304.

¹⁸² Huff WE, Kubena LF, Harvey RB. Progression of ochratoxicosis in broiler chickens. *Poult Sci.* 1988;67(8):1139-46. doi: 10.3382/ps.0671139.

¹⁸³ Szczech G.M, Hood RD. Animal model of human disease: alimentary toxic aleukia, fetal brain necrosis, and renal tubular necrosis. *Amer J Pathol.* 1978;91(3):689-92.

¹⁸⁴ Harwig J, Munro IC. Mycotoxins of possible importance in diseases of Canadian farm animals. *Can Vet J.* 1975;16(5):125-41.

¹⁸⁵ Szczech GM, Carlton WW, Tuite J. Ochratoxicosis in beagle dogs. II. Pathology. *Vet Pathol.* 1973;10(3):219-31. DOI: 10.1177/030098587301000304.

¹⁸⁶ Bendele AM, Carlton WW, Krogh P, Lillehoj EB. Ochratoxin A carcinogenesis in the (C57BL/6J X C3H) F1 mouse. *J Natl Cancer Inst.* 1985;75(4):733-42.

гідроксиОТА¹⁸⁷, а у кроля було виявлене додатково утворення 10-гідроксиОТА¹⁸⁸. 4R-гідроксиОТА є основний гідроксипродукт у гризунів, а 4S ізомер є основним у свиней, 10-гідроксиОТА зустрічається лише у кролів¹⁸⁹. Гідроксиформи менш токсичні можливо тому, що вони швидше виводяться з калом і сечею¹⁹⁰. Проте лактон відкритий продукт ОТА, який виявили у гризунів, є більш токсичний ніж вихідний ОТА¹⁹¹. В організмі ОТА також піддається окисному дехлоруванню, в результаті якого утворюється окисно-відновна пара хінон-ОТ/гідрохінон-ОТ. ОТА з ДНК не взаємодіє але ковалентні ДНК аддукти можливі через вплив хінонових продуктів¹⁹². У досліджах з використанням міченого ОТА не було показане утворення ДНК аддуктів. Проте при фотоопроміненні ОТА в присутності дезоксигуанозину показане утворення ОТА-дезоксигуанозин аддукту¹⁹³. Основна дія ОТА на ДНК пов'язана не з утворенням аддуктів, а окисними пошкодженнями ДНК, що може бути поштовхом до запуску канцерогенного механізму¹⁹⁴. Окисне пошкодження може бути наслідком збільшення концентрації

¹⁸⁷ Storen O, Holm H, Stormer FC. Metabolism of ochratoxin A by rats. *Appl Environ Microb.* 1982;44(4):785-9. DOI: 10.1128/aem.44.4.785-789.1982.

¹⁸⁸ Stormer FC, Storen O, Hansen CE, Pedersen JI, Aasen AJ. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A from Ochratoxin A by rabbit liver microsomes *Appl Environ Microb.* 1983;45(4):1183-7. DOI: 10.1128/aem.45.4.1183-1187.1983.

¹⁸⁹ Wu Q, Dohnal V, Huang L, Kuča K, Wang X, Chen G, et al. Metabolic pathways of ochratoxin A. *Curr Drug Metab.* 2011;12(1):1-10. DOI: 10.2174/138920011794520026.

¹⁹⁰ Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.

¹⁹¹ Wu Q, Dohnal V, Huang L, Kuča K, Wang X, Chen G, et al. Metabolic pathways of ochratoxin A. *Curr Drug Metab.* 2011;12(1):1-10. DOI: 10.2174/138920011794520026.

¹⁹² Tozlovanu R, Faucet-Marquis V, Pfohl-Leschkowicz A, Manderville RA. Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of ochratoxin A: structure-activity relationships for covalent DNA adduction. *Chem Res Toxicol.* 2006;19(9):1241-7. DOI: 10.1021/tx060138g.

¹⁹³ Mally A, Dekant W. DNA adduct formation by ochratoxin A: review of the available evidence. *Food Addit Contam.* 2005;1:65-74. doi: 10.1080/02652030500317544.

¹⁹⁴ Kamp HG, Eisenbrand G, Janzowski C, Kiossev J, Latendresse JR, Schlatter J, et al. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(12):1160-7. doi: 10.1002/mnfr.200500124.

внутрішньоклітинного рівня активних форм кисню¹⁹⁵. Під впливом ОТА виявлене утворення до 30 аддуктів ДНК, проте вони утворюються в незначній кількості, що підтримує припущення про дію токсину не ковалентною взаємодією реактивних метаболітів з ДНК, а іншими механізмами, зокрема окисним стресом¹⁹⁶. Збільшення ендогенного окиснювального метаболізму, що індуковане ОТА, а не утворення аддуктів ДНК, було також причиною точкових мутацій¹⁹⁷. Якщо на сьогодні чітко встановлено, що ОТА індукує пошкодження ДНК¹⁹⁸, то з приводу існування ОТА-ДНК аддуктів ще досі триває дискусія¹⁹⁹. Так, при згодовуванні мишам ОТА у нирках і сім'яниках їх потомства виявленій С-С8-дезоксигуанозин-ОТА аддукт (С-С8-dG-ОТА, зв'язок С8 гуанозину і С5 ОТА), який може відігравати роль у розвитку раку сім'яників²⁰⁰. При більшій дозі ОТА спостерігали менше число ДНК аддуктів, оскільки була більша цитотоксичність внаслідок чого знижувалась загальна кількість ДНК. Тобто хронічний вплив малих доз ОТА більш руйнівний, ніж гострий вплив високих доз. Проте це лише з огляду на утворення аддуктів з якими пов'язують розвиток раку²⁰¹.

При згодовуванні ОТА в печінці мишей виявлене зниження концентрації ДНК, РНК та загального, кислого, основного і

¹⁹⁵ Arbillaga L, Azqueta A, van Delft JH, López de Cerain A. In vitro gene expression data supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for ochratoxin A. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;220(2):216-24. doi: 10.1016/j.taap.2007.01.008.

¹⁹⁶ Zepnik H, Pähler A, Schauer U, Dekant W. Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites?. *Toxicol Sc.* 2001;59(1):59-67. DOI: 10.1093/toxsci/59.1.59.

¹⁹⁷ Palma N, Cinelli S, Sapora O, Wilson SH, Dogliotti E. Ochratoxin A-induced mutagenesis in mammalian cells is consistent with the production of oxidative stress. *Chem Res Toxicol.* 2007;20(7):1031-7. doi: 10.1021/tx700027j.

¹⁹⁸ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Fenaille F, Holzhäuser D, Guignard G. Ochratoxin A-mediated DNA and protein damage: roles of nitrosative and oxidative stresses. *Toxicol Sci.* 2009;110(1):84-94. doi: 10.1093/toxsci/kfp090.

¹⁹⁹ Duarte SC, Pena A, Lino CM. Human ochratoxin a biomarkers--from exposure to effect. *Crit Rev Toxicol.* 2011;41(3):187-212. doi: 10.3109/10408444.2010.529103.

²⁰⁰ Jennings-Gee JE, Tozlovanu M, Manderville R, Miller MS, Pfohl-Leskowicz A, Schwartz GG. Ochratoxin A: in utero exposure in mice induces adducts in testicular DNA. *Toxins.* 2010;2(6):1428-44. doi: 10.3390/toxins2061428.

²⁰¹ Pfohl-Leskowicz A. Ochratoxin A and aristolochic acid involvement in nephropathies and associated urothelial tract tumours. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009;60(4):465-83. doi: 10.2478/10004-1254-60-2009-2000.

нейтрального протеїну²⁰². Пероральне введення ОТ індукуює структурні хромосомні аберації у клітинах кісткового мозку та сперматозоїдах мишей, а в печінці спостерігали некротичні явища²⁰³. ОТА інгібує в нирках і печінці активність цитозольної фосфоенілпіруваткарбоккінази, яка є ключовим регулятором гліюконеогенезу. Також в нирках пригнічується синтез протеїну на 30-40%. Ефекти ОТА зникають при видаленні з нього фенілаланінової групи²⁰⁴, тобто при перетворенні в ОТа. Така дія ОТА проявляється не на рівні транскрипції, можливо на рівні післятранскрипційної модифікації і-РНК, або на рівні трансляції²⁰⁵. У гепатоцитах щурів ОТА інгібує фенілаланін-4-монооксигеназу і тим гальмує перетворення фенілаланіну в тирозин та інші метаболіти, а ОТа таку дію не проявляє. Також тут формується тирозин-ОТА²⁰⁶. У культурі гепатоцитів HepG2 ОТА регулює (вдвічі пригнічує) близько 250 генів, зокрема 13 генів, які кодують протеїни, що залучені в метаболізм вуглеводів і ліпідів²⁰⁷.

Здатність різних форм ОТ посилювати перекисне окиснення ліпідів пов'язана з наявністю в них фенольних гідроксильних груп²⁰⁸. При цьому утворюється комплекс ОТА з Fe^{3+} і проходить

²⁰² Verma R, Chakraborty D. Alterations in DNA, RNA and protein contents in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their amelioration by *Emblica officinalis* aqueous extract *Acta Pol Pharm.* 2008; 65(1):3-9.

²⁰³ El-Arab A.M.E, Girgis SM, Hegazy EM, El-Khalek AZB. Effect of dietary honey on intestinal microflora and toxicity of mycotoxins in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2006;6:6. doi: 10.1186/1472-6882-6-6.

²⁰⁴ Meisner H, Meisner P. Ochratoxin A, an in vivo inhibitor of renal phosphoenolpyruvate carboxykinase. *Arch Biochem Biophys.* 1981;208(1):146-53. doi: 10.1016/0003-9861(81)90133-8.

²⁰⁵ Meisner H, Polsinelli L. Changes of renal mRNA species abundance by ochratoxin A. *Biochem Pharmacol.* 1986;35(4):661-5. doi: 10.1016/0006-2952(86)90364-3.

²⁰⁶ Creppy EE, K Chakor K, Fisher MJ, Dirheimer G. The mycotoxin ochratoxin A is a substrate for phenylalanine hydroxylase in isolated rat hepatocytes and in vivo. *Arch Toxicol.* 1990;64(4):279-84. doi: 10.1007/BF01972987.

²⁰⁷ Hundhausen C, Boesch-Saadatmandi C, Matzner N, Lang F, Blank R, Wolfram S, et al. Ochratoxin A lowers mRNA levels of genes encoding for key proteins of liver cell metabolism. *Cancer Genom Proteom.* 2008;5(6):319-32.

²⁰⁸ Rahimtula AD, Béréziat JC, Bussacchini-Griot V, Bartsch H. Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. *Biochem Pharmacol.* 1988;37(23):4469-77. doi: 10.1016/0006-2952(88)90662-4.

відновлення Fe^{3+} до Fe^{2+} ²⁰⁹. Перекисне окиснення ліпідів супроводжується витоком Ca^{2+} з мікросом²¹⁰. ОТА збільшує проникність клітин для Ca^{2+} , а збільшена концентрація Ca^{2+} в клітині та наявність про-окиснювача ОТА збільшують витік електронів від дихального ланцюга на виробництво O_2^- і, отже, H_2O_2 . Це порушує гомеостаз всередині клітини і змінює метаболічні процеси та призводить до подальшого пошкодження клітин і може бути одним з механізмів, за допомогою яких ОТА проявляє свою токсичну дію²¹¹. Проте, згідно з іншими даними²¹² у культурі гепатоцитів НерG2 ОТА пригнічує вхід у клітину кальцію, чим порушує його гомеостаз.

В мітохондріях печінки ОТА порушує транспорт електронів і окисне фосфорилування через інгібування ензимів дихального ланцюга та вплив на мембрану мітохондрій²¹³. Таким чином проходить виснаження АТФ всередині мітохондрій.

Молекулярні механізми, які залучені в індуковані ОТА канцерогенез, тератогенний ефект, імуносупресію та інгібування мітозу не достатньо вивчені. Генотоксичні ефекти, інгібування синтезу ДНК і мітозу, а також гістопатологічні ефекти на ядрах клітин оброблених ОТА можна пояснити пошкодженням ДНК, які включають в себе утворення ДНК аддуктів і розриви ланцюгів ДНК. Тип загибелі клітин залишається невияснений, може йти через некроз або апоптоз²¹⁴. Про індукований токсичною дією ОТА апоптоз при якому спостерігали фрагментацію ДНК є також інші

²⁰⁹ Omar RF, Hasinoff BB, Mejilla F, Rahimtula AD. Mechanism of ochratoxin A stimulated lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol.* 1990;40(6):1183-91. doi: 10.1016/0006-2952(90)90382-u.

²¹⁰ Khan S, Martin M, Bartsch H, Rahimtula AD. Perturbation of liver microsomal calcium homeostasis by ochratoxin A. *Biochem Pharmacol.* 1989; 38(1):67-72. doi: 10.1016/0006-2952(89)90150-0.

²¹¹ Hoehler D, Marquardt RR, McIntosh AR, Xiao H. Free radical generation as induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Bacillus brevis*). *J Biol Chem.* 1996;271(44):27388-94. doi: 10.1074/jbc.271.44.27388.

²¹² Hundhausen C, Boesch-Saadatmandi C, Matzner N, Lang F, Blank R, Wolfram S, et al. Ochratoxin A lowers mRNA levels of genes encoding for key proteins of liver cell metabolism. *Cancer Genom Proteom.* 2008;5(6):319-32.

²¹³ Wei YH, Lu CY, Lin TN, Wei RD. Effect of ochratoxin A on rat liver mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation. *Toxicology.* 1985;36(2-3):119-30. doi: 10.1016/0300-483x(85)90046-0.

²¹⁴ Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2000;3(3):281-91.

повідомлення²¹⁵. В культурі клітин шлунка ОТА впливав на G2 фазу клітинного циклу, про що свідчила понижена експресія ключових для цієї фази факторів. Як наслідок такої дії спостерігався апоптоз клітин²¹⁶. У гепатоцитах щура ОТА “звільняв” з мітохондрій апоптоз-індукуючий чинник, викликав конденсацію хроматину та його фрагментацію²¹⁷. Тобто під впливом ОТА в клітинах спрацьовував мітохондрій-залежний апоптоз²¹⁸.

2. Матеріал та методи досліджень

Сліпу кишку та печінку відбирали при забої самців 3 великої рогатої худоби (*Bos taurus*) віком 18 місяців, 3 овець (*Ovis aries*) віком 15-18 місяців, 3 свиней (*Sus domestica*) віком 8 місяців, 5 коней (*Equus calallus*) віком 7-8 років, 9 кролів (*Oryctolagus caniculus*) віком 5-6 місяців та самок 3 морських свинок (*Cavia porcellus*) віком 6 місяців. Додатково при дослідженні впливу ОТА 3 морським свинкам віком 6 місяців. кожного ранку 5 днів перорально вводили розчинений у NaHCO₃ ОТА у дозі 1,62 мг/кг живої маси.

Сліпа кишка була вирізана, розрізана вздовж та промита холодним ізотонічним розчином. Слизова оболонка була зішкрябана органічним склом. Печінка була промита ізотонічним розчином. Проби були прогомogenізовані за допомогою гомогенізатора Поттера-Елвегейма у 5 мМ трис-НСІ буфері (рН 7,0), який містив 5 мМ EDTA та 1 мМ фенілметилсульфанілфториду. Потім проби відцентрифугували при 10 000 g 15 хв при 4°C. Супернатант був відібраний і використовувався для аналізів. В слизовій оболонці сліпої кишки великої рогатої худоби та вівці концентрація GSH не

²¹⁵ Golli-Bennour EE, Kouidhi B, Bouslimi A, Abid-Essefi S, Hassen W, Bacha H. Cytotoxicity and genotoxicity induced by aflatoxin B1, ochratoxin A, and their combination in cultured Vero cells. J Bioch Mol Toxicol. 2010;24(1):42-50. doi: 10.1002/jbt.20310.

²¹⁶ Cui J, Xing L, Li Z, Wu S, Wang J, Liu J, et al. Ochratoxin A induces G(2) phase arrest in human gastric epithelium GES-1 cells in vitro. Xianghong Zhang. Toxicol Lett. 15;193(2):152-8. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.12.019.

²¹⁷ Chopra M, Link P, Michels C, Schrenk D. Characterization of ochratoxin A-induced apoptosis in primary rat hepatocytes. Cell Biol Toxicol. 2010;26(3):239-54. doi: 10.1007/s10565-009-9131-0.

²¹⁸ Bouaziz C, Sharaf el dein O, Martel C, El Golli E, Abid-Essefi S, Brenner C, et al. Molecular events involved in ochratoxin A induced mitochondrial pathway of apoptosis, modulation by Bcl-2 family members. Environ Toxicol. 2011;26(6):579-90. doi: 10.1002/tox.20581.

визначена, бо метод не чутливий до такої малої його кількості. У вівці також не визначена активність ензимів.

Вміст GSH (2-аміно-5-{{2}[(карбоксиметил)аміно]-1-(меркаптометил)-2оксіетил}аміно}-5-оксипентанова кислота) був визначений за методом Beutler et al. (1963)²¹⁹.

Активність GST (КФ 2.5.1.18.; RX: глутатіон R-трансфераза – група ензимів із широкою субстратною специфічністю. R може бути аліфатичним, ароматичним чи гетероциклічним радикалом, а X – сульфатним, нітритним або галоїдним. Ензим каталізує також приєднання аліфатичних епоксидів та ареноксидів до GSH і відновлення ним поліолнітратів до поліолу та нітрилу, деякі реакції ізомеризації та взаємообміну дисульфідів²²⁰) була визначена за методом Habig et al. (1974)²²¹ з використанням в якості субстрату 1-хлор-2,4-динітробензену. Робочий розчин містив 1 мМ GSH та 1 мМ CDNB в 100 мМ калій-фосфатному буфері (pH 6,5).

Активність GPx (КФ 1.11.1.9.; глутатіон: перекис водню оксидоредуктаза – каталізує GSH-залежне відновлення H₂O₂²²²) була визначена за методом Pirie (1965)²²³. Робочий розчин містив 0,1 мМ GSH, 0,2 мМ H₂O₂, 1,5 мМ NaN₃, та 0,02 мМ EDTA в 100 мМ калій-фосфатному буфері (pH 7,0).

Активність (КФ 1.8.1.7.; глутатіон: NADP⁺ оксидоредуктаза – каталізує відновлення GSSG до глутатіону GSH²²⁴) була визначена за методом Carlberg and Mannervik (1975)²²⁵. Робочий розчин містив 1 мМ GSSG, 1 мМ NADPH та 0,5 мМ EDTA в 100 мМ калій-фосфатному буфері (pH 7,6).

²¹⁹ Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med.* 1963;61(5):882-8.

²²⁰ IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 2.5.1.18. <https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC2/5/1/18.html>.

²²¹ Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem.* 1974;249(22):7130-9.

²²² IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 1.11.1.9. <https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC1/11/1/9.html>.

²²³ Pirie A. Glutathione peroxidase in lens and a source of hydrogen peroxide in aqueous humour. *Biochem J.* 1965;96(1):244-53. DOI: 10.1042/bj0960244.

²²⁴ IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 1.8.1.7. <https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC1/8/1/7.html>.

²²⁵ Carlberg I, Mannervik B. Purification and characterization of the flavoenzyme glutathione reductase from rat liver. *J Biol Chem.* 1975;250(14):5475-80. DOI: 10.1042/bj0960244.

Концентрація розчинних протеїнів була визначена за методом Lowry et al. (1951)²²⁶, з використанням в якості стандарту бичачого сироваткового альбуміну. Статистичний аналіз був проведений з використанням t-критерію Ст'юдента. $P < 0,05$ вважалось статистично вірогідним.

3. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці тварин

3.1. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці великої рогатої худоби

Отримані дані концентрації GSH в печінці 34,2 нмоль/мг протеїну чи 2,803 мкмоль/г тканини (табл. 2)²²⁷ узгоджуються з літературними даними: в печінці кастрованих бичків 25,7±2,4 нмоль/мг протеїну²²⁸ і 2,86±2,4 ммоль (можливо ммоль/кг тканини)²²⁹. У дійних корів цей показник становить лише 12,64 нмоль/мг протеїну²³⁰. Така відмінність, можливо, пов'язана із статевими особливостями та типом продуктивності тварин. Тобто організм дійних корів витрачає більше GSH. При годівлі кастрованих бичків раціоном, що становить 60% від потреби, концентрація GSH в печінці буде ще менша – лише 6,71 нмоль/мг протеїну²³¹.

²²⁶ Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75.

²²⁷ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки худоби. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(3):182-5.

²²⁸ Sansinanea A, Cerone S, Virkel G, Streitenberger S, Garcia M, Auza N. Nutritional condition affects the hepatic antioxidant systems in steers. *Vet Res Commun.* 2000;24(8):517-25. DOI: 10.1023/a:1006483601163.

²²⁹ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

²³⁰ Abd Ellah MR, Okada K, Goryo M, Kobayashi S, Oishi A, Yasuda J. Total glutathione and glutathione reductase in bovine erythrocytes and liver biopsy. *J Vet Med Sci.* 2008;70(8):861-4. DOI: 10.1292/jvms.70.861.

²³¹ Sansinanea A, Cerone S, Virkel G, Streitenberger S, Garcia M, Auza N. Nutritional condition affects the hepatic antioxidant systems in steers. *Vet Res Commun.* 2000;24(8):517-25. DOI: 10.1023/a:1006483601163.

Концентрація GSH в печінці кроля і свині вдвічі більша (66,76 і 72,52 нмоль/мг протеїну)^{232,233}, така ж відмінність і в шура (5,53 мкмоль/г тканини)²³⁴.

Таблиця 2

**Концентрація GSH та активність GST, GR і GPx
у слизовій оболонці сліпої кишки та печінці
великої рогатої худоби (M±m, n=3)**

Показники	Сліпа кишка	Печінка
GSH, нмоль/мг протеїну	-	34,20±4,031
GSH, мкмоль/г тканини	-	2,803±0,235
GST, нмоль/хв×мг протеїну	21,99±2,586 P<0,001	183,4±15,29
GR, нмоль NADPH/хв×мг протеїну	69,25±4,738 P<0,02	40,97±4,180
GPx, нмоль GSH/хв×мг протеїну	17,05±1,786 P<0,5	18,76±1,381

P – статистична вірогідність порівняно з печінкою.

Активність GST в печінці становить 183,4 нмоль/хв×мг протеїну. Цей показник менший ніж літературні дані 500 нмоль/хв×мг протеїну²³⁵, де активність ензиму визначали в цитозольній фракції відділеній від мікросом і вона вища, можливо, тому, що більша ступінь очистки протеїну, який перейшов зокрема у мікосомальну фракцію. Проте в печінці дійних корів показники ще вищі 956²³⁶ і

²³² Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

²³³ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2009;11(2):301-4.

²³⁴ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

²³⁵ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

²³⁶ Watkins 3rd JB, Smith GS, Hallford DM. Characterization of xenobiotic biotransformation in hepatic, renal and gut tissues of cattle and sheep. *J Anim Sci.* 1987;65:186-95. DOI: 10.2527/jas1987.651186x.

1272²³⁷ нмоль/хв×мг протеїну. У інших видів тварин активність GST теж вища: у кроля – 1110²³⁸, свині – 480,7²³⁹ нмоль/хв×мг протеїну.

В доступній літературі немає даних досліджень активності GST у сліпій кишці великої рогатої худоби. В слизовій оболонці порожньої кишки дійних корів цей показник становить 688²⁴⁰, а в людини – 785²⁴¹ нмоль/хв×мг протеїну. В той же час в ободовій кишці людини активність коливається в межах 42-105 нмоль/хв×мг протеїну²⁴². З ободовою кишкою, в якій низька активність GST, межує якраз сліпа кишка. Тому отримана цифра 21,99 нмоль/хв×мг протеїну цілком можлива.

У кроля цей показник становить 112-159²⁴³, щура – 140²⁴⁴, свині – лише 17,25 нмоль/хв×мг протеїну²⁴⁵. Тобто, порівняно з цими видами тварин, активність ензиму в бика (21,99 нмоль/хв×мг протеїну) наближена до показника у свині.

Активність GPx в печінці та у слизовій оболонці сліпої кишки однакові. Згідно літературних даних цей показник становить

²³⁷ Smith GS, Watkins JB, Thompson TN, Rozman K, Klaassen CD. Oxidative and conjugative metabolism of xenobiotics by livers of cattle, sheep, swine and rats. *J Anim Sci.* 1984;58(2):386-95. DOI: 10.2527/jas1984.582386x.

²³⁸ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

²³⁹ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

²⁴⁰ Watkins 3rd JB, Smith GS, Hallford DM. Characterization of xenobiotic biotransformation in hepatic, renal and gut tissues of cattle and sheep. *J Anim Sci.* 1987;65:186-95. DOI: 10.2527/jas1987.651186x.

²⁴¹ Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.

²⁴² Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

²⁴³ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

²⁴⁴ Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

²⁴⁵ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

15,8±2,2²⁴⁶ і 24,3±4,8²⁴⁷ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В дійних корів він значно вищий – 71,4±9,2 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁴⁸. Така висока активність властива і для GST. Це, можливо, теж пов'язано із статевими особливостями та типом продуктивності тварин. На активність GPx впливають й інші фактори. При жировому переродженні печінки активність ензиму зменшується з 24,3±4,8 до 14,4±1,7 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁴⁹.

Показник для слизової оболонки сліпої кишки 17,05 нмоль NADPH/хв×мг протеїну можна порівняти лише з іншими видами організмів. У свині та кроля він нижчий і становить, відповідно, 6,606 і 8,883 нмоль NADPH/хв×мг протеїну^{250,251}. Проте подібною є активність ензиму в червоподібному відростку сліпої кишки кроля – 23,66 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁵².

Активність GR в печінці становить 40,97 нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В літературі наведені значно менші і більші цифри. Показник у корів 9,94 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁵³ ще можна пояснити тим, що у них, порівняно з биками, значно вищі активності GST та GPx і багато GSH використовується на зв'язування з

²⁴⁶ Reffett JK, Spears JW, Brown TT Jr. Effect of dietary selenium on the primary and secondary immune response in calves challenged with infectious bovine rhinotracheitis virus. *J Nutr.* 1988;118(2):229-35. DOI: 10.1093/jn/118.2.229.

²⁴⁷ Abd Ellah MR, Niishimori K, Goryo M, Okada K, Yasuda J. Glutathione peroxidase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in bovine blood and liver. *J Vet Med Sci.* 2004;66(10):1219-21. DOI: 10.1292/jvms.66.1219.

²⁴⁸ Harrison JH, Conrad HR. Selenium content and glutathione peroxidase activity in tissues of the dairy cow after short-term feeding. *J Dairy Sci.* 1984;67(10):2464-70. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(84)81598-2.

²⁴⁹ Abd Ellah MR, Niishimori K, Goryo M, Okada K, Yasuda J. Glutathione peroxidase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in bovine blood and liver. *J Vet Med Sci.* 2004;66(10):1219-21. DOI: 10.1292/jvms.66.1219.

²⁵⁰ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

²⁵¹ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2009;11(2):301-4.

²⁵² Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

²⁵³ Abd Ellah MR, Okada K, Goryo M, Kobayashi S, Oishi A, Yasuda J. Total glutathione and glutathione reductase in bovine erythrocytes and liver biopsy. *J Vet Med Sci.* 2008;70(8):861-4. DOI: 10.1292/jvms.70.861.

ксенобіотиками, а тому його відновлення GR в печінці менше. Проте показник у кастрованих биків 121 нмоль NADPH/хв×мг протеїну більший втричі. Тут же вказано, що активність GR в печінці оленя 103, а шура 224 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁵⁴. Але більшість інших літературних даних свідчать, що активність GR у печінці шура менша, наприклад 40,9 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁵⁵. В інших видів тварин показники теж не високі: свиня 26,51²⁵⁶, кріль 21,80²⁵⁷, миші 68²⁵⁸ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

Активність GR в сліпій кишці вірогідно вища ніж у печінці. Показник 69,25 нмоль NADPH/хв×мг протеїну такий, як і у свині – 69,29 нмоль NADPH/хв×мг протеїну²⁵⁹. Проте це значно більше, ніж в кроля 27,45²⁶⁰, чи шура 16²⁶¹ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

3.2. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці коня та вівці

У сліпій кишці коня (табл. 3)²⁶² концентрація GSH, при вираженні в нмоль/мг протеїну, майже в 6 разів менша ніж у печінці, а при

²⁵⁴ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

²⁵⁵ Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

²⁵⁶ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

²⁵⁷ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(3):226-31.

²⁵⁸ Колесниченко ЛС, Кулинский ВИ, Манторова НС, Шапиро ЛА. Влияние фенобарбитала, ионола и сАМР на активность ферментов метаболизма глутатиона у грызунов. *Укр биохим журн.* 1990;62(4):60-6.

²⁵⁹ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

²⁶⁰ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(3):226-31.

²⁶¹ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

²⁶² Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки коня та вівці. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2010;12(2):349-52.

вираженні в мкмоль/г тканини – в 12 разів. У сліпій кишці свині²⁶³ цей показник такий як і у коня, а у кроля вдвічі вищий²⁶⁴. Порівняно з конем у вівці вміст цієї сполуки у печінці вдвічі вищий. Цей показник (8,737 мкмоль/г тканини) узгоджується з даними літератури 10,88 мкмоль/г тканини²⁶⁵ і 2,961 мг/г тканини (це 11,25 мкмоль/г тканини)²⁶⁶.

Таблиця 3

**Концентрація GSH та активність GST, GR і GPx
у слизовій оболонці сліпої кишки коня
та в печінці коня і вівці (M±m, n=3-5)**

Показники	Сліпа кишка коня	Печінка	
		Кінь	Вівця
GSH, нмоль/мг протеїну	9,184±0,927 P ₁ <0,001	53,60±2,404 P ₂ <0,01	134,0±12,11
GSH, мкмоль/г тканини	0,325±0,031 P ₁ <0,001	4,041±0,175 P ₂ <0,01	8,737±0,692
GST, нмоль/хв×мг протеїну	37,90±6,374 P ₁ <0,01	653,8±119,2 P ₂ <0,01	1965±243
GR, нмоль NADPH/хв×мг протеїну	28,55±4,077 P ₁ <0,02	11,52±1,776 P ₂ <0,001	33,99±1,394
GPx, нмоль GSH/хв×мг протеїну	4,374±0,865 P ₁ >0,05	7,655±1,155 P ₂ <0,001	33,50±2,275

P₁ – статистична вірогідність сліпої кишки коня порівняно з печінкою коня;

P₂ – статистична вірогідність печінки коня порівняно з печінкою вівці.

Активність GST в сліпій кишці коня аж у 17 разів менша ніж у його печінці. Порівняно з конем у вівці цей показник втричі вищий і

²⁶³ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2009;11(2):301-4.

²⁶⁴ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

²⁶⁵ Deger Y, Ertekin A, Deger S, Mert H. Lipid peroxidation and antioxidant potential of sheep liver infected naturally with distomatosis. Turk Parazit Derg. 2008;32(1):23-6.

²⁶⁶ Swick RA, Miranda CL, Cheeke PR, Buhler DR. Effect of phenobarbital on toxicity of pyrrolizidine (Senecio) alkaloids in sheep. J Anim Sci. 1983;56(4):887-94. DOI: 10.2527/jas1983.564887x.

становить 1,965 мкмоль/хв×мг протеїну. Така активність узгоджується з літературними даними 1,691²⁶⁷, 1,158²⁶⁸, 1,4, у кози 1,5²⁶⁹ мкмоль/хв×мг протеїну. В літературі немає даних активності GST у сліпій кишці коня. Тому для порівняння наведу отримані показники у інших видів тварин: криль 112-159²⁷⁰, велика рогата худоба 21,99²⁷¹, свиня 17,25²⁷², мкмоль/хв×мг протеїну.

Різниця в активності GPx в печінці та у слизовій оболонці сліпої кишки коня статистично не вірогідна. Таке було і у великої рогатої худоби²⁷³. У печінці вівці активність ензиму у 4 рази вища, ніж у коня. Згідно літературних даних цей показник у вівці становить 24,0±8,7²⁷⁴ і 18,71²⁷⁵ нмоль NADPH/хв×мг протеїну, що узгоджується з отриманими експериментальними даними. Проте є цифри які важко проаналізувати, бо автори використали перерахунок на грам

²⁶⁷ Swick RA, Miranda CL, Cheeke PR, Buhler DR. Effect of phenobarbital on toxicity of pyrrolizidine (Senecio) alkaloids in sheep. *J Anim Sci.* 1983;56(4):887-94. DOI: 10.2527/jas1983.564887x.

²⁶⁸ Smith GS, Watkins JB, Thompson TN, Rozman K, Klaassen CD. Oxidative and conjugative metabolism of xenobiotics by livers of cattle, sheep, swine and rats. *J Anim Sci.* 1984;58(2):386-95. DOI: 10.2527/jas1984.582386x.

²⁶⁹ Szotakova B, Baliharova V, Lamka J, Nozinova E, Wsol V, Velik J, et al. Comparison of in vitro activities of biotransformation enzymes in pig, cattle, goat and sheep. *Res Vet Sci.* 2004;76(1):43-51. DOI:10.1016/s0034-5288(03)00143-7.

²⁷⁰ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

²⁷¹ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки худоби. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(3):182-5.

²⁷² Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

²⁷³ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки худоби. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(3):182-5.

²⁷⁴ Whanger PD, Schmitz JA, Oldfield JE. Effects of selenium and vitamin E on blood selenium levels, tissue glutathione peroxidase activities and white muscle disease in sheep fed purified or hay diets. *J Nutr.* 1977;107(7):1298-307. DOI: 10.1093/jn/107.7.1298.

²⁷⁵ Deger Y, Ertekin A, Deger S, Mert H. Lipid peroxidation and antioxidant potential of sheep liver infected naturally with distomatosis. *Turk Parazit Derg.* 2008;32(1):23-6.

тканини: 126²⁷⁶, 270 (10-тижневий вік) і 410 (5-тижневий вік)²⁷⁷ нмоль NADPH/хв×г тканини. У коня виявилась найнижча активність GPx як у сліпій кишці, так і у печінці. Можливо це особливості обміну речовин в його організмі, що залежить від типу травної системи.

Активність GR в сліпій кишці коня виявилась вдвічі вищою ніж у печінці. У печінці вівці активність цього ензиму порівняно з конем втричі вища, так як і GST та GPx. Найнижча активність GR у печінці можливо пов'язана із низькою активність GPx, тобто немає потреби відновлення більшої кількості GSSG.

3.3. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці кроля

У кроля (табл. 4)^{278,279,280} найбільша концентрація GSH у печінці, а у слизовій оболонці сліпої кишки та її червоподібного відростка вона статистично вірогідно менша в 2-10 разів, залежно від способу вираження концентрації (нмоль/мг протеїну та мкмоль/г тканини). В червоподібному відростку вміст GSH на половину вищий, ніж у сліпій кишці. Різниця по місяцях є для усіх досліджуваних тканин (в квітні менше, ніж в червні), але вони статистично не вірогідні при вираженні концентрації в нмоль/мг протеїну. В одиницях мкмоль/г тканини, статистично вірогідною є відмінність в сліпій кишці тварин.

²⁷⁶ Oh SH, Pope AL, Hoekstra WG. Dietary selenium requirements of sheep fed a practical-type diet as assessed by tissue glutathione peroxidase and other criteria. *J Anim Sci.* 1976;42:984-92. DOI: 10.2527/jas1976.424984x.

²⁷⁷ White CL, Caldwalader TK, Hoekstra WG, Pope AL. Effects of copper and molybdenum supplements on the copper and selenium status of pregnant ewes and lambs. *J Anim Sci.* 1989;67(3):803-9. DOI: 10.2527/jas1989.673803x.

²⁷⁸ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

²⁷⁹ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(2):285-9.

²⁸⁰ Fedets OM, Kalachnyuk GI. Lactate dehydrogenase and glutathione S-transferase of mucosa of the caecum of rabbit. *Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду (м.Харків, 24-27 вересня 2006 р.)*. Харківський національний університет ім.В.Н. Каразіна. 2006;1:188.

Таблиця 4

**Концентрація GSH та активність GST, GR і GPx
у печінці та слизовій оболонці сліпої кишки
і її червоподібного відростка кроля (M±m, n=3-9)**

Показники	Печінка		Сліпа кишка		Червоподібний відросток сліпої кишки	
	Квітень	Червень	Квітень	Червень	Квітень	Червень
GSH, нмоль/мг протеїну	66,76±8,475		23,06±2,053 P ₁ <0,001		36,00±2,061 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	
	63,96±16,51 P ₃ >0,1	69,56±8,877	19,68±2,250 P ₁ <0,1 P ₃ <0,1	26,46±2,128 P ₁ <0,01	32,85±3,228 P ₁ <0,2 P ₂ <0,05 P ₃ <0,2	39,15±0,946 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01
GSH, мкмоль/г тканини	6,446±0,785		0,606±0,058 P ₁ <0,01		1,901±0,124 P ₁ <0,02 P ₂ <0,01	
	5,520±1,352 P ₃ <0,5	7,371±0,629	0,493±0,043 P ₁ <0,05 P ₃ <0,05	0,719±0,049 P ₁ <0,001	1,731±0,200 P ₁ <0,1 P ₂ <0,01 P ₃ <0,2	2,072±0,089 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001
GST, мкмоль/хв×мг протеїну	1,110±0,072		0,159±0,013 P ₁ <0,001 P ₃ <0,05	0,112±0,006 P ₁ <0,001	0,115±0,004 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05 P ₃ <0,001	0,026±0,003 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
GPx, нмоль GSH/хв×мг протеїну	42,07±3,885		8,883±0,945 P ₁ <0,001		23,66±1,114 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001	
	41,03±8,465 P ₃ >0,5	42,77±5,081	10,76±0,799 P ₁ <0,05 P ₃ <0,02	7,008±0,547 P ₁ <0,01	25,83±1,020 P ₁ <0,2 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05	21,50±0,698 P ₁ <0,02 P ₂ <0,001
GR, нмоль NADPH/хв×мг протеїну	21,80±2,087		27,45±2,073 P ₁ <0,2		21,54±3,354 P ₁ >0,5 P ₂ <0,5	

P₁ – статистична вірогідність порівняно з печінкою;

P₂ – статистична вірогідність порівняно із сліпою кишкою;

P₃ – статистична вірогідність порівняно з червнем.

Отримані дані узгоджуються з літературними, згідно яких концентрація цього метаболіту у печінці кролів становить 6,0±0,3²⁸¹

²⁸¹ Sarich TC, Adams SP, Petricca G, Wright JM. Inhibition of isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits by pretreatment with an amidase inhibitor. J Pharmacol Exp Ther. 1999;289(2):695-702.

та $8,4 \pm 1,1^{282}$ мкмоль/г тканини, в печінці шура цей показник становить 47^{283} нмоль/мг протеїну, або $3,53^{284}$ мкмоль/г тканини, шлунку – $3,31^{285}$, слизовій залозистої та незалозистої частин шлунку – $1,41$ та $0,80$, 12-ти палोї кишки – $0,81^{286}$, тонких кишок – $2,45^{287}$ і $3,87$, проксимального та дистального відділів клубової кишки – $3,57$ та $3,65^{288}$, товстих кишок – $1,65^{289}$ мкмоль/г тканини (в інших одиницях вираження у шура в слизовій оболонці стравоходу – 47 , тонких кишок – $18,6^{290}$, шлунку – 10 , ободової кишки – 7^{291} нмоль/мг протеїну). У клубовій кишці людини цей показник становить 77^{292} і 70 ± 15 , в ободовій 45 ± 8 , її сигмоподібній

²⁸² Such L, Rodriguez A, Alberola A, Lopez L, Ruiz R, Artal L, et al. Intrinsic changes on automatism, conduction, and refractoriness by exercise in isolated rabbit heart. *J Appl Physiol.* 2002;92(1):225-9. DOI: 10.1152/jappl.2002.92.1.225.

²⁸³ van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis.* 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

²⁸⁴ Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

²⁸⁵ Dengiz DO, Odabasoglu F, Halici Z, Cadirci E, Suleyman H. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Pharmacol Sci.* 2007;105(1):94-102. DOI: 10.1254/jphs.fp0070122.

²⁸⁶ Melchiorri D, Sewerynek E, Reiter RJ, Ortiz GG, Poeggeler B, Nistico G. Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo. *Brit J Pharmacol.* 1997;121(2):264-70. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701104.

²⁸⁷ Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

²⁸⁸ Manju V, Balasubramaniyan V, Nalini N. Rat colonic lipid peroxidation and antioxidant status: the effects of dietary luteolin on 1,2-dimethylhydrazine challenge. *Cell Mol Biol Lett.* 2005;10(3):535-51.

²⁸⁹ Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

²⁹⁰ Darmon N, Péliissier MA, Heyman M, Albrecht R, Desjeux JF. Oxidative stress may contribute to the intestinal dysfunction of weanling rats fed a low protein diet. *J Nutr.* 1993;123(6):1068-75. DOI: 10.1093/jn/123.6.1068.

²⁹¹ van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis.* 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

²⁹² Berkhout M, Friederich P, Han J, van Krieken JH, Peters WH, Nagengast FM. Low detoxification capacity in the ileal pouch mucosa of patients with ulcerative

ділянці 75 ± 14 , прямій кишці 79 ± 19^{293} нмоль/мг протеїну. В слизовій оболонці ободової кишки людини – $3,4^{294}$ нмоль/мг протеїну, або $3,0^{295}$ і $0,167^{296}$ мкмоль/г тканини. В слизовій оболонці ободової кишки миші – $41,0^{297}$ нмоль/мг протеїну.

Проте є й інші, значно більші та менші, дані у печінці кроля $14,7 \pm 1,1^{298}$ мкмоль/г тканини і 195 ± 8^{299} та $33,7 \pm 0,4^{300}$ і $30,0 \pm 3,58^{301,302}$ нмоль/мг протеїну. Або в печінці щура показник становить $21,47$ мкмоль/г тканини³⁰³. Це більше в кілька разів і є можливе, але є й інші цифри, при обрахунку яких автори, напевно, зробили

colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):112-6. DOI: 10.1097/01.MIB.0000199222.50465.4f.

²⁹³ Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

²⁹⁴ Massaad L, de Waziers I, Ribrag V, Janot F, Beaune PH, Morizet J, et al. Comparison of mouse and human colon tumors with regard to phase I and phase II drug-metabolizing enzyme systems. *Cancer Res.* 1992;52(23):6567-75.

²⁹⁵ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.

²⁹⁶ Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer World J Gastroenterol. 2005;11(3):403-6. DOI: 10.3748/wjg.v11.i3.403.

²⁹⁷ Massaad L, de Waziers I, Ribrag V, Janot F, Beaune PH, Morizet J, et al. Comparison of mouse and human colon tumors with regard to phase I and phase II drug-metabolizing enzyme systems. *Cancer Res.* 1992;52(23):6567-75.

²⁹⁸ Mohandas J, Marshall JJ, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Canc Res.* 1984;44(11):5086-91.

²⁹⁹ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

³⁰⁰ Gumieniczek A. Effects of repaglinide on oxidative stress in tissues of diabetic rabbits. *Diabet Res Clin Pract.* 2005;68(2):89-95. DOI: 10.1016/j.diabres.2004.09.018.

³⁰¹ Balkan J, Kanbagli O, Hatipoglu A, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Uysal Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2002;66(8):1755-8. DOI: 10.1271/bbb.66.1755.

³⁰² Hatipoglu A, Kanbagli O, Balkan J, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Hazelnut oil administration reduces aortic cholesterol accumulation and lipid peroxides in the plasma, liver, and aorta of rabbits fed a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2004;68(10):2050-7. DOI: 10.1271/bbb.68.2050.

³⁰³ Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr.* 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

помилки. У щура в печінці – 4050 нмоль/мг протеїну, ободовій кишці – 4200 нмоль/мг протеїну³⁰⁴ і 7037 нмоль/мг протеїну³⁰⁵. Це більше у 100-200 разів.

При аналізі концентрації GSH в тканинах тварин забитих у серпні та у квітні виявлено значні відмінності. Найнижчий показник у сліпій кишці кролів забитих у квітні, а найвищий у серпні (різниця – 129%).

Якщо виразити концентрацію GSH в мкмоль/г тканини, то в сліпій кишці тварин двох сезонних груп вона значно нижча, ніж у її червоподібному відростку (квітень – 251, серпень – 52%) Найвищий показник у червоподібному відростку сліпої кишки, де сезонна відмінність становить 59%. У сліпій кишці різниця 45%, але протилежна. Дані сезонної відмінності не однозначні, тому на їх основі не можна зробити чіткі висновки.

Активність GST найвища у печінці кролів. Для порівняння у печінці людини – $1,32 \pm 0,12$ ³⁰⁶, $1,080 \pm 0,235$ ³⁰⁷, щура $-0,56 \pm 0,02$ ³⁰⁸, $1,2$ ³⁰⁹, $2,0$ ³¹⁰, $0,462 \pm 0,027$, миші – $1,231 \pm 0,104$ ³¹¹, $1,582 \pm 0,303$, ембріона миші – $1,260 \pm 0,212$ ³¹² мкмоль/хв×мг протеїну.

³⁰⁴ Pence BC. Dietary selenium and antioxidant status: toxic effects of 1,2-dimethylhydrazine in rats. *J Nutr.* 1991;121(1):138-44. DOI: 10.1093/jn/121.1.138.

³⁰⁵ Kuratko C, Pence BC. Rat colonic antioxidant status: interaction of dietary fats with 1,2-dimethylhydrazine challenge. *J Nutr.* 1992;122(2):278-82. DOI: 10.1093/jn/122.2.278.

³⁰⁶ Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.

³⁰⁷ Paolini MM, Barone E, Corsi C, Paganin C, Revoltella RP. Expression and inducibility of drug-metabolizing enzymes in novel murine liver epithelial cell lines and their ability to activate procarcinogens. *Canc Res.* 1999;51(1):301-9.

³⁰⁸ Бойцова ЛВ. Защитная роль глутатионовой системы в органах крыс при введении эмбихинона. *Укр биохим журн.* 1998;70(1):113-7.

³⁰⁹ Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

³¹⁰ Catania VA, Luquita MG, Sánchez Pozzi EJ, Mottino AD. Differential induction of glutathione S-transferase subunits by spironolactone in rat liver, jejunum and colon. *Life Sci.* 1998; 63(26):2285-93. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00517-7.

³¹¹ Колесниченко ЛС, Кулинский ВИ, Манторова НС, Шапиро ЛА. Влияние фенobarбитала, инола и сАМР на активность ферментов метаболизма глутатиона у грызунов. *Укр биохим журн.* 1990;62(4):60-6.

³¹² Paolini MM, Barone E, Corsi C, Paganin C, Revoltella RP. Expression and inducibility of drug-metabolizing enzymes in novel murine liver epithelial cell lines and their ability to activate procarcinogens. *Canc Res.* 1999;51(1):301-9.

У сліпій кишці цей показник значно менший (квітень – 612, серпень – 891%). У червоподібному відросту активність GST ще менша (квітень – 612, серпень – 3269%). Статистично вірогідна є сезонна відмінність в активності ензиму у сліпій кишці (42%) та її червоподібному відростку (342%), що пов'язане, очевидно, із типом годівлі та умовами утримання тварин. Відмінності між ділянками сліпої кишки теж статистично вірогідні (квітень – 38%, серпень – аж 331%).

Отримані результати, які показують різницю активності GST між печінкою і слизовою оболонкою в 10 і більше разів, узгоджуються з літературними даними. У людини активність ензиму печінки $1,320 \pm 0,120$, слизової оболонки порожньої кишки $0,785 \pm 0,295$, клубової $0,440 \pm 0,086$, висхідної частини ободової $0,205 \pm 0,057$ ³¹³, клубової $0,431$ ³¹⁴, $0,408 \pm 0,104$, ободової $0,116 \pm 0,014$ ³¹⁵ мкмоль/хв×мг протеїну. У щура активність GST печінки 1,2, проксимальної та дистальної ділянок порожньої кишки 0,40 та 0,35, проксимальної та дистальної ділянок клубової кишки 0,26 і 0,10, сліпої 0,14, ободової $0,13$ ³¹⁶, за іншими даними печінки 2,0 порожньої кишки 0,310, ободової $0,135$ ³¹⁷ мкмоль/хв×мг протеїну.

Також ці літературні дані підтверджують отримані результати активності ензиму у слизовій оболонці кишки 0,026-0,159 мкмоль/хв×мг протеїну. Велике розходження даних червоподібного відростка сліпої кишки кролів забитих у квітні та серпні пояснюють результати інших дослідників, які відзначають значні відмінності у людини. Межі показника у порожній кишці

³¹³ Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.

³¹⁴ Berkhout M, Friederich P, Han J, van Krieken JH, Peters WH, Nagengast FM. Low detoxification capacity in the ileal pouch mucosa of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):112-6. DOI: 10.1097/01.MIB.0000199222.50465.4f.

³¹⁵ Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

³¹⁶ Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

³¹⁷ Catania VA, Luquita MG, Sánchez Pozzi EJ, Mottino AD. Differential induction of glutathione S-transferase subunits by spironolactone in rat liver, jejunum and colon. *Life Sci.* 1998; 63(26):2285-93. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00517-7.

0,490 і 1,080, висхідному коліні ободової 0,090 і 0,295³¹⁸, клубовій 0,042 і 0,734, ободовій 0,042 і 0,105, її сигмоподібному згині 0,025 і 0,160, прямій 0,053 і 0,210³¹⁹ мкмоль/хв×мг протеїну. На жаль, в доступній літературі мало результатів досліджень GSH в кишках кроля. У клубовій кишці 3-денних кролів активність GST становить 0,078±0,006³²⁰ мкмоль/хв×мг протеїну.

Найвища активність GPx, як і GSH, в печінці, а найнижча в сліпій кишці. В слизовій оболонці вона статистично вірогідно менша. В сліпій кишці на 374%, а її червоподібному відростку на 78%. Відмінності між відділами кишки теж статистично вірогідні і становлять 166%. Такі ж різниці і при порівнянні тканин, якщо дані розділити окремо по місяцях.

Порівняння показників за квітень і за червень показує, що в печінці змін немає. В слизовій оболонці активність ензиму вірогідно зменшується на 54% у сліпій кишці та на 20% у її червоподібному відростку. Це при тому, що концентрація GSH зростає відповідно на 34 і 19% (нмоль/мг протеїну) та на 46 і 20% (мкмоль/г тканини).

При порівнянні отриманих експериментальних даних з літературними, необхідно враховувати, що є два види активності GPx – загальна (активність визначають з кумен гідропероксидом чи трет-бутил гідропероксидом), та Se-залежна (активність визначають з H₂O₂).

Загальна активність ензиму у печінці кроля становить 152³²¹ нмоль NADPH/хв×мг протеїну, є і значно менша цифра – 2,23 нмоль NADPH/мг протеїну³²². Для порівнянні у печінці щура активність Se-

³¹⁸ Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.

³¹⁹ Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

³²⁰ Erdener D, Bakirtas F, Alkanat M, Mutaf I, Habif S, Bayindir O. Pentoxifylline does not prevent hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis. An experimental study. *Biol Neonate.* 2004;86(1):29-33. DOI: 10.1159/000077290.

³²¹ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

³²² Tsai AC, Kelley JJ. Effect of cholesterol feeding on hepatic fatty acid synthesis and serum and tissue enzyme activities in rabbits. *J Nutr.* 1978;108(2):226-31. DOI: 10.1093/jn/108.2.226.

залежної GPx становить 5,13, а загальна – 78,95³²³, 75,2³²⁴, 82,1³²⁵ і 160³²⁶, у людини – загальна 328, у миші – загальна 1011³²⁷ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

У щура в слизовій оболонці шлунка цей показник – 7,5³²⁸ (загальна), тонких кишок – 5,49³²⁹, верхнього, середнього і нижнього сегментів тонких кишок – 8,6, 7,9 і 5,4 (загальна), сліпої кишки – 6,5³³⁰ (загальна), ободової кишки – 10,12, а загальна 14,23³³¹, колоноцитах – 4,5-5³³² нмоль NADPH/хв×мг протеїну. У людини в слизовій оболонці клубової кишки – 12,0, ободової кишки – 7,8³³³ і

³²³ Pence BC. Dietary selenium and antioxidant status: toxic effects of 1,2-dimethylhydrazine in rats. *J Nutr.* 1991;121(1):138-44. DOI: 10.1093/jn/121.1.138.

³²⁴ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

³²⁵ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

³²⁶ Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr.* 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

³²⁷ Massaad L, de Waziers I, Ribrag V, Janot F, Beaune PH, Morizet J, et al. Comparison of mouse and human colon tumors with regard to phase I and phase II drug-metabolizing enzyme systems. *Cancer Res.* 1992;52(23):6567-75.

³²⁸ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

³²⁹ Darmon N, Pélissier MA, Heyman M, Albrecht R, Desjeux JF. Oxidative stress may contribute to the intestinal dysfunction of weanling rats fed a low protein diet. *J Nutr.* 1993;123(6):1068-75. DOI: 10.1093/jn/123.6.1068.

³³⁰ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

³³¹ Pence BC. Dietary selenium and antioxidant status: toxic effects of 1,2-dimethylhydrazine in rats. *J Nutr.* 1991;121(1):138-44. DOI: 10.1093/jn/121.1.138.

³³² Sanders LM, Henderson CE, Hong MY, Barhoumi R, Burghardt RC, Wang N, et al. An increase in reactive oxygen species by dietary fish oil coupled with the attenuation of antioxidant defenses by dietary pectin enhances rat colonocyte apoptosis. *J Nutr.* 2004;134(12):3233-8. DOI: 10.1093/jn/134.12.3233.

³³³ Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

9,9³³⁴, її сигмоподібному згині – 6,9, прямій кишці – 8,7, загальна в ободовій кишці – 26, в цій же кишці миші – 82³³⁵ нмоль/хв×мг протеїну.

Наведені літературні дані узгоджуються з отриманими експериментальними, різниця в кілька разів порівняно з іншими видами організмів можлива. Проте в літературі є цифри, які в сотні та тисячі разів вищі, як і концентрація GSH.

В печінці кролів цей показник становить 578, загальна – 851³³⁶, 2040³³⁷, 2045,1³³⁸ і 5000³³⁹, в мікосомах – 16 (загальна 98)³⁴⁰ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. Для порівняння в печінці щура – 1364, загальна – 1148³⁴¹, 40000³⁴² нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В печінці

³³⁴ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.

³³⁵ Massaad L, de Waziers I, Ribrag V, Janot F, Beaune PH, Morizet J, et al. Comparison of mouse and human colon tumors with regard to phase I and phase II drug-metabolizing enzyme systems. *Cancer Res.* 1992;52(23):6567-75.

³³⁶ Mohandas J, Marshall JJ, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Canc Res.* 1984;44(11):5086-91.

³³⁷ Hatipoglu A, Kanbagli O, Balkan J, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Hazelnut oil administration reduces aortic cholesterol accumulation and lipid peroxides in the plasma, liver, and aorta of rabbits fed a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2004;68(10):2050-7. DOI: 10.1271/bbb.68.2050.

³³⁸ Balkan J, Kanbagli O, Hatipoglu A, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Uysal Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2002;66(8):1755-8. DOI: 10.1271/bbb.66.1755.

³³⁹ Birkner E, Kasperczyk S, Kasperczyk A, Zalejska-Fiolka J, Zwirska-Korczala K, Stawiarska-Pieta B, et al. Metabolic and antioxidative changes in liver steatosis induced by high-fat, low-carbohydrate diet in rabbits. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(6):45-58.

³⁴⁰ Mohandas J, Marshall JJ, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Canc Res.* 1984;44(11):5086-91.

³⁴¹ Sharma RA, Ireson CR, Verschoye RD, Hill KA, Williams ML, Leuratti C, Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels *Clin Cancer Res.* 2001;7(5):1452-8.

³⁴² Yoshida M, Okada T, Namikawa Y, Matsuzaki Y, Nishiyama T, Fukunaga K. Evaluation of nutritional availability and anti-tumor activity of selenium contained in selenium-enriched Kaiware radish sprouts. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2007;71(9):2198-205. DOI: 10.1271/bbb.70158.

миші 16750 нмоль GSH/хв×мг протеїну³⁴³, 230000³⁴⁴ і 9400000³⁴⁵, загальна 229000³⁴⁶ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В щура в слизовій оболонці стравоходу активність GPx становить 236 (загальна 194)³⁴⁷, шлунка – 1534 (загальна 1213)³⁴⁸, залозистої і незалозистої частин шлунку – 250 і 130³⁴⁹, 12-ти палії кишки – 140³⁵⁰, тонких кишок 6090, проксимального і дистального відділів клубової кишки – 4700 і 5340³⁵¹, ободової кишки 208 (загальна 213)³⁵² і 109 тис. (загальна)³⁵³

³⁴³ Raj Kapoor B, Sankari M, Sumithra M, Anbu J, Harikrishnan N, Gobinath M, et al. Antitumor and cytotoxic effects of *Phyllanthus polyphyllus* on Ehrlich ascites carcinoma and human cancer cell lines. *BioSci Biotech Biochem*. 2007;71(9):2177-83. DOI: 10.1271/bbb.70149.

³⁴⁴ Irons R, Carlson BA, Hatfield DL, Davis CD. Both selenoproteins and low molecular weight selenocompounds reduce colon cancer risk in mice with genetically impaired selenoprotein expression. *J Nutr*. 2006;136(5):1311-7. DOI: 10.1093/jn/136.5.1311.

³⁴⁵ Matsuzuka T, Ozawa M, Nakamura A, Ushitani A, Hirabayashi M, Kanai Y. Effects of heat stress on the redox status in the oviduct and early embryonic development in mice. *J Reproduct. Develop*. 2005;51(2):281-7. DOI: 10.1262/jrd.16089.

³⁴⁶ Yoshida M, Okada T, Namikawa Y, Matsuzaki Y, Nishiyama T, Fukunaga K. Evaluation of nutritional availability and anti-tumor activity of selenium contained in selenium-enriched Kaiware radish sprouts. *BioSci Biotechnol Biochem*. 2007;71(9):2198-205. DOI: 10.1271/bbb.70158.

³⁴⁷ van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis*. 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

³⁴⁸ Van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis*. 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

³⁴⁹ Omar RF, Hasinoff BB, Mejilla F, Rahimtula AD. Mechanism of ochratoxin A stimulated lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol*. 1990;40(6):1183-91. doi: 10.1016/0006-2952(90)90382-u.

³⁵⁰ Melchiorri D, Sewerynek E, Reiter RJ, Ortiz GG, Poeggeler B, Nistico G. Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo. *Brit J Pharmacol*. 1997;121(2):264-70. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701104.

³⁵¹ Manju V, Balasubramanian V, Nalini N. Rat colonic lipid peroxidation and antioxidant status: the effects of dietary luteolin on 1,2-dimethylhydrazine challenge. *Cell Mol Biol Lett*. 2005;10(3):535-51.

³⁵² van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis*. 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

³⁵³ Kuratko C, Pence BC. Rat colonic antioxidant status: interaction of dietary fats with 1,2-dimethylhydrazine challenge. *J Nutr*. 1992;122(2):278-82. DOI: 10.1093/jn/122.2.278.

нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В слизовій оболонці ободової кишки миші – 34000³⁵⁴ нмоль NADPH/×мг протеїну.

Активність GR в досліджуваних тканинах однакова. Тобто в печінці, де більше GSH, вища активність GPx та GST^{355,356}, активність GR така ж, як і в слизовій оболонці кишки.

Згідно літературних даних в цитозолі печінки кроля активність цього ензиму становить 65,7³⁵⁷ і 61,0, в мікосомах – 9,0³⁵⁸ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. Це майже втричі більше ніж наведені в таблиці дані. В інших видів тварин цей показник також більший – у щура 55,7³⁵⁹, 52,2³⁶⁰, 40,9³⁶¹, 38,86³⁶² і 37,8, а у миші 68,0³⁶³ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

³⁵⁴ Irons R, Carlson BA, Hatfield DL, Davis CD. Both selenoproteins and low molecular weight selenocompounds reduce colon cancer risk in mice with genetically impaired selenoprotein expression. *J Nutr.* 2006;136(5):1311-7. DOI: 10.1093/jn/136.5.1311.

³⁵⁵ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(3):226-31.

³⁵⁶ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

³⁵⁷ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

³⁵⁸ Mohandas J, Marshall JJ, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Canc Res.* 1984;44(11):5086-91.

³⁵⁹ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

³⁶⁰ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

³⁶¹ Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

³⁶² Бойцова ЛВ. Защитная роль глутатионовой системы в органах крыс при введении эмбриона. *Укр биохим журн.* 1998;70(1):113-7.

³⁶³ Balkan J, Kanbagli O, Hatipoglu A, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Uysal Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *BioSci Biotechnol Biochem.* 2002;66(8):1755-8. DOI: 10.1271/bbb.66.1755.

В літературі є також результати, які важко пояснити – активність GR в печінці щура становить 2432³⁶⁴ мкмоль/хв×мг протеїну. Це в 50-100 тис. разів більше ніж отримані дані експерименту та наведені в літературі.

Але переважають вірогідні дані, що наближені до наведених експериментальних даних. Так, в слизовій оболонці сліпої кишки щура активність ензиму 16,0, шлунка – 19,3, верхнього сегменту тонких кишок – 50,0, середнього – 43,9, нижнього – 41,3³⁶⁵ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. В цитозолі слизової оболонки клубової кишки новонародженого кроля активність ензиму в 10 разів вища 241,4³⁶⁶ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. Можливо це помилка при перерахунку тому, що згідно інших дослідників³⁶⁷ у щура 7-денного віку порівняно з дорослим цей показник вдвічі менший. Також вищий показник і в слизовій оболонці ободової кишки щура 133³⁶⁸ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

Літературні дані, згідно яких активність GR, як і GPx, більша в тисячі разів є скоріше розрахунковими помилками. Так у щура в слизовій оболонці шлунку цей показник становить 30500³⁶⁹, окремо в залозистій та незалозистій частинах шлунку – 9700 та 6600,

³⁶⁴ Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr.* 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

³⁶⁵ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

³⁶⁶ Erdener D, Bakirtas F, Alkanat M, Mutaf I, Habif S, Bayindir O. Pentoxifylline does not prevent hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis. An experimental study. *Biol Neonate.* 2004;86(1):29-33. DOI: 10.1159/000077290.

³⁶⁷ States B, Segal S. Interrelationship of glutathione-cystine transhydrogenase and glutathione reductase in developing rat intestine. *Biochem J.* 1973;132(3):623-31. DOI: 10.1042/bj1320623.

³⁶⁸ Kuratko C, Pence BC. Rat colonic antioxidant status: interaction of dietary fats with 1,2-dimethylhydrazine challenge. *J Nutr.* 1992;122(2):278-82. DOI: 10.1093/jn/122.2.278.

³⁶⁹ Dengiz DO, Odabasoglu F, Halici Z, Cadirci E, Suleyman H. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Pharmacol Sci.* 2007;105(1):94-102. DOI: 10.1254/jphs.fp0070122.

12-типалій кишці – 21800³⁷⁰, клубовій – 38000, порожній – 30000³⁷¹, тонких кишках – 15700, проксимальному відділі ободової кишки – 14900, дистальному – 15400³⁷² нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

3.4. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці свині

Концентрація GSH (нмоль/мг протеїну) в печінці у 7 разів вища, ніж в слизовій оболонці сліпої кишки (табл. 5)³⁷³. При вираженні цього показника в мкмоль/г тканини різниця буде становити 30 разів. Наближені дані наведені в літературі, згідно яких в печінці свиней концентрація GSH 3,8 мкмоль/г тканини³⁷⁴. Для порівняння в печінці і сліпій кишці кроля ці показники, відповідно, 6,446 і 0,606³⁷⁵ мкмоль/г тканини. Проте є опубліковані результати, які важко пояснити – в печінці свині цей показник 52,45 мг/г тканини³⁷⁶, тобто в 1 грамі тканини є аж 5% GSH. В іншій публікації³⁷⁷ ще більше –

³⁷⁰ Melchiorri D, Sewerynek E, Reiter RJ, Ortiz GG, Poeggeler B, Nistico G. Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo. *Brit J Pharmacol.* 1997;121(2):264-70. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701104.

³⁷¹ States B, Segal S. Interrelationship of glutathione-cystine transhydrogenase and glutathione reductase in developing rat intestine. *Biochem J.* 1973;132(3):623-31. DOI: 10.1042/bj1320623.

³⁷² Manju V, Balasubramaniyan V, Nalini N. Rat colonic lipid peroxidation and antioxidant status: the effects of dietary luteolin on 1,2-dimethylhydrazine challenge. *Cell Mol Biol Lett.* 2005;10(3):535-51.

³⁷³ Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2009;11(2):301-4.

³⁷⁴ Zidenberg-Cherr S, Halsted CH, Olin KL, Reisenauer AM, Keen CL. The effect of chronic alcohol ingestion on free radical defense in the miniature pig. *J Nutr.* 1990;120(2):213-7. DOI: 10.1093/jn/120.2.213.

³⁷⁵ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(3):226-31.

³⁷⁶ Zhan XA, Wang M, Xu Z R, Li WF, Xin J. LiEffects of fluoride on hepatic antioxidant system and transcription of Cu/Zn SOD gene in young pigs. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20(2):83-7. DOI: 10.1016/j.jtemb.2005.11.003.

³⁷⁷ Chen C, Qu L, Zhao J, Liu S, Deng G, Li B, et al. Accumulation of mercury, selenium and their binding proteins in porcine kidney and liver from mercury-exposed areas with the investigation of their redox responses. *Sc Total Envir.* 2006;366(2-3):627-37. DOI:10.1016/j.scitotenv.2005.12.021.

35,9 мг/мг протеїну. При перерахунку це буде приблизно 3,59 грам GSH на 1 грам тканини що є не можливе.

Активність GST в печінці становить 480,7 нмоль/хв×мг протеїну. Це узгоджується з літературними даними, де цей показник 513,4³⁷⁸ і 600³⁷⁹ нмоль/хв×мг протеїну. Є дані вдвічі вищі – 1190³⁸⁰ і 1210³⁸¹ нмоль/хв×мг протеїну. Таке коливання показника можливе. Проте є дуже відмінні дані. Наприклад в 1-місячних підсвинків активність ензиму 27³⁸² нмоль/хв×мг протеїну, що у 18 разів менше, ніж отримані дані. Можливо в молодих тварин активність ензиму є нижча, але така різниця занадто велика. Так в 3-денних кролів активність GST в сліпій кишці 78³⁸³ нмоль/хв×мг протеїну, а 6-7-місячних лише вдвічі вища – 112-159³⁸⁴ нмоль/хв×мг протеїну. Тому можна допустити, що збільшення активності у 18 разів неможливе. Незрозумілий є також показник 70000 нмоль/хв×мг протеїну³⁸⁵, що майже в 150 разів більше від отриманих експериментальних даних

³⁷⁸ Lei XC, Dann HM, Ross DA, Cheng WH, Combs GF, KR Roneker KR. Dietary selenium supplementation is required to support full expression of three selenium-dependent glutathione peroxidases in various tissues of weanling pigs. *J Nutr.* 1998;128(1):130-5. DOI: 10.1093/jn/128.1.130.

³⁷⁹ Szotakova B, Baliharova V, Lamka J, Nozinova E, Wsol V, Velik J, et al. Comparison of in vitro activities of biotransformation enzymes in pig, cattle, goat and sheep. *Res Vet Sci.* 2004;76(1):43-51. DOI:10.1016/s0034-5288(03)00143-7.

³⁸⁰ Meissonnier GM, Laffitte J, Loiseau N, Benoit E, Raymond I, Pinton P, et al. Selective impairment of drug-metabolizing enzymes in pig liver during subchronic dietary exposure to aflatoxin B1. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(11):2145-54. DOI: 10.1016/j.fct.2007.05.012.

³⁸¹ Meissonnier GM, Laffitte J, Raymond I, Benoit E, Cossalter AM, Pinton P, et al. Subclinical doses of T-2 toxin impair acquired immune response and liver cytochrome P450 in pigs. *Toxicol.* 2008;247(1):46-54. DOI: 10.1016/j.tox.2008.02.003.

³⁸² Tulayakul P, Dong KS, Li JY, Manabe N, Kumagai S. The effect of feeding piglets with the diet containing green tea extracts or coumarin on in vitro metabolism of aflatoxin B1 by their tissues. *Toxicol.* 2007;50(3):339-48. DOI: 10.1016/j.toxicol.2007.04.005.

³⁸³ Erdener D, Bakirtas F, Alkanat M, Mutaf I, Habif S, Bayindir O. Pentoxifylline does not prevent hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis. An experimental study. *Biol Neonate.* 2004;86(1):29-33. DOI: 10.1159/000077290.

³⁸⁴ Федєць ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

³⁸⁵ Vazquez-Medina JP, Vázquez-Medina JP, Zenteno-Savín T, Elsner R. Antioxidant enzymes in ringed seal tissues: potential protection against dive-associated ischemia/reperfusion. *Comp Biochem Physiol.* 2006;142(3-4):198-204. DOI: 10.1016/j.cbpc.2005.09.004.

480,7 нмоль/хв×мг протеїну. В кролів активність GST печінки вища і становить 1110³⁸⁶ нмоль/хв×мг протеїну.

Таблиця 5

Концентрація GSH та активність GST, GR і GPx у слизовій оболонці сліпої кишки та печінці свині (M±m, n=3)

Показники	Сліпа кишка	Печінка
GSH, нмоль/мг протеїну	9,857±0,812 P<0,001	72,52±2,116
GSH, мкмоль/г тканини	0,277±0,019 P<0,001	6,175±0,288
GST, нмоль/хв×мг протеїну	17,25±4,928 P<0,01	480,7±70,78
GR, нмоль NADPH/хв×мг протеїну	69,29±8,040 P<0,01	26,51±4,202
GPx, нмоль GSH/хв×мг протеїну	6,606±1,675 P<0,001	69,10±2,065

P – статистична вірогідність порівняно з печінкою.

В слизовій оболонці сліпої кишки свині активність GST, як і концентрація GSH, в 30 разів менша, ніж в печінці.

Згідно літературних даних в тонкій кишці 1-місячних підсвинків активність GST становить 124³⁸⁷ нмоль/хв×мг протеїну, що більше в 7 разів. Наведене вище пояснення щодо сумнівності даних цієї статті можливо стосується і цього показника. До того ж, він у 5 разів більший, ніж в печінці тих самих тварин, а усі літературні дані навпаки вказують, що в печінці активність GST значно вища, ніж у слизовій оболонці кишок. З іншого боку помилка, можливо, є лише для печінки. Бо в людини, для прикладу, активність GST в порожній

³⁸⁶ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(2):285-9.

³⁸⁷ Tulayakul P, Dong KS, Li JY, Manabe N, Kumagai S. The effect of feeding piglets with the diet containing green tea extracts or coumarin on in vitro metabolism of aflatoxin B1 by their tissues. *Toxicol.* 2007;50(3):339-48. DOI: 10.1016/j.toxicol.2007.04.005.

кишці 785³⁸⁸ нмоль/хв×мг протеїну, а в ободовій 116³⁸⁹ нмоль/хв×мг протеїну і різниця теж становить 7 разів. Тобто між окремими відділами кишок існують значні відмінності. У кроля активність GST в сліпій кишці становить 112-159³⁹⁰, у шура – 140³⁹¹ нмоль/хв×мг протеїну. Тому можна вважати, що такий низький показник 17,25 нмоль/хв×мг протеїну є особливістю для сліпої кишки свині.

На активність GST може впливати годівля. Наприклад при згодовуванні свиням протеїнового ізоляту сої рівень транскрипції GST печінки у 2-3 ризи вищий ніж при годівлі казеїном³⁹².

Активність GPx в печінці теж значно вища, ніж у сліпій кишці. В літературі є багато інформації щодо цього ензиму в печінці свині. Проте для порівняння з експериментальними даними необхідно враховувати активність Se-залежної GPx. Отримані дані 69,1 нмоль GSH/хв×мг протеїну узгоджуються з літературними 33,9-113³⁹³ чи 137³⁹⁴ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

В слизовій оболонці сліпої кишки активність ензиму, порівняно з печінкою, в 10 разів менша і становить лише 6,606 нмоль GSH/хв×мг протеїну. На жаль мало інформації щодо досліджень ензиму в кишках свині. Для порівняння, активність GPx в сліпій кишці кроля

³⁸⁸ Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.

³⁸⁹ Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.

³⁹⁰ Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького.* 2008;10(2):285-9.

³⁹¹ Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

³⁹² Schwerin M. Dietary protein modifies hepatic gene expression associated with oxidative stress responsiveness in growing pigs. *FASEB J.* 2002;16(10):1322-4. DOI: 10.1096/fj.01-0734je.

³⁹³ Lauridsen C, Stagsted J, Jensen SK. n-6 and n-3 fatty acids ratio and vitamin E in porcine maternal diet influence the antioxidant status and immune cell eicosanoid response in the progeny. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007;84(1-2):66-78. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2007.04.003.

³⁹⁴ Lauridsen CC, Hojsgaard S, Sorensen MT. Influence of dietary rapeseed oil, vitamin E, and copper on the performance and the antioxidative and oxidative status of pigs. *J Anim Sc.* 1999;77(4):906-16. DOI: 10.2527/1999.774906x.

8,883³⁹⁵ нмоль GSH/хв×мг протеїну, а в ободовій кишці людини 9,9³⁹⁶ нмоль NADPH/хв×мг протеїну.

На відміну від усіх попередніх показників, активність GR в печінці статистично вірогідно нижча (в 2,6 рази), ніж в сліпій кишці. Хоча показник в печінці 26,51 подібний до показника у кроля 21,80³⁹⁷ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. Можливо у свині в слизовій оболонці кишок інтенсивніші процеси відновлення окисненого глутатіону. Бо в того ж кроля у сліпій кишці активність ензиму 27,45³⁹⁸ нмоль NADPH/хв×мг протеїну наближена до печінки. Для порівняння, у щура активність GR висока в тонких кишках 41,3-50 нмоль NADPH/хв×мг протеїну, але і в печінці активність ензиму теж на цьому ж рівні 52,2³⁹⁹ і 55,7⁴⁰⁰ нмоль NADPH/хв×мг протеїну. Тому така висока активність GR в сліпій кишці властива, можливо, лише для свині.

3.5. Активність глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці морської свинки при гострому охратоксикозі

Концентрація GSH у печінці морських свинок, які одержували ОТА була на 21-25% меншою, ніж у контролі (табл. 6)^{401,402}. Ці дані,

³⁹⁵ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

³⁹⁶ Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.

³⁹⁷ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

³⁹⁸ Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

³⁹⁹ Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

⁴⁰⁰ Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

⁴⁰¹ Федець ОМ, Данкович РС. Глутатіон-залежні ензими сліпої кишки та печінки морської свинки при гострому охратоксикозі. Наукові доповіді НУБіП України. 2011;6(28). http://nd.nubip.edu.ua/2011_6/11fom.pdf.

⁴⁰² Федець ОМ, Курляк ІМ, Данкович РС. Спосіб визначення стану інтоксикації організму тварин за охратоксикозу : пат. 119354 Україна, МПК

з виснаження GSH у тканині печінки, підтверджують концепцію про залучення GSH в апоптичний процес⁴⁰³.

Таблиця 6

Концентрація GSH та активність GST, GR і GPx у слизовій оболонці сліпої кишки та печінці морської свинки при гострому охратокзикозі (M±m, n=3)

Показники	Печінка		Сліпа кишка	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
GSH, нмоль/мг протеїну	25,54±0,85	20,23±1,26 p<0,05	15,34±1,01	24,06±3,18 p>0,05
GSH, мкмоль/г тканини	3,62±0,12	2,73±0,17 p<0,02	0,74±0,05	0,98±0,12 p>0,05
GST, нмоль/хв×мг протеїну	675,5±52,15	545,5±31,55 p>0,05	20,98±1,35	33,89±2,69 p<0,02
GPx, нмоль GSH/хв×мг протеїну	6,65±0,89	4,40±0,65 p>0,05	-	-
GR, нмоль NADPH/хв×мг протеїну	25,26±1,74	18,98±1,15 p<0,05	17,49±1,52	31,54±2,92 p<0,02

Активність GST у печінці дослідних тварин під впливом ОТА знизилась на 20%. Хоча відмінності статистично не вірогідні, вони узгоджуються з результатами одержаними іншими дослідниками і загальною динамікою змін концентрації GSH тощо.

За даними вестернблот аналізу, в первинних гепатоцитах щура під впливом ОТА у дозі 3 та 6 мкМ знижується експресія ізоензимів GSTP1, GSTM1 та GSTA5⁴⁰⁴.

G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). № u201702762; заявл. 24.03.2017; опубл. 25.09.2017, бюл. № 8.

⁴⁰³ Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2000;3(3):281-91.

⁴⁰⁴ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

Хоча печінка морської свинки не використовує Se для зменшення органічних пероксидів і GSTA2, головний чином, діє як не-Se залежна пероксидаза у печінці⁴⁰⁵, при окисному стресі клітина включає усі можливі механізми для запобігання пошкоджень, зокрема і Se-залежну GPx.

Активність GPx в печінці морських свинок під впливом ОТА знизилась на 34%. Як і у випадку з GST різниця статистично не вірогідна. Проте ці дані узгоджуються з літературними, згідно з якими різниця в активності GPx подібна – контроль і дослід відповідно 5,32 і 3,41 U⁴⁰⁶. Менша активність GPx, як компонента системи антиоксидантного захисту, підтверджує наявність в печінці окисного стресу, спричиненого ОТА, який стимулює перекисне окиснення ліпідів. Однак цей процес залежить від дози і низький вміст ОТА у кормі не стимулює перекисне окиснення ліпідів. Іншим поясненням пониження ензиматичної активності може бути пригнічення синтезу протеїну, що є відомим ефектом ОТА⁴⁰⁷.

Se-залежна GPx у печінці морської свинки становить приблизно 15% загальної активності, а при гель-фільтрації виявляється як фракція більшої молекулярної маси ніж фракція GST активності. У печінці морської свинки велика GPx активність належить ізоензиму GSTA2. Ця ізоформа не утилізує H₂O₂, але печінка морської свинки має високу активність каталази (у 5 разів вища ніж у щура). Таким чином, у печінці морської свинки функція GSTA2 фізіологічно знешкоджувати органічні гідропероксиди, а каталази та Se-залежної GPx – пероксид Гідрогену⁴⁰⁸.

⁴⁰⁵ Kamei-Hayashi K, Oshino R, Hara S. Amino acid sequence of glutathione S-transferase a from guinea pig liver. *J Biochem.* 1993;114(6):835-41. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124265.

⁴⁰⁶ Abdel-Wahhab MA, Abdel-Galil MM, El-Lithey M. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. *J Pineal Res.* 2005;38(2):130-5. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00184.x.

⁴⁰⁷ Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M. Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. *Acta Vet Hung.* 2007;55(4):463-70. DOI: 10.1556/AVet.55.2007.4.5.

⁴⁰⁸ Oshino R, Kamei K, Nishioka M, Shin M. Purification and characterization of glutathione S-transferases from guinea pig liver. *J Biochem.* 1990 Jan;107(1):105-10. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a122991.

GR перетворює GSSG в GSH⁴⁰⁹. Багато GSH залучено в утворення кон'югатів та виведення їх з клітини, тому мало залишається для GPx і, отже, мало буде GSSG, що є субстратом для GR. Активність цього ензиму в печінці дослідних морських свинок була меншою на 25%.

У інших видів тварин дія ОТА на показники GSH та GSH-залежних ензимів подібна. У печінці мишей⁴¹⁰ концентрація GSH під впливом ОТА знизилась з 38 до 20 нмоль/мг. Рівні антиоксидантних ензимів були також значно нижчими в мишей, оброблених ОТА, ніж у контролі.

При згодовуванні мишам ОТА в дозі 1,5 та 3 мг/кг живої маси, концентрація GSH знизилась із 74,63 до 34,18 та 42,45 мкг/100 мг тканини, активність GST – з 51,82 до 41,33 і 24,26 U/г протеїну, GPx – з 0,41 до 0,27 і 0,15 U/г протеїну, GR – з 3,13 до 2,43 і 1,69 U/г протеїну⁴¹¹.

Використання протягом семи тижнів кормів, забруднених низьким рівнем ОТА, призвело до подібних змін у гомогенаті печінки поросят: GSH контроль – 1,82±0,70, ОТА – 0,99±0,24 мкмоль/г протеїну, GPx контроль – 2,02±0,73, ОТА – 0,88±0,17 U/г протеїну⁴¹².

Результати власних досліджень та літературні дані свідчать про зниження у печінці дослідних тварин активності GSH-залежних ензимів та концентрації самого GSH. В той же час ці показники мали б зростати, оскільки для виведення ксенобіотиків потрібна вища активність GST, для знешкодження пероксидів необхідна GPx, активніша GR – для відновлення GSSG у GSH, без якого GST та GPx не виконуватимуть свої функції. Причиною низьких показників є ураження токсином самих гепатоцитів. Некротичні зміни у печінці

⁴⁰⁹ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

⁴¹⁰ Kamei-Hayashi K, Oshino R, Hara S. Amino acid sequence of glutathione S-transferase a from guinea pig liver. *J Biochem*. 1993;114(6):835-41. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124265.

⁴¹¹ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

⁴¹² Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M. Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. *Acta Vet Hung*. 2007;55(4):463-70. DOI: 10.1556/AVet.55.2007.4.5.

собак при охратоксикозі були встановлені ще в дослідях Szczech et al. (1973)⁴¹³.

У первинних гепатоцитах щура концентрація GSH під впливом ОТА в дозі 1,5 мкМ зросла на 35%, а за дози ОТА 3 та 6 мкМ – знизилася на 20 і 45%⁴¹⁴.

При охратоксикозі зниження активності ензимів може бути у зв'язку із зниженням швидкості біосинтезу протеїнів шляхом конкурентного інгібування фенілаланін-тРНК-синтетази. Токсин виробляє активні форми кисню, які взаємодіють з протеїнами, ДНК і РНК, що впливає на загальне виробництві ензимів⁴¹⁵.

У морської свинки за дії ОТА концентрація загального протеїну сироватки крові зменшилась із 53,3 до 50,0 г/л, альбуміну з 29,60 до 28,98 г/л, α_1 -глобуліну з 3,98 до 2,81 г/л, α_2 -глобуліну з 10,41 до 9,86 г/л, β -глобуліну з 4,44 до 3,60 г/л, γ -глобуліну з 4,90 до 4,75 г/л⁴¹⁶.

На ранні стадії апоптозу, який спостерігався у печінці мишей під впливом ОТА, можуть впливати активні форми кисню та окисно-відновний стан у клітині⁴¹⁷, який забезпечують GSH-залежні ензими, які нейтралізують токсичну дію при малих дозах, що спостерігалось у наведених у таблиці показниках сліпої кишки.

Тому, на протигагу печінці, виявлена динаміка зростання концентрації GSH та активності GSH-залежних ензимів у слизовій оболонці сліпої кишки дослідних морських свинок. Із усього ОТА, що перорально потрапляє в організм, одна частина всмоктується і надходить у тканини, а інша у печінці частково перетворюється в менш токсичні гідроксипохідні або кон'югати. З печінки вони потрапляють у нирки і виводяться з сечею, або повертаються в просвіт

⁴¹³ Szczech GM, Carlton WW, Tuite J. Ochratoxicosis in beagle dogs. II. Pathology. *Vet Pathol.* 1973;10(3):219-31. DOI: 10.1177/030098587301000304.

⁴¹⁴ Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

⁴¹⁵ Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Embllica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

⁴¹⁶ Richard JL, Thurston JR, Deyoe BL, Booth GD. Effect of ochratoxin and aflatoxin on serum proteins, complement activity, and antibody production to *Brucella abortus* in guinea pigs. *Appl Microbiol.* 1975 Jan;29(1):27-9. doi: 10.1128/am.29.1.27-29.1975.

⁴¹⁷ Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2000;3(3):281-91.

кишки, де разом із ОТА, який не засвоївся у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, піддаються мікробній деградації у нетоксичну α -форму. І лише незначна частина ОТА, який згодували тварині, буде всмоктуватись слизовою оболонкою товстих кишок і тут проявляти свою цитотоксичну дію. Проте ця кількість ОТА, при дозі 1,62 мг/кг живої маси протягом 5 днів, настільки незначна, що лише стимулює глутатіонову систему клітин. Тобто слизова оболонка сліпої кишки завдяки своїм захисним механізмам уникає загибелі клітини та подальшої структурної деградації. На противагу печінці тут збільшується концентрація GSH на 32-57% та статистично вірогідно зростає активність GST і GR відповідно на 62 і 80%.

Активність Se-залежної GPx у слизовій оболонці сліпої кишки морської свинки у цих дослідках не виявлена. Інші дослідники⁴¹⁸ не встановили її також і у печінці морської свинки. Проте є дані, що активність GPx у печінці становить 4,60⁴¹⁹ U/г сирової тканини, 57,04⁴²⁰ U/г протеїну.

3.6. Порівняння активностей глутатіон S-трансферази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази у сліпій кишці та печінці різних видів тварин^{421,422}

Рівень GSH та активності GST були вірогідно вищі у печінці ніж у сліпій кишці тварин (рис. 1, 2). Така висока концентрація GSH та активність GST в печінці свідчить, що в цьому органі процеси знешкодження ксенобіотиків є інтенсивніші, хоча першою тканиною, яка контактує із екзогенними ксенобіотиками є слизова оболонка шлунково-кишкового тракту. Можливо така різниця ще й тому, що в печінці перетворюються не лише екзогенні ксенобіотики а й ендогенні сполуки.

⁴¹⁸ Lawrence RA, Burk RF. Species tissue and subcellular distribution of non Se-dependent glutathione peroxidase activity. *J Nutr.* 1978;108(2):211-5. DOI: 10.1093/jn/108.2.211.

⁴¹⁹ Oshino R, Kamei K, Nishioka M, Shin M. Purification and characterization of glutathione S-transferases from guinea pig liver. *J Biochem.* 1990 Jan;107(1):105-10. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a122991.

⁴²⁰ Bertinato J, Hidirolou N, Peace R, Cockell KA, Trick KD, Jee P, et al. Sparing effects of selenium and ascorbic acid on vitamin C and E in guinea pig tissues. *Nutr J.* 2007;26(6):7-15. DOI: 10.1186/1475-2891-6-7.

⁴²¹ Fedets O. Comparison of activities of glutathione enzymes in ceacum and liver of cattle, horse, pig, rabbit, and sheep. *Bulg J Agric Sci.* 2015;21(3):698-702.

⁴²² Федець ОМ, Курляк ІМ, Данкович РС. Глутатіон-залежні ензими печінки та сліпої кишки тварин. *Біологія тварин.* 2016;18(4):98-105.

Згідно літературних даних шурів активність цитозольної GST у кишках була також значно нижча, ніж в печінці^{423,424}. У слизовій оболонці дванадцятипалої кишки бика присутні усі основні класи GST, зокрема і GSTP, що підкреслюючи важливість кишки в детоксикації ксенобіотиків за участю GSH⁴²⁵.

Реакція GST на катехіни відрізняється в печінці і слизовій оболонці тонких кишок. Ця пояснюється тим, що на печінку і кишечник діють не однакові метаболітів катехінів. Печінка отримує катехіни та їх метаболіти з крові, а кишкові клітини контактують безпосередньо з кон'югатами і бактеріальними метаболітами з одного боку та з метаболітами з крові⁴²⁶.

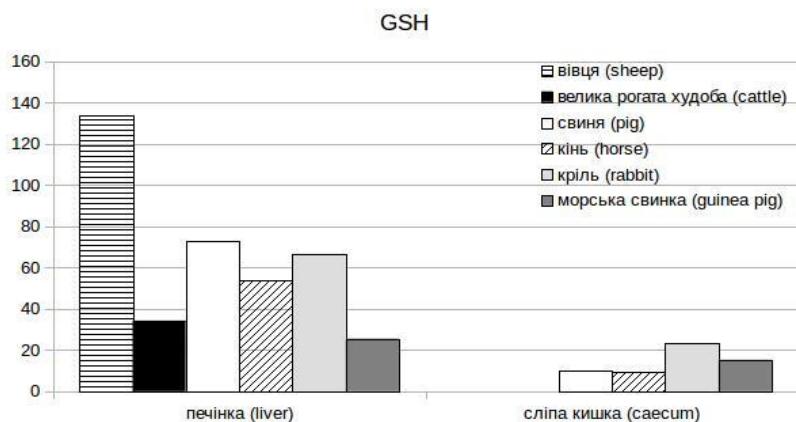


Рис. 1. Концентрація GSH (нмоль/мг протеїну) у печінці та слизовій оболонці сліпої кишки

⁴²³ Tahir MK, Ozer N, Mannervik B. Isoenzymes of glutathione transferase in rat small intestine. *Biochem J.* 1988;253(3):759-64. DOI: 10.1042/bj2530759.

⁴²⁴ Alin P, Jensson H, Guthenberg C, Danielson UH, Tahir MK, Mannervik B. Purification of major basic glutathione transferase isoenzymes from rat liver by use of affinity chromatography and fast protein liquid chromatofocusing. *Anal Biochem.* 1985;146(2):313-20. DOI: 10.1016/0003-2697(85)90545-7.

⁴²⁵ Virkel G, Carletti M, Cantiello M, Della Donna L, Gardini G, Girolami F, et al. Characterization of xenobiotic metabolizing enzymes in bovine small intestinal mucosa. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010;33(3):295-303. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2009.01137.x.2010.

⁴²⁶ Lhoste EF, Ouriet V, Bruel S, Flinois JP, Brezillon C, Magdalou J, et al. The human colonic microflora influences the alterations of xenobiotic-metabolizing enzymes by catechins in male F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2003;41(5):695-702. DOI: 10.1016/s0278-6915(03)00010-3.

У печінці активність GST в порядку від високої до низької розподілилась наступним чином: вівця>кріль>морська свинка>свинка>кінь>велика рогата худоба.

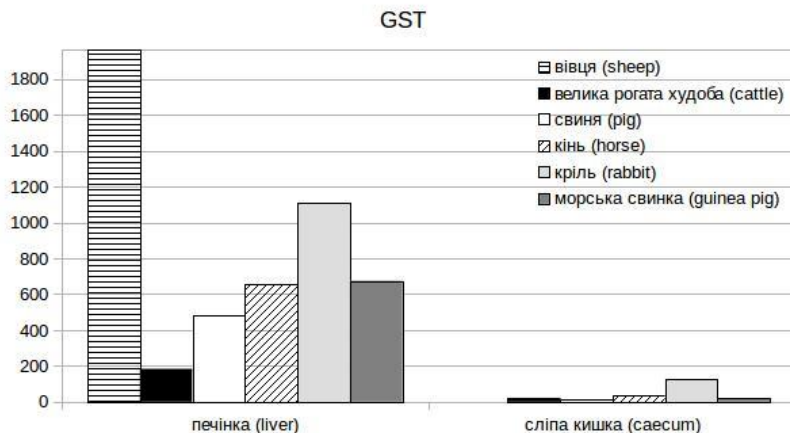


Рис. 2. Активність GST (нмоль/мг протеїну) у печінці та слизовій оболонці сліпої кишки

За даними Gusson et al. (2006)⁴²⁷ активність цитозольної GST була значно вищою у кроликів, коней і свиней, ніж у шурів, курчат бройлерів і великої рогатої худоби. Зокрема, у великої рогатої худоби дуже низькі показники, приблизно від однієї третьої до однієї п'ятнадцятої активності в інших видів продуктивних тварин. Тобто у великої рогатої худоби знижена ефективність об'єднання із 1,2-дихлор-4-нітробенzenом, особливо в порівнянні з кролем, конем і свинею. При визначенні швидкості кон'югації з 1,2-дихлор-4-нітробенzenом або етакриноюю кислотою встановлено, що велика рогата худоба також експресує GSTM та GSTP на дуже низькому рівні. Проте коні навпаки порівняно добре кон'югують ці та інші GSH-залежні субстрати і зокрема етакринову кислоту, яка є специфічним маркером GSTP.

⁴²⁷ Gusson F, Carletti M, Albo AG, Dacasto M, Nebbia C. Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformation pathways in horse, cattle, pig, broiler chicks, rabbit and rat liver subcellular fractions. *Vet Res Commun.* 2006;30(3):271-83. DOI: 10.1007/s11259-006-3247-y.

Згідно з Sivapathasundaram et al. (2003)⁴²⁸ активність GST та GR була значно менша у печінці великої рогатої худоби та оленів ніж у щурів. Крім того, рівні GSH були значно нижчі, у цих домашніх тварин в порівнянні з щурами. Це дозволяє припустити, що детоксикація епоксидів у великої рогатої худоби та оленів, як і у людини, але на відміну від щура, може йти не через сполучення з GSH а шляхом їх гідролізу. Тим не менш, ця гіпотеза ще потребує підтвердження шляхом вивчення метаболізму епоксидів з допомогою сполучення з GSH і гідролізу. Тому метаболічні та токсикологічні дані не можна екстраполювати від щура до цих двох жуйних тварин, але можна екстраполювати від великої рогатої худоби на оленя.

Найменша активність GST у печінці великої рогатої худоби пов'язана також з тим, що екзо- та ендогенні ксенобіотики метаболізуються в основному мікрофлорою рубця жуйних. У свині, коня, кроля та морської свинки вони із тонкого відділу кишок всмоктуються та потрапляють для перетворень у печінку. У кроля така детоксикація продовжується у слизовій оболонці сліпої кишки, про що свідчить у 6 разів вища активність ензиму порівняно з великою рогатою худобою. Проте у коня ця різниця значно менша, а у морської свинки не відрізняється від великої рогатої худоби (рис. 2). Кріль, кінь і морська свинка це види у яких проходять інтенсивні травні процеси у сліпій кишці, тому тут важливими є механізми детоксикації. Різниця в активності GST можливо пов'язана з тим, що вони споживають різний корм і мають відмінні анатомічну будову та обмінні процеси.

Основним чинником, який регулює кишкову картину біотрансформації є дієта⁴²⁹.

Вівця, яка, як і велика рогата худоба, є жуйною твариною і не має з нею таких відмінностей які є між конем та кролем, має у печінці вищу у 10 разів активність GST та у 4 рази концентрацію GSH.

⁴²⁸ Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.

⁴²⁹ Virkel G, Carletti M, Cantiello M, Della Donna L, Gardini G, Girolami F, et al. Characterization of xenobiotic metabolizing enzymes in bovine small intestinal mucosa. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010;33(3):295-303. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2009.01137.x.2010.

Також це підтверджують результати отримані Gusson et al. (2006)⁴³⁰ згідно яких відмінності в активності окремих гідролітичних і кон'югативаних ксенобіотик-метаболізуючих ензимів (зокрема GST) існують між дрібними та великими видами, а не лише між продуктивними видами тварин і щурами.

Це підтверджує вираз «вівця не є малою коровою»⁴³¹. Тому не можна екстраполювати дані отримані про детоксикацію сполук у вівці на велику рогату худобу.

У сліпій кишці активність GST була найменша у великої рогатої худоби і свині. У вівці цей показник, як і усі інші, не визначали, оскільки неможливо було відібрати супернатант для досліджень. При гомогенізації слизової оболонки утворювалась густа маса з якої після центрифугування не відділялась надосадова рідина. У великої рогатої худоби супернатант відділявся, але його було менше ніж у інших видів тварин. Концентрація GSH у слизовій оболонці великої рогатої худоби була дуже низька і неможливо було її встановити методом, який використовувався.

За даними Szotakova et al. (2004)⁴³² не було виставлено достовірної різниці в ензиматичній активності GST між свинею, з одного боку, та жуйними тваринами (коза, вівця, велика рогата худоба) з іншого. А такі зоологічно близькі види як вівця і коза були найбільш далекими видами з точки зору активності GST в умовах *in vitro*.

Багато лікарських препаратів і ксенобіотиків є природними окиснювачами, вони здатні здійснити окисне пошкодження клітин та знешкоджуються зокрема і шляхом сполучення з GSH. Тому кон'югація GST з GSH є одним з основних аспектів його антиоксидантної функції. До того ж окремі GST-ази можуть діяти як

⁴³⁰ Gusson F, Carletti M, Albo AG, Dacasto M, Nebbia C. Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformation pathways in horse, cattle, pig, broiler chicks, rabbit and rat liver subcellular fractions. *Vet Res Commun.* 2006;30(3):271-83. DOI: 10.1007/s11259-006-3247-y.

⁴³¹ Watkins 3rd JB, Smith GS, Hallford DM. Characterization of xenobiotic biotransformation in hepatic, renal and gut tissues of cattle and sheep. *J Anim Sci.* 1987;65:186-95. DOI: 10.2527/jas1987.651186x.

⁴³² Szotakova B, Baliharova V, Lamka J, Nozinova E, Wsol V, Velik J, et al. Comparison of *in vitro* activities of biotransformation enzymes in pig, cattle, goat and sheep. *Res Vet Sci.* 2004;76(1):43-51. DOI:10.1016/s0034-5288(03)00143-7.

пероксидази, за рахунок GSH-залежного відновлення гідроперекисів⁴³³.

Якщо GSH і пов'язана з ним GST має важливе значення для детоксикації екзогенних для кишкового просвіту сполук у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, то GPx може бути відповідальною за перекисне окиснення сполук, що утворюються ендогенно⁴³⁴.

Активність GPx (рис. 3) була найвищою у печінці свині. Це пов'язане з особливістю її травної системи. Якщо екзогенні та ендогенні ксенобіотики можуть знешкоджуватись мікрофлорою рубця жуйних чи сліпої кишки псевдожуйних (кінь, криль) та у слизовій оболонці їх кишок і у печінку їх потрапить значно менше, то у свині перекисне окиснення ксенобіотиків крім слизової оболонки в основному здійснює печінка. Тому у цього виду така різниця активності GPx між печінкою та слизовою оболонкою сліпої кишки у якій також висока активність GST, що володіє пероксидазною активністю.

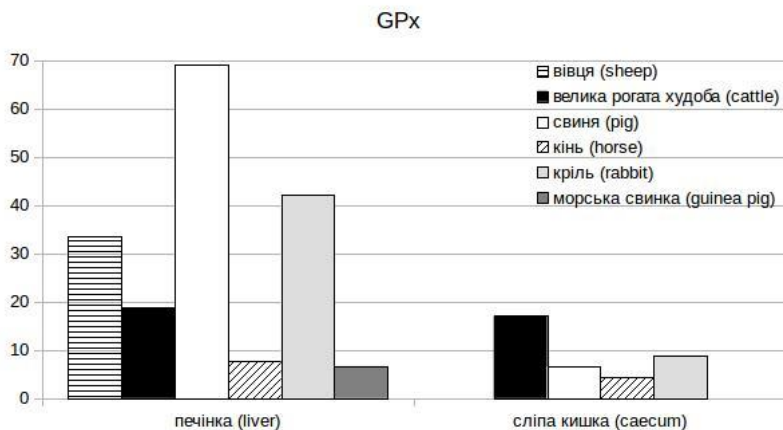


Рис. 3. Активність GPx (нмоль/хв×мг протеїну) у печінці та слизовій оболонці сліпої кишки

⁴³³ Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, de Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1499-503. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00504-5.

⁴³⁴ Ogasawara T, Hoensch H, Ohnhaus EE. Distribution of glutathione and its related enzymes in small intestinal mucosa of rats. *Arch Toxicol Suppl.* 1985;8:110-3. DOI: 10.1007/978-3-642-69928-3_13.

У сліпій кишці великої рогатої худоби активність ензиму майже у тричі більша ніж у свині. Для цих обидвох видів травлення у сліпій кишці не таке важливе, як, для прикладу, у коня, кроля і морської свинки, але існує така значна різниця в активності GPx.

У кроля цей показник у печінці майже у 6 разів більший ніж у коня. Хоча обидва види мають подібну травну систему. До тогож у кроля вірогідно вища активність GPx печінки порівняно із сліпою кишкою (в 5 разів), а у коня такої різниці немає. Активність GPx була дуже низькою в обидвох органах коня. Очевидно це пов'язане з особливістю обмінних процесів його організму. У морської свинки активність ензиму у печінці була найнижчою, а у сліпій кишці взагалі не виявлена. У цієї тварини дуже висока активність GST, що, можливо, компенсує функцію GPx.

На відміну від GST, GPx та GSH активність GR у сліпій кишці тварин була вища ніж у печінці (рис. 4). Це свідчить, що у слизовій оболонці проходить інтенсивне відновлення GSSG, який утворюється при використанні GSH як GPx-зою, що перетворює H₂O₂ та органічні гідропероксиди (Se- та не Se-залежна) так і GST-зою, яка володіє пероксидазною активністю. Тому рівень активності GR не корелює з рівнем активності GPx. Відновлення GSSG до GSH потрібне цій тканині на місці без транспорту в печінку і повернення назад. Частина GSH, можливо, виділяється у просвіт кишки, де також проходять реакції кон'югації та перекисного окиснення.

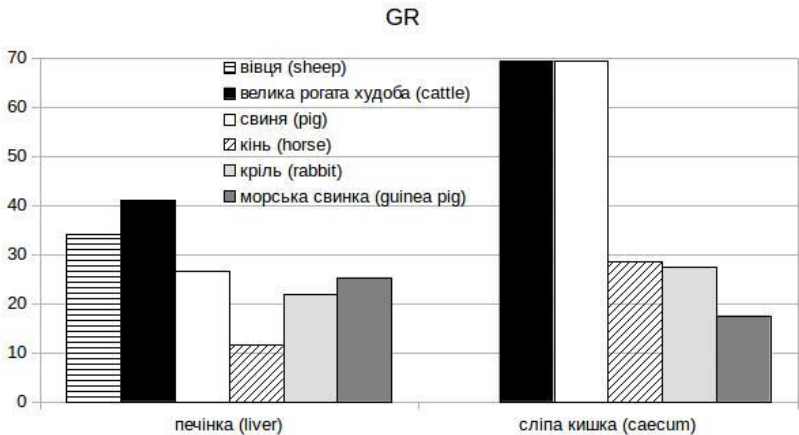


Рис. 4. Активність GR (нмоль/хв×мг протеїну) у печінці та слизовій оболонці сліпої кишки

Позаклітинний механізм детоксикації повинен бути дуже ефективний для захисту епітеліальних клітин кишок оскільки ці клітин одні з перших піддаються впливу електрофілів, що містяться у їжі. Багато цих сполук можуть вільно потрапити в клітини і привести до їх пошкодження клітин або через кров та пошкоджувати віддалені ділянки тканин⁴³⁵.

Активність GR у сліпій кишці великої рогатої худоби та свині була у 2-3 рази вища ніж у коня, кроля та морської свинки. Хоча у останніх тут інтенсивніше травлення. Можливо це пов'язано із низькою активністю GPx у них. Тобто коли мало використовується GSH, то і менше його необхідно відновлювати. Більшість перетворення пероксидів тут можливо здійснює мікрофлора, яка у цих видів виконує функцію мікрофлори рубця великої рогатої худоби і вівці.

ВИСНОВКИ

1. У всіх видів досліджуваних тварин активність GST та GPx найвища в печінці (183,4-1965 та 4,40-69,10 нмоль/хв×мг протеїну), а GR в слизовій оболонці сліпої кишки (27,45-69,29 нмоль/хв×мг протеїну).

2. Найбільший вміст GSH і активність GST в печінці у вівці (134,0 нмоль/мг протеїну і 1965 нмоль/хв×мг протеїну) та в сліпій кишці у кроля (GSH 23,06 нмоль/мг протеїну і GST 127,4 нмоль/хв×мг протеїну), найнижчі в печінці у великої рогатої худоби (GSH 34,0 нмоль/мг протеїну і GST 183,4 нмоль/хв×мг протеїну) в сліпій кишці у коня (GSH 9,184 нмоль/мг протеїну) та свині (GST 17,25 нмоль/хв×мг протеїну).

3. Найбільша активність GPx в печінці у свині (69,10 нмоль/хв×мг протеїну) і в сліпій кишці у великої рогатої худоби (17,05 нмоль/хв×мг протеїну), а найменша в печінці у морської свинки (6,65 нмоль/хв×мг протеїну), в сліпій кишці у коня (4,374 нмоль/хв×мг протеїну).

4. Найбільша активність GR в печінці у великої рогатої худоби (40,97 нмоль/хв×мг протеїну), а в сліпій кишці у великої рогатої худоби і свині (69,25 і 69,29 нмоль/хв×мг протеїну).

⁴³⁵ Samiec PS, Dahm LJ, Jones DP. Glutathione S-transferase in mucus of rat small intestine. *Toxicol Sci.* 2000;54(1):52-9. DOI: 10.1093/toxsci/54.1.52.

5. Між вівцею і великою рогатою худобою, які мають подібну анатомічну будову і спільний тип травної системи встановлені статистично вірогідні відмінності в печінці (GSH 134,0 і 34,20 нмоль/мг протеїну, GST 1965 і 183,4 нмоль/хв×мг протеїну, GPx 33,50 і 18,76 нмоль/хв×мг протеїну, GR 33,99 і 40,97 нмоль/хв×мг протеїну).

6. Між кролем і конем, попри спільну роль в травленні сліпої кишки, встановлені статистично вірогідні відмінності в печінці (GST 1110 і 653,8 нмоль/хв×мг протеїну, GPx 42,07 і 7,655 нмоль/хв×мг протеїну, GR 21,80 і 11,52 нмоль/хв×мг протеїну) та в сліпій кишці (GSH 23,06 і 9,184 нмоль/мг протеїну, GST 127,4 і 37,90 нмоль/хв×мг протеїну, GPx 8,883 і 4,374 нмоль/хв×мг протеїну).

7. У печінці морської свинки при гострому охратоксикозі статистично вірогідно зменшується концентрація GSH (з 25,54 до 20,23 нмоль/мг протеїну) і активність GR (з 25,26 до 18,98 нмоль/хв×мг протеїну), що може бути наслідком деструктивних змін тканини. Активність GST та GPx також зменшується, але зміни статистично не вірогідні (з 675,5 до 545,5 і з 6,65 до 4,40 нмоль/хв×мг протеїну).

8. У сліпій кишці морської свинки завдяки глутатіоновій системі, показники якої на протипагу печінковій тканині зростають, запускається захисний механізм від охратоксину. Вірогідно збільшується активність GST (з 20,98 до 33,89 нмоль/хв×мг протеїну) і GR (з 17,49 до 31,54 нмоль/хв×мг протеїну) та невірогідно збільшується вміст GSH (з 15,34 до 24,06 нмоль/мг протеїну).

АНОТАЦІЯ

Досліджено та порівняно активність глутатіон S-трансферази (GST), глутатіонредуктази (GR) і глутатіонпероксидази (GPx) та вміст глутатіону (GSH) в печінці та слизовій оболонці сліпої кишки худоби, морської свинки, коня, свині, кролика і вівці були досліджені та порівняні. Встановлені значні відмінності між тваринами. Активність GST та рівень GSH були значно вищими у печінці тварин, ніж у сліпій кишці. У печінці активність GST в порядку від високої до низької розподілилася наступним чином: вівця > кріль > морська свинка > кінь > свиня > велика рогата худоба. У сліпій кишці активність GST була найвища у кроля. У печінці рівень GSH був найвищим у вівці, а найнижчий у великій рогатій худоби. Активність GPx була значно вища у печінці кроля і свині, ніж в їх сліпій кишці.

Найнижчі дані були в обох органах коня, а у сліпій кишці морської свинки не виявлена. Активність GR була вищою у сліпій кишці тварин, ніж в печінці. Лише у морської свинки активність цього ензиму була вища у печінці. Відмінності були значними у великої рогатої худоби, свині і коня, але не у кроля і морської свинки. Показник активності ензиму був подібний в сліпій кишці великої рогатої худоби і свині. Значна різниця була між кролем і конем. Встановлено зміни вмісту GSH та активності GST, GPx і GR у слизовій оболонці сліпої кишки та в печінці морської свинки при гострому охратоксикозі. В печінці вміст GSH та активність ензимів зменшились внаслідок дегенеративних змін тканини від дії токсину, а у сліпій кишці показники глутатіонової системи зросли.

ПОДЯКИ

Ця робота була фінансово підтримана Міністерством освіти і науки України (0118U003495).

Література

1. Бойцова ЛВ. Защитная роль глутатионової системи в органах крыс при введении эмбихинона. Укр биохим журн. 1998;70(1):113-7.
2. Колесниченко ЛС, Кулинский ВИ, Манторова НС, Шапиро ЛА. Влияние фенобарбитала, ионола и сАМР на активность ферментов метаболизма глутатиона у грызунов. Укр биохим журн. 1990;62(4):60-6.
3. Федець ОМ, Данкович РС. Глутатіон-залежні ензими сліпої кишки та печінки морської свинки при гострому охратоксикозі. Наукові доповіді НУБіП України. 2011;6(28). http://nd.nubip.edu.ua/2011_6/11fom.pdf.
4. Федець ОМ, Курляк ІМ, Данкович РС. Глутатіон-залежні ензими печінки та сліпої кишки тварин. Біологія тварин. 2016;18(4):98-105.
5. Федець ОМ, Курляк ІМ, Данкович РС. Спосіб визначення стану інтоксикації організму тварин за охратоксикозу : пат. 119354 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). № u201702762; заявл. 24.03.2017; опубл. 25.09.2017, бюл. № 8.
6. Федець ОМ, Макух ЄМ, Вигнан ДС, Красневич АЯ. Охратоксин та глутатіон-залежні ензими. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2011;13(4):466-71.

7. Федець ОМ. Глутатіон та глутатіон S-трансфераза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(2):285-9.

8. Федець ОМ. Глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза сліпої кишки і печінки кроля. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2008;10(3):226-31.

9. Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки худоби. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2009;11(3):182-5.

10. Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки свині. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2009;11(2):301-4.

11. Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза сліпої кишки і печінки коня та вівці. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2010;12(2):349-52.

12. Федець ОМ. Глутатіонтрансферази кишок. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2014;16(3):328-38.

13. Федець ОМ. Охратоксин: обмін та дія на організм тварин. Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини. 2011;2(23):480-4.

14. Abd Ellah MR, Niishimori K, Goryo M, Okada K, Yasuda J. Glutathion peroxidase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in bovine blood and liver. *J Vet Med Sci.* 2004;66(10):1219-21. DOI: 10.1292/jvms.66.1219.

15. Abd Ellah MR, Okada K, Goryo M, Kobayashi S, Oishi A, Yasuda J. Total glutathione and glutathione reductase in bovine erythrocytes and liver biopsy. *J Vet Med Sci.* 2008;70(8):861-4. DOI: 10.1292/jvms.70.861.

16. Abdel-Wahhab MA, Abdel-Galil MM, El-Lithey M. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. *J Pineal Res.* 2005;38(2):130-5. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00184.x.

17. Akerboom TP, Bilzer M, Sies H. Relation between glutathione redox changes and biliary excretion of taurocholate in perfused rat liver. *J Biol Chem.* 1984;259(9):5838-43.

18. Alin P, Jensson H, Guthenberg C, Danielson UH, Tahir MK, Mannervik B. Purification of major basic glutathione transferase isoenzymes from rat liver by use of affinity chromatography and fast protein liquid chromatofocusing. *Anal Biochem.* 1985;146(2):313-20. DOI: 10.1016/0003-2697(85)90545-7.

19. Andorfer JH, Tchaikovskaya T, Listowsky I. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis*. 2004;25(3):359-67. DOI: 10.1093/carcin/bgh023.

20. Ansil PN, Prabha SP, Nitha A, Latha MS. Chemopreventive effect of *Amorphophallus campanulatus* (Roxb.) blume tuber against aberrant crypt foci and cell proliferation in 1,2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(9):5331-9. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.9.5331.

21. Appelt LC, Reicks MM. Soy induces phase II enzymes but does not inhibit dimethylbenz[a]anthracene-induced carcinogenesis in female rats. *J Nutr*. 1999;129(10):1820-6. DOI: 10.1093/jn/129.10.1820.

22. Arbillaga L, Azqueta A, van Delft JH, López de Cerain A. In vitro gene expression data supporting a DNA non-reactive genotoxic mechanism for ochratoxin A. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;220(2):216-24. doi: 10.1016/j.taap.2007.01.008.

23. Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2000;3(3):281-91.

24. Avantaggiato G, Havenaar R, Visconti A. Assessment of the multi-mycotoxin-binding efficacy of a carbon/aluminosilicate-based product in an in vitro gastrointestinal model. *J Agric Food Chem*. 2007;13:55(12):4810-9. doi: 10.1021/jf0702803.

25. Balkan J, Kanbagli O, Hatipoglu A, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Uysal Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem*. 2002;66(8):1755-8. DOI: 10.1271/bbb.66.1755.

26. Balogh K, Hausenblasz J, Weber M, Erdélyi M, Fodor J, Mézes M. Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets. *Acta Vet Hung*. 2007;55(4):463-70. DOI: 10.1556/AVet.55.2007.4.5.

27. Bendele AM, Carlton WW, Krogh P, Lillehoj EB. Ochratoxin A carcinogenesis in the (C57BL/6J X C3H) F1 mouse. *J Natl Cancer Inst*. 1985;75(4):733-42

28. Benson AM, Barretto PB. Effects of disulfiram, diethyldithiocarbamate, bisethylxanthogen, and benzyl isothiocyanate on glutathione transferase activities in mouse organs. *Cancer Res*. 1985;45(9):4219-23.

29. Berkhout M, Friederich P, Han J, van Krieken JH, Peters WH, Nagengast FM. Low detoxification capacity in the ileal pouch mucosa of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):112-6. DOI: 10.1097/01.MIB.0000199222.50465.4f.

30. Bertinato J, Hidiroglou N, Peace R, Cockell KA, Trick KD, Jee P, et al. Sparing effects of selenium and ascorbic acid on vitamin C and E in guinea pig tissues. *Nutr J.* 2007;26(6):7-15. DOI: 10.1186/1475-2891-6-7.

31. Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med.* 1963;61(5):882-8.

32. Bhaskar L, Ramakrishna BS, Balasubramanian KA. Colonic mucosal antioxidant enzymes and lipid peroxide levels in normal subjects and patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995;10(2):140-3 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01068.x.

33. Bhattacharjee S, Rana T, Sengupta A. Inhibition of lipid peroxidation and enhancement of GST activity by cardamom and cinnamon during chemically induced colon carcinogenesis in Swiss albino mice. *As Pac J Cancer Prev.* 2007;8(4):578-82.

34. Birkner E, Kasperczyk S, Kasperczyk A, Zalejska-Fiolka J, Zwirska-Korczala K, Stawiarska-Pieta B, et al. Metabolic and antioxidative changes in liver steatosis induced by high-fat, low-carbohydrate diet in rabbits. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(6):45-58.

35. Booth J, Boyland E, Sims P. An enzyme from rat liver catalysing conjugations with glutathione. *Biochem J.* 1961;79(3):516-24. DOI: 10.1042/bj0790516.

36. Bouaziz C, Sharaf el dein O, Martel C, El Golli E, Abid-Essefi S, Brenner C, et al. Molecular events involved in ochratoxin A induced mitochondrial pathway of apoptosis, modulation by Bcl-2 family members. *Environ Toxicol.* 2011;26(6):579-90. doi: 10.1002/tox.20581.

37. Butler RN, Butler WJ, Moraby Z, Fettman MJ, Khoo KK, Roberts-Thomson IC. Glutathione concentrations and glutathione S-transferase activity in human colonic neoplasms. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994;9(1):60-3. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1994.tb01217.x.

38. Carlberg I, Mannervik B. Purification and characterization of the flavoenzyme glutathione reductase from rat liver. *J Biol Chem.* 1975;250(14):5475-80. DOI: 10.1042/bj0960244.

39. Catania VA, Luquita MG, Sánchez Pozzi EJ, Mottino AD. Differential induction of glutathione S-transferase subunits by spironolactone in rat liver, jejunum and colon. *Life Sci.* 1998; 63(26):2285-93. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00517-7.

40. Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Fenaille F, Holzhäuser D, Guignard G. Ochratoxin A-mediated DNA and protein damage: roles of nitrosative and oxidative stresses. *Toxicol Sci.* 2009;110(1):84-94. doi: 10.1093/toxsci/kfp090.

41. Cavin C, Delatour T, Marin-Kuan M, Holzhäuser D, Higgins L, Bezençon C, et al. Reduction in antioxidant defenses may contribute to ochratoxin A toxicity and carcinogenicity. *Toxicol Sc.* 2007;96(1):30-9. DOI: 10.1093/toxsci/kfl169.

42. Chakraborty D, Verma R. Ameliorative effect of *Emblica officinalis* aqueous extract on ochratoxin-induced lipid peroxidation in the kidney and liver of mice. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010;23(1):63-73. DOI: 10.2478/v10001-010-0009-4.

43. Challa A, Rao DR, Chawan CB, Shackelford L. *Bifidobacterium longum* and lactulose suppress azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis.* 1997;18(3):517-21. doi: 10.1093/carcin/18.3.517.

44. Challa A, Rao DR, Reddy BS. Interactive suppression of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rat colon by phytic acid and green tea. *Carcinogenesis.* 1997;18(10):2023-6. DOI: 10.1093/carcin/18.10.2023.

45. Chen C, Qu L, Zhao J, Liu S, Deng G, Li B, et al. Accumulation of mercury, selenium and their binding proteins in porcine kidney and liver from mercury-exposed areas with the investigation of their redox responses. *Sc Total Envir.* 2006;366(2-3):627-37. DOI:10.1016/j.scitotenv.2005.12.021.

46. Chihara T, Shimpo K, Kaneko T, Beppu H, Tomatsu A, Sonoda S. Inhibitory effects of high temperature- and pressure-treated garlic on formation of 1,2-dimethylhydrazine-induced mucin-depleted foci and O(6)-methylguanine DNA adducts in the rat colorectum. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(5):827-31.

47. Chopra M, Link P, Michels C, Schrenk D. Characterization of ochratoxin A-induced apoptosis in primary rat hepatocytes. *Cell Biol Toxicol.* 2010;26(3):239-54. doi: 10.1007/s10565-009-9131-0.

48. Clifton G, Kaplowitz N. The glutathione S-transferases of the small intestine in the rat. *Cancer.Res.* 1977;37(3):788-91.

49. Coles BF, Coles BE, Chen G, Kadlubar FF, Radominska-Pandya A. Interindividual variation and organ-specific patterns of glutathione S-transferase alpha, mu, and pi expression in gastrointestinal tract mucosa of normal individuals. *Arch Biochem Biophys.* 2002;403(2):270-6. DOI: 10.1016/s0003-9861(02)00226-6.

50. Commandeur JN, Stijntjes GJ, Vermeulen NP. Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. Role in bioactivation and detoxication mechanisms of xenobiotics. *Pharmacol Rev.* 1995;47(2):271-330.

51. Corrigall AV, Kirsch RE. Glutathione S-transferase distribution and concentration in human organs. *Biochem Int.* 1988;16(3):443-8.

52. Creppy EE, K Chakor K, Fisher MJ, Dirheimer G. The mycotoxin ochratoxin A is a substrate for phenylalanine hydroxylase in isolated rat hepatocytes and in vivo. *Arch Toxicol.* 1990;64(4):279-84. doi: 10.1007/BF01972987.

53. Cui J, Xing L, Li Z, Wu S, Wang J, Liu J, et al. Ochratoxin A induces G(2) phase arrest in human gastric epithelium GES-1 cells in vitro. Xianghong Zhang. *Toxicol Lett.* 15;193(2):152-8. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.12.019.

54. Dai J, Park G, Wright MW, Adams M, Akman SA, Manderville RA. Detection and characterization of a glutathione conjugate of ochratoxin A. *Chem Res Toxicol.* 2002;15(12):1581-8. DOI: 10.1021/tx0255929.

55. Darmon N, Pélissier MA, Heyman M, Albrecht R, Desjeux JF. Oxidative stress may contribute to the intestinal dysfunction of weanling rats fed a low protein diet. *J Nutr.* 1993;123(6):1068-75. DOI: 10.1093/jn/123.6.1068.

56. De Long MJ, Prochaska HJ, Talalay P. Tissue-specific induction patterns of cancer-protective enzymes in mice by tert-butyl-4-hydroxyanisole and related substituted phenols. *Cancer Res.* 1985;45(2):546-51.

57. Deger Y, Ertekin A, Deger S, Mert H. Lipid peroxidation and antioxidant potential of sheep liver infected naturally with distomatosis. *Turk Parazit Derg.* 2008;32(1):23-6.

58. Delker DA, Bammler TK, Rosenberg DW. A comparative study of hepatic and colonic metabolic enzymes in inbred mouse lines before and after treatment with the colon carcinogen, 1,2-dimethylhydrazine. *Drug Metab. Dispos.* 1996;24(4):408-13.

59. Dengiz DO, Odabasoglu F, Halici Z, Cadirci E, Suleyman H. Gastroprotective and antioxidant effects of montelukast on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Pharmacol Sci.* 2007;105(1):94-102. DOI: 10.1254/jphs.fp0070122.

60. Duarte SC, Pena A, Lino CM. Human ochratoxin a biomarkers--from exposure to effect. *Crit Rev Toxicol.* 2011;41(3):187-212. doi: 10.3109/10408444.2010.529103.

61. El-Arab A.M.E, Girgis SM, Hegazy EM, El-Khalek AZB. Effect of dietary honey on intestinal microflora and toxicity of mycotoxins in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2006;6:6. doi: 10.1186/1472-6882-6-6.

62. Erdener D, Bakirtas F, Alkanat M, Mutaf I, Habib S, Bayindir O. Pentoxifylline does not prevent hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis. An experimental study. *Biol Neonate.* 2004;86(1):29-33. DOI: 10.1159/000077290.

63. Estonius M, Forsberg L, Danielsson O, Weinander R, Kelner MJ, Morgenstern R. Distribution of microsomal glutathione transferase 1 in mammalian tissues A predominant alternate first exon in human tissues. *Eur J Biochem.* 1999;260(2):409-413. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00165.x.

64. Fedets O. Comparison of activities of glutathione enzymes in caecum and liver of cattle, horse, pig, rabbit, and sheep. *Bulg J Agric Sci.* 2015;21(3):698-702.

65. Fedets OM, Kalachnyuk GI. Lactate dehydrogenase and glutathione S-transferase of mucosa of the caecum of rabbit. *Матеріали ІХ Українського біохімічного з'їзду (м.Харків, 24-27 вересня 2006 р.). Харківський національний університет ім.В.Н. Каразіна.* 2006;1:188.

66. Femia AP, Luceri C, Dolara P, Giannini A, Biggeri A, Salvadori M, et al. Giovanna Caderni Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis.* 2002;23(11):1953-60. DOI: 10.1093/carcin/23.11.1953.

67. Ferguson LR, Harris PJ, Kestell P, Zhu S, Munday R, Munday CM. Comparative effects in rats of intact wheat bran and two wheat bran fractions on the disposition of the mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline. *Mutat Res.* 2011;716(1-2):59-65. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.08.005.

68. Friess SL. Critical issues facing animal scientists. *J Anim Sci.* 1983 Jan;56(1):217-21. doi: 10.2527/jas1983.561217x.

69. Galtier P, Charpentreau JL, Alvinerie M, Labouche C. The pharmacokinetic profile of ochratoxin A in the rat after oral and intravenous administration. *Drug Metab Dispos.* 1979;7(6):429-34.

70. Gao J, Kashfi K, Liu X, Rigas B. NO-donating aspirin induces phase II enzymes in vitro and in vivo. *Carcinogenesis.* 2006;27(4):803-10. doi: 10.1093/carcin/bgi262.

71. Ghadi FE, Ghadi FE, Ghara AR, Bhattacharyya S, Dhawan DK. Selenium as a chemopreventive agent in experimentally induced colon

carcinogenesis *World J Gastrointest Oncol.* 2009;1(1):74-81. DOI: 10.4251/wjgo.v1.i1.74.

72. Gillman IG, Clark TN, Manderville RA. Oxidation of ochratoxin A by an Fe-porphyrin system: model for enzymatic activation and DNA cleavage. *Chem Res Toxicol.* 1999;12(11):1066-76. DOI: 10.1021/tx9901074.

73. Goichon A, Coëffier M, Claeysens S, Lecleire S, Cailleux AF, Bôle-Feysot C, et al. Effects of an enteral glucose supply on protein synthesis, proteolytic pathways, and proteome in human duodenal mucosa. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(3):784-94. DOI: 10.3945/ajcn.110.009738.

74. Golli-Bennour EE, Kouidhi B, Bouslimi A, Abid-Essefi S, Hassen W, Bacha H. Cytotoxicity and genotoxicity induced by aflatoxin B1, ochratoxin A, and their combination in cultured Vero cells. *J Biochem Mol Toxicol.* 2010;24(1):42-50. doi: 10.1002/jbt.20310.

75. Gumieniczek A. Effects of repaglinide on oxidative stress in tissues of diabetic rabbits. *Diabet Res Clin Pract.* 2005;68(2):89-95. DOI: 10.1016/j.diabres.2004.09.018.

76. Gusson F, Carletti M, Albo AG, Dacasto M, Nebbia C. Comparison of hydrolytic and conjugative biotransformation pathways in horse, cattle, pig, broiler chicks, rabbit and rat liver subcellular fractions. *Vet Res Commun.* 2006;30(3):271283. DOI: 10.1007/s11259-006-3247-y.

77. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem.* 1974;249(22):7130-9.

78. Hagelberg S, Hult K, Fuchs R. Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. *J Appl Toxicol.* 1989; 9(2):91-6. doi: 10.1002/jat.2550090204.

79. Harrison JH, Conrad HR. Selenium content and glutathione peroxidase activity in tissues of the dairy cow after short-term feeding. *J Dairy Sci.* 1984;67(10):2464-70. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(84)81598-2.

80. Harwig J, Munro IC. Mycotoxins of possible importance in diseases of Canadian farm animals. *Can Vet J.* 1975;16(5):125-41.

81. Hassen W, Ayed-Boussema I, Bouslimi A, Bacha H. Heat shock proteins (Hsp 70) response is not systematic to cell stress: case of the mycotoxin ochratoxin A. *Toxicol.* 2007;242(1-3):63-70. DOI: 10.1016/j.tox.2007.09.016.

82. Hatipoglu A, Kanbagli O, Balkan J, Kucuk M, Cevikbas U, Aykac-Toker G, et al. Hazelnut oil administration reduces aortic cholesterol

accumulation and lipid peroxides in the plasma, liver, and aorta of rabbits fed a high-cholesterol diet. *Biocsi Biotechnol Biochem.* 2004;68(10):2050-7. DOI: 10.1271/bbb.68.2050.

83. Hatono S, Jimenez A, Wargovich MJ. Chemopreventive effect of S-allylcysteine and its relationship to the detoxification enzyme glutathione S-transferase. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. *Carcinogenesis.* 1996;17(5):1041-4. DOI: 10.1093/carcin/17.5.1041.

84. Hayes JD, Mantle TJ. Use of immuno-blot techniques to discriminate between the glutathione S-transferase Yf, Yk, Ya, Yn/Yb and Yc subunits and to study their distribution in extrahepatic tissues. Evidence for three immunochemically distinct groups of transferase in the rat. *Biochem J.* 1986;233(3):779-88. DOI: 10.1042/bj2330779.

85. Hayes PC, Harrison DJ, Bouchier IA, McLellan LJ, Hayes JD. Cytosolic and microsomal glutathione S-transferase isoenzymes in normal human liver and intestinal epithelium. *Gut.* 1989;30(6):854-9. DOI: 10.1136/gut.30.6.854.

86. Heiskanen K, Linström-Seppä P, Haataja L, Vaitinen SL, Vartiainen T, Komulainen H. Altered enzyme activities of xenobiotic biotransformation in kidneys after subchronic administration of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) to rats. *Toxicology.* 1995;100(1-3):121-8. DOI: 10.1016/0300-483x(95)03075-q.

87. Hoehler D, Marquardt RR, Fröhlich AA. Lipid peroxidation as one mode of action in ochratoxin A toxicity in rats and chicks. *Can J Anim Sci.* 1997;77(2):287-92. DOI:10.4141/A96-096.

88. Hoehler D, Marquardt RR, McIntosh AR, Xiao H. Free radical generation as induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Bacillus brevis*). *J Biol Chem.* 1996;271(44):27388-94. doi: 10.1074/jbc.271.44.27388.

89. Hoehler DD, Marquardt RR, McIntosh AR, Xiao H. Free radical generation as induced by ochratoxin A and its analogs in bacteria (*Bacillus brevis*). *J Biol Chem.* 1996;271(44):27388-94. DOI: 10.1074/jbc.271.44.27388.

90. Hoensch H, Morgenstern I, Petereit G, Siepmann M, Peters WHM, Roelofs HMJ, et al. Influence of clinical factors, diet, and drugs on the human upper gastrointestinal glutathione system. *Gut.* 2002;50(2):235-40. DOI 10.1136/gut.50.2.235.

91. Huff WE, Kubena LF, Harvey RB. Progression of ochratoxicosis in broiler chickens. *Poult Sci.* 1988;67(8):1139-46. doi: 10.3382/ps.0671139.

92. Hult K, Teiling A, Gatenbeck S. Degradation of ochratoxin A by a ruminant. *Appl Environ Microbiol.* 1976; 32(3):443-4. doi: 10.1128/aem.32.3.443-444.1976.

93. Hundhausen C, Boesch-Saadatmandi C, Matzner N, Lang F, Blank R, Wolffram S, et al. Ochratoxin A lowers mRNA levels of genes encoding for key proteins of liver cell metabolism. *Cancer Genom Proteom.* 2008;5(6):319-32.

94. Iizumi G, Sadoya Y, Hino S, Shibuya N, Kawabata H. Proteomic characterization of the site-dependent functional difference in the rat small intestine. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1774(10):1289-98. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1991.tb00836.x.

95. Irons R, Carlson BA, Hatfield DL, Davis CD. Both selenoproteins and low molecular weight selenocompounds reduce colon cancer risk in mice with genetically impaired selenoprotein expression. *J Nutr.* 2006;136(5):1311-7. DOI: 10.1093/jn/136.5.1311.

96. IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 1.11.1.9.
<https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC1/11/1/9.html>.

97. IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 1.8.1.7.
<https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC1/8/1/7.html>.

98. IUBMB Enzyme Nomenclature: EC 2.5.1.18.
<https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/EC2/5/1/18.html>.

99. Jaeschke H, Wendel A. Manipulation of mouse organ glutathione contents. II: Time and dose-dependent induction of the glutathione conjugation system by phenolic antioxidants. *Toxicology.* 1986;39(1):59-70. DOI: 10.1016/0300-483x(86)90159-9.

100. Jennings-Gee JE, Tozlovanu M, Manderville R, Miller MS, Pfohl-Leskowicz A, Schwartz GG. Ochratoxin A: in utero exposure in mice induces adducts in testicular DNA. *Toxins.* 2010;2(6):1428-44. doi: 10.3390/toxins2061428.

101. Kamei-Hayashi K, Oshino R, Hara S. Amino acid sequence of glutathione S-transferase a from guinea pig liver. *J Biochem.* 1993;114(6):835-41. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124265.

102. Kamp HG, Eisenbrand G, Janzowski C, Kiossev J, Latendresse JR, Schlatter J, et al. Ochratoxin A induces oxidative DNA damage in liver and kidney after oral dosing to rats. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(12):1160-7. doi: 10.1002/mnfr.200500124.

103. Keppler D, Konig J. Hepatic canalicular membrane 5: Expression and localization of the conjugate export pump encoded by the MRP2 (cMRP/cMOAT) gene in liver. *ASEB J.* 1997;11(7):509-16. DOI: 10.1096/fasebj.11.7.9212074.

104. Khabaz MN. The GSTP1 Ile105Val polymorphism is not associated with susceptibility to colorectal cancer. *Asian Pac. J Cancer Prev.* 2012;13(6):2949-53. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.6.2949.

105. Khan R, Khan AQ, Qamar W, Lateef A, Ali F, Rehman MU, et al. Chrysin abrogates cisplatin-induced oxidative stress, p53 expression, goblet cell disintegration and apoptotic responses in the jejunum of Wistar rats. *Br J Nutr.* 2012;108(9):1574-85. DOI: 10.1017/S0007114511007239.

106. Khan S, Martin M, Bartsch H, Rahimtula AD. Perturbation of liver microsomal calcium homeostasis by ochratoxin A. *Biochem Pharmacol.* 1989; 38(1):67-72. doi: 10.1016/0006-2952(89)90150-0.

107. Klarić MS, Pepeljnjak S, Domijan AM, Petrik J. Lipid peroxidation and glutathione levels in porcine kidney PK15 cells after individual and combined treatment with fumonisin B(1), beauvericin and ochratoxin A. *Basic Clin Pharm Toxicol.* 2007;100(3):157-64. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.00019.x.

108. Koh WP, Nelson HH, Yuan JM, Van den Berg D, Jin A, Wang R, et al. Glutathione S-transferase (GST) gene polymorphisms, cigarette smoking and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore. *Carcinogenesis.* 2011;32(10):1507-11. DOI: 10.1093/carcin/bgr175.

109. Kuhla S, Rudolph PE, Albrecht D, Schoenhusen U, Zitnan R, Tomek W, et al. A milk diet partly containing soy protein does not change growth but regulates jejunal proteins in young goats. *J Dairy Sci.* 2007;90(9):4334-45. DOI: 10.3168/jds.2007-0022.

110. Kumagai S. Effects of plasma ochratoxin A and luminal pH on the jejunal absorption of ochratoxin A in rats. *Food Chem Toxicol.* 1988;26(9):753-8. doi: 10.1016/0278-6915(88)90210-4.

111. Kuratko C, Pence BC. Rat colonic antioxidant status: interaction of dietary fats with 1,2-dimethylhydrazine challenge. *J Nutr.* 1992;122(2):278-82. DOI: 10.1093/jn/122.2.278.

112. Larrieu G, Kaddouri M, Galtier P. Comparison of mucosal drug conjugative rates along the gastrointestinal tract of female sheep. *J Vet Pharmacol. Ther.* 1991;14(3):263-8. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1991.tb00836.x.

113. Lauridsen C, Stagsted J, Jensen SK. n-6 and n-3 fatty acids ratio and vitamin E in porcine maternal diet influence the antioxidant status and immune cell eicosanoid response in the progeny. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007;84(1-2):66-78. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2007.04.003.

114. Lauridsen CC, Hojsgaard S, Sorensen MT. Influence of dietary rapeseed oil, vitamin E, and copper on the performance and the

antioxidative and oxidative status of pigs. *J Anim Sc.* 1999;77(4):906-16. DOI: 10.2527/1999.774906x.

115. Lawrence RA, Burk RF. Species tissue and subcellular distribution of non Se-dependent glutathione peroxidase activity. *J Nutr.* 1978;108(2):211-5. DOI: 10.1093/jn/108.2.211.

116. Lei XC, Dann HM, Ross DA, Cheng WH, Combs GF, KR Roneker KR. Dietary selenium supplementation is required to support full expression of three selenium-dependent glutathione peroxidases in various tissues of weanling pigs. *J Nutr.* 1998;128(1):130-5. DOI: 10.1093/jn/128.1.130.

117. Lhoste EF, Ouriet V, Bruel S, Flinois JP, Brezillon C, Magdalou J, et al. The human colonic microflora influences the alterations of xenobiotic-metabolizing enzymes by catechins in male F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2003;41(5):695-702. DOI: 10.1016/s0278-6915(03)00010-3.

118. Li HY, Ge X, Huang GM, Li KY, Zhao JQ, Yu XM, et al. GSTP1, ERCC1 and ERCC2 polymorphisms, expression and clinical outcome of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer in Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(7):3465-9. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3465.

119. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75.

120. Lüchtenborg M, Weijnenberg MP, Kampman E, van Muijen GN, Roemen GM, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer: APC mutations, hMLH1 expression, and GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. *Am J Epidemiology.* 2005;161(9):806-15. DOI: 10.1093/aje/kwi114.

121. Madhyastha MS, Marquardt RR, Frohlich AA. Hydrolysis of ochratoxin A by the microbial activity of digesta in the gastrointestinal tract of rats. *Arch Envir Cont Tox.* 1992;23(4):468-72. DOI: 10.1007/BF00203811.

122. Magdeldin S, Yoshida Y, Li H, Maeda Y, Yokoyama M, Enany S, et al. Murine colon proteome and characterization of the protein pathways. *BioData Min.* 2012;5(11):1-14. DOI: 10.1186/1756-0381-5-11.

123. Mally A, Dekant W. DNA adduct formation by ochratoxin A: review of the available evidence. *Food Addit Contam.* 2005;1:65-74. doi: 10.1080/02652030500317544.

124. Malmezat T, Breuillé D, Capitan P, Mirand PP, Obled C. Glutathione turnover is increased during the acute phase of sepsis in rats. *J Nutr.* 2000;130(5):1239-46. DOI: 10.1093/jn/130.5.1239.

125. Manju V, Balasubramaniyan V, Nalini N. Rat colonic lipid peroxidation and antioxidant status: the effects of dietary luteolin on 1,2-dimethylhydrazine challenge. *Cell Mol Biol Lett.* 2005;10(3):535-51.
126. Marin-Kuan M, Nestler S, Verguet C, Bezençon C, Piguet D, Mansourian R, et al. A toxicogenomics approach to identify new plausible epigenetic mechanisms of ochratoxin a carcinogenicity in rat. *Toxicol Sc.* 2006;89(1):120-34. DOI: 10.1093/toxsci/kfj017.
127. Marquardt RR, Frohlich AA. A review of recent advances in understanding ochratoxicosis. *J Anim Sci.* 1992;70(12):3968-88. DOI: 10.2527/1992.70123968x.
128. Massaad L, de Waziers I, Ribrag V, Janot F, Beaune PH, Morizet J, et al. Comparison of mouse and human colon tumors with regard to phase I and phase II drug-metabolizing enzyme systems. *Cancer Res.* 1992;52(23):6567-75.
129. Matsuzuka T, Ozawa M, Nakamura A, Ushitani A, Hirabayashi M, Kanai Y. Effects of heat stress on the redox status in the oviduct and early embryonic development in mice. *J Reproduct. Develop.* 2005;51(2):281-7. DOI: 10.1262/jrd.16089.
130. Meinel W, Sczesny S, Brigelius-Flohé R, Blaut M, Glatt H. Impact of gut microbiota on intestinal and hepatic levels of phase 2 xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(6):1179-86. DOI: 10.1124/dmd.108.025916.
131. Meisner H, Meisner P. Ochratoxin A, an in vivo inhibitor of renal phosphoenolpyruvate carboxykinase. *Arch Bioch Biophys.* 1981;208(1):146-53. doi: 10.1016/0003-9861(81)90133-8.
132. Meisner H, Polsinelli L. Changes of renal mRNA species abundance by ochratoxin A. *Biochem Pharmacol.* 1986;35(4):661-5. doi: 10.1016/0006-2952(86)90364-3.
133. Meissonnier GM, Laffitte J, Loiseau N, Benoit E, Raymond I, Pinton P, et al. Selective impairment of drug-metabolizing enzymes in pig liver during subchronic dietary exposure to aflatoxin B1. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(11):2145-54. DOI: 10.1016/j.fct.2007.05.012.
134. Meissonnier GM, Laffitte J, Raymond I, Benoit E, Cossalter AM, Pinton P, et al. Subclinical doses of T-2 toxin impair acquired immune response and liver cytochrome P450 in pigs. *Toxicol.* 2008;247(1):46-54. DOI: 10.1016/j.tox.2008.02.003.
135. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem.* 1983;52:711-60. DOI: 10.1146/annurev.bi.52.070183.00343.

136. Mekhail-Ishak K, Hudson N, Tsao MS, Batist G. Implications for therapy of drug-metabolizing enzymes in human colon cancer. *Cancer Res.* 1989;49(17):4866-9.
137. Melchiorri D, Sewerynek E, Reiter RJ, Ortiz GG, Poeggeler B, Nistico G. Suppressive effect of melatonin administration on ethanol-induced gastroduodenal injury in rats in vivo. *Brit J Pharmacol.* 1997;121(2):264-70. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701104.
138. Mohandas J, Marshall JJ, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Low activities of glutathione-related enzymes as factors in the genesis of urinary bladder cancer. *Canc Res.*1984;44(11):5086-91.
139. Moore LE, Huang WY, Chatterjee N, Gunter M, Chanock S, Yeager M, et al. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and risk of advanced colorectal adenoma. *Canc Epid Biom Prev.* 2005;14(7):1823-7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0037.
140. Murtaugh MA, Sweeney C, Ma KN, Caan BJ, Slattey ML. The CYP1A1 genotype may alter the association of meat consumption patterns and preparation with the risk of colorectal cancer in men and women. *J Nutr.* 2005;135(2):179-86. DOI: 10.1093/jn/135.2.179.
141. Nieto N, López-Pedrosa JM, Mesa MD, Torres MI, Fernández MI, Ríos A, et al. Chronic diarrhea impairs intestinal antioxidant defense system in rats at weaning. *Dig Dis Sci.* 2000;45(10):2044-50. DOI: 10.1023/a:1005603019800.
142. Nijhoff WA, Grubben MJ, Nagengast FM, Jansen JB, Verhagen H, van Poppel G, et al. Effects of consumption of Brussels sprouts on intestinal and lymphocytic glutathione S-transferases in humans. *Carcinogenesis.* 1995;16(9):2125-8. DOI: 10.1093/carcin/16.9.2125.
143. Nijhoff WA, Peters WH. Induction of rat hepatic and intestinal glutathione S-transferases by dietary butylated hydroxyanisole. *Biochem Pharm.* 1992;44(3):596-600. DOI: 10.1016/0006-2952(92)90456-s.
144. Nisa H, Kono S, Yin G, Toyomura K, Nagano J, Mibu R, et al. Cigarette smoking, genetic polymorphisms and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *BMC Cancer.* 2010;10(10):274. DOI: 10.1186/1471-2407-10-274.
145. Ogasawara T, Hoensch H, Ohnhaus EE. Distribution of glutathione and its related enzymes in small intestinal mucosa of rats. *Arch Toxicol Suppl.* 1985;8:110-3. DOI: 10.1007/978-3-642-69928-3_13.
146. Oh SH, Pope AL, Hoekstra WG. Dietary selenium requirements of sheep fed a practical-type diet as assessed by tissue glutathione peroxidase and other criteria. *J Anim Sci.* 1976;42:984-92. DOI: 10.2527/jas1976.424984x.

147. Omar RF, Hasinoff BB, Mejilla F, Rahimtula AD. Mechanism of ochratoxin A stimulated lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol.* 1990;40(6):1183-91. doi: 10.1016/0006-2952(90)90382-u.

148. Oshino R, Kamei K, Nishioka M, Shin M. Purification and characterization of glutathione S-transferases from guinea pig liver. *J Biochem.* 1990 Jan;107(1):105-10. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a122991.

149. Otieno MA, Baggs RB, Hayes JD, Anders MW. Immunolocalization of microsomal glutathione S-transferase in rat tissues. *Drug Metab Dispos.* 1997;25(1):12-20.

150. Palma N, Cinelli S, Saporà O, Wilson SH, Dogliotti E. Ochratoxin A-induced mutagenesis in mammalian cells is consistent with the production of oxidative stress. *Chem Res Toxicol.* 2007;20(7):1031-7. doi: 10.1021/tx700027j.

151. Panozzo MP, Basso D, Balint L, Biasin MR, Bonvicini P, Metus P, et al. Altered lipid peroxidation/glutathione ratio in experimental extrahepatic cholestasis. *Clin Exp Pharm Physiol.* 1995;22(4):266-71. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1995.tb01992.x.

152. Paolini MM, Barone E, Corsi C, Paganin C, Revoltella RP. Expression and inducibility of drug-metabolizing enzymes in novel murine liver epithelial cell lines and their ability to activate procarcinogens. *Canc Res.* 1999;51(1):301-9.

153. Pearson WR, Reinhart J, Sisk SC, Anderson KS, Adler PN. Tissue-specific induction of murine glutathione transferase mRNAs by butylated hydroxyanisole *J Biol Chem.* 1988;263(26):13324-32.

154. Pence BC. Dietary selenium and antioxidant status: toxic effects of 1,2-dimethylhydrazine in rats. *J Nutr.* 1991;121(1):138-44. DOI: 10.1093/jn/121.1.138.

155. Peters WH, Nagengast FM, van Tongeren JH. Glutathione S-transferase, cytochrome P450, and uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase in human small intestine and liver. *Gastroenterology.* 1989;96(3):783-9.

156. Peters WH, Nagengast FM, Wobbes T. Glutathione S-transferases in normal and cancerous human colon tissue. *Carcinogenesis.* 1989;10(12):2371-4. DOI: 10.1093/carcin/10.12.2371.

157. Peters WH, Roelofs HM, Nagengast FM, van Tongeren JH. Human intestinal glutathione S-transferases. *Biochem J.* 1989;257(2):471-6. DOI: 10.1042/bj2570471.

158. Petri N, Tannergren C, Holst B, Mellon FA, Bao Y, Plumb GW. Absorption/metabolism of sulforaphane and quercetin, and regulation of

phase II enzymes, in human jejunum in vivo. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(6):805-13. DOI: 10.1124/dmd.31.6.805.

159. Pfohl-Leszkowicz A. Ochratoxin A and aristolochic acid involvement in nephropathies and associated urothelial tract tumours. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009;60(4):465-83. doi: 10.2478/10004-1254-60-2009-2000.

160. Pinkus LM, Pinkus LM, Ketley JN, Jakoby WB. The glutathione S-transferases as a possible detoxification system of rat intestinal epithelium. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(15):2359-63. DOI: 10.1016/0006-2952(77)90441-5.

161. Pirie A. Glutathione peroxidase in lens and a source of hydrogen peroxide in aqueous humour. *Biochem J.* 1965;96(1):244-53. DOI: 10.1042/bj0960244.

162. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, de Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1499-503. DOI: 10.1016/s0006-2952(03)00504-5.

163. Rahimtula AD, Béréziat JC, Bussacchini-Griot V, Bartsch H. Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. *Biochem Pharmacol.* 1988;37(23):4469-77. doi: 10.1016/0006-2952(88)90662-4.

164. Rajkapoor B, Sankari M, Sumithra M, Anbu J, Harikrishnan N, Gobinath M, et al. Antitumor and cytotoxic effects of *Phyllanthus polyphyllus* on Ehrlich ascites carcinoma and human cancer cell lines. *Biocsi Biotech Biochem.* 2007;71(9):2177-83. DOI: 10.1271/bbb.70149.

165. Reddy BS, Rao CV, Rivenson A, Kelloff G. Chemoprevention of colon carcinogenesis by organosulfur compounds. *Cancer Res.* 1993;53(15):3493-8.

166. Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary selenium and autoxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J Nutr.* 1974;104(8):1069-78. DOI: 10.1093/jn/104.8.1069.

167. Redmond SM, Joncourt F, Buser K, Ziemiecki A, Altermatt HJ, Fey M, et al. Assessment of P-glycoprotein, glutathione-based detoxifying enzymes and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase as potential indicators of constitutive drug resistance in human colorectal tumors. *Cancer Res.* 1991;51(8):2092-7.

168. Reffett JK, Spears JW, Brown TT Jr. Effect of dietary selenium on the primary and secondary immune response in calves challenged with infectious bovine rhinotracheitis virus. *J Nutr.* 1988;118(2):229-35. DOI: 10.1093/jn/118.2.229.

169. Ribelin WE, Fukushima K, Still PE. The toxicity of ochratoxin to ruminants. *Can J Comp Med.* 1978;42(2):172-6.

170. Richard JL, Thurston JR, Deyoe BL, Booth GD. Effect of ochratoxin and aflatoxin on serum proteins, complement activity, and antibody production to *Brucella abortus* in guinea pigs. *Appl Microbiol.* 1975 Jan;29(1):27-9. doi: 10.1128/am.29.1.27-29.1975.

171. Roland N, Nugon-Baudon L, Andrieux C, Szylił O. Comparative study of the fermentative characteristics of inulin and different types of fibre in rats inoculated with a human whole faecal flora. *Brit J Nutr.* 1995;74(2):239-49. DOI: 10.1079/bjn19950127.

172. Roland N, Nugon-Baudon L, Flinois JP, Beaune P. Hepatic and intestinal cytochrome P-450, glutathione-S-transferase and UDP-glucuronosyl transferase are affected by six types of dietary fiber in rats inoculated with human whole fecal flora. *J Nutr.* 1994;124(9):1581-7. DOI: 10.1093/jn/124.9.1581.

173. Roland N, Rabot S, Nugon-Baudon L. Modulation of the biological effects of glucosinolates by inulin and oat fibre in gnotobiotic rats inoculated with a human whole faecal flora. *Food Chem Toxicol.* 1996;34(8):671-7. DOI: 10.1016/0278-6915(96)00038-5.

174. Rosenberg DW, Mankowski DC. Induction of cyp2e-1 protein in mouse colon. *Carcinogenesis.* 1994;15(1):73-8. DOI: 10.1093/carcin/15.1.73.

175. Roth A, Chakor K, Creppy EE, Kane A, Rosenthaler R, Dirheimer G. Evidence for an enterohepatic circulation of ochratoxin A in mice. *Toxicol.* 1988;48(3):293-308. doi: 10.1016/0300-483x(88)90110-2.

176. Samiec PS, Dahm LJ, Jones DP. Glutathione S-transferase in mucus of rat small intestine. *Toxicol Sci.* 2000;54(1):52-9. DOI: 10.1093/toxsci/54.1.52.

177. Sanders LM, Henderson CE, Hong MY, Barhoumi R, Burghardt RC, Wang N, et al. An increase in reactive oxygen species by dietary fish oil coupled with the attenuation of antioxidant defenses by dietary pectin enhances rat colonocyte apoptosis. *J Nutr.* 2004;134(12):3233-8. DOI: 10.1093/jn/134.12.3233.

178. Sansinanea A, Cerone S, Virkel G, Streitenberger S, Garcia M, Auza N. Nutritional condition affects the hepatic antioxidant systems in steers. *Vet Res Commun.* 2000;24(8):517-25. DOI: 10.1023/a:1006483601163.

179. Sarich TC, Adams SP, Petricca G, Wright JM. Inhibition of isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits by pretreatment with an amidase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(2):695-702.

180. Schwerin M. Dietary protein modifies hepatic gene expression associated with oxidative stress responsiveness in growing pigs. *FASEB J.* 2002;16(10):1322-4. DOI: 10.1096/fj.01-0734fje.
181. Selvam JP, Aranganathan S, Gopalan R, Nalini N. Chemopreventive efficacy of pronyl-lysine on lipid peroxidation and antioxidant status in rat colon carcinogenesis *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23(3):293-302. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00670.x.
182. Seow A, Yuan JM, Sun CL, Van Den Berg D, Lee HP, Yu MC. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase polymorphisms and colorectal cancer risk in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis.* 2002;23(12):2055-61. DOI: 10.1093/carcin/23.12.2055.
183. Sha SH, Taylor R, Forge A, Schacht J. Differential vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic susceptibility to free radicals. *Hear Res.* 2001;155(1-2):1-8. DOI: 10.1016/s0378-5955(01)00224-6.
184. Sharma RA, Ireson CR, Verschoyle RD, Hill KA, Williams ML, Leuratti C, Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels *Clin Cancer Res.* 2001;7(5):1452-8.
185. Siegers CP, Bartels L, Riemann D. Effects of fasting and glutathione depletors on the GSH-dependent enzyme system in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Pharmacology.* 1989;38(2):121-8. DOI: 10.1159/000138529.
186. Siegers CP, Böse-Younes H, Thies E, Hoppenkamps R, Younes M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in the tumorous and nontumorous mucosa of the human colon and rectum. *J Canc Res Clin Oncol.* 1984;107(3):238-41. DOI: 10.1007/BF01032615.
187. Simarro Doorten AY, Bull S, van der Doelen MA, Fink-Gremmels J. Metabolism-mediated cytotoxicity of ochratoxin A. *Toxicol Vitro.* 2004;18(3):271-7. DOI: 10.1016/j.tiv.2003.10.001.
188. Singhal SS, Saxena M, Awasthi S, Ahmad H, Sharma R, Awasthi YC. Gender related differences in the expression and characteristics of glutathione S-transferases of human colon. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1171(1):19-26. DOI: 10.1016/0167-4781(92)90135-m.
189. Sivapathasundaram S, Sauer MJ, Ionnides C. Xenobiotic conjugation systems in deer compared with cattle and rat. *Comp Biochem Physiol.* 2003;134(1):169-73. DOI: 10.1016/s1532-0456(02)00224-7.
190. Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M. Lipid peroxidation and antioxidant status in

colorectal cancer *World J Gastroenterol.* 2005;11(3):403-6. DOI: 10.3748/wjg.v11.i3.403.

191. Smith GS, Watkins JB, Thompson TN, Rozman K, Klaassen CD. Oxidative and conjugative metabolism of xenobiotics by livers of cattle, sheep, swine and rats. *J Anim Sci.* 1984;58(2):386-95. DOI: 10.2527/jas1984.582386x.

192. Soyoz M, Özçelik N, Kiliç I, Altuntaş I. The effects of ochratoxin A on lipid peroxidation and antioxidant enzymes: a protective role of melatonin. *Cell Biol Toxicol.* 2004;20(4):213-9. DOI: 10.1023/b:cbto.0000038459.98032.34.

193. Sreedharan V, Venkatachalam KK, Namasivayam N. Effect of morin on tissue lipid peroxidation and antioxidant status in 1, 2-dimethylhydrazine induced experimental colon carcinogenesis. *Invest New Drugs.* 2009;27(1):21-30. DOI: 10.1007/s10637-008-9136-1.

194. Sreemannarayana O, Frohlich AA, Vitti TG, Marquardt RR, Abramson D. Studies of the tolerance and disposition of ochratoxin A in young calves. *J Anim Sci.* 1988;66(7):1703-11. doi: 10.2527/jas1988.6671703x.

195. Srihari T, Sengottuvelan M, Nalini N. Dose-dependent effect of oregano (*Origanum vulgare* L.) on lipid peroxidation and antioxidant status in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *J Pharm Pharmacol.* 200;60(6):787-94. DOI: 10.1211/jpp.60.6.0015.

196. States B, Segal S. Interrelationship of glutathione-cystine transhydrogenase and glutathione reductase in developing rat intestine. *Biochem J.* 1973;132(3):623-31. DOI: 10.1042/bj1320623.

197. Storen O, Holm H, Stormer FC. Metabolism of ochratoxin A by rats. *Appl Environ Microb.* 1982;44(4):785-9. DOI: 10.1128/aem.44.4.785-789.1982.

198. Stormer FC, Storen O, Hansen CE, Pedersen JI, Aasen AJ. Formation of (4R)- and (4S)-4-hydroxyochratoxin A and 10-hydroxyochratoxin A from Ochratoxin A by rabbit liver microsomes *Appl Environ Microb.* 1983;45(4):1183-7. DOI: 10.1128/aem.45.4.1183-1187.1983.

199. Such L, Rodriguez A, Alberola A, Lopez L, Ruiz R, Artal L, et al. Intrinsic changes on automatism, conduction, and refractoriness by exercise in isolated rabbit heart. *J Appl Physiol.* 2002;92(1):225-9. DOI: 10.1152/jappl.2002.92.1.225.

200. Sutken E, Aral E, Ozdemir F, Uslu S, Alatas O, Colak O. Protective role of melatonin and coenzyme Q10 in ochratoxin A toxicity

in rat liver and kidney. *Int J Toxicol.* 2007;26(1):81-7. DOI: 10.1080/10915810601122893.

201. Sutoh I, Kohno H, Nakashima Y, Hishikawa Y, Tabara H, Tachibana M, et al. Concurrent expressions of metallothionein, glutathione S-transferase-pi, and P-glycoprotein in colorectal cancers. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(2):221-32. doi: 10.1007/BF02236987.

202. Suzuki S, Satoh T, Yamazaki M. The pharmacokinetics of ochratoxin A in rats. *Japan J Pharmacol.* 1977; 27(5):735-44. doi: 10.1254/jjp.27.735.

203. Swick RA, Miranda CL, Cheeke PR, Buhler DR. Effect of phenobarbital on toxicity of pyrrolizidine (Senecio) alkaloids in sheep. *J Anim Sci.* 1983;56(4):887-94. DOI: 10.2527/jas1983.564887x.

204. Szczech G.M, Hood RD. Animal model of human disease: alimentary toxic aleukia, fetal brain necrosis, and renal tubular necrosis. *Amer J Pathol.* 1978;91(3):689-92.

205. Szczech GM, Carlton WW, Tuite J. Ochratoxicosis in beagle dogs. II. Pathology. *Vet Pathol.* 1973;10(3):219-31. DOI: 10.1177/030098587301000304.

206. Szotakova B, Baliharova V, Lamka J, Nozinova E, Wsol V, Velik J, et al. Comparison of in vitro activities of biotransformation enzymes in pig, cattle, goat and sheep. *Res Vet Sci.* 2004;76(1):43-51. DOI: 10.1016/s0034-5288(03)00143-7.

207. Tacchi-Bedford AM, Whyman GD, McLean AE. DNA alkylation by 1,2-dimethylhydrazine in the rat large intestine and liver: influence of diet and enzyme induction. *Toxicology.* 1988;50(2):181-91. DOI: 10.1016/0300-483x(88)90090-x.

208. Tahir MK, Ozer N, Mannervik B. Isoenzymes of glutathione transferase in rat small intestine. *Biochem J.* 1988;253(3):759-64. DOI: 10.1042/bj2530759.

209. Temellini A, Castiglioni M, Giuliani L, Mussi A, PC. Giulianotti PC, Pietrabissa A, et al. Glutathione conjugation with 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB): Interindividual variability in human liver, lung, kidney and intestine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995;33(9):498-503.

210. Thomas T, Rauscher F, Sanders R, Veltman J, Watkins 3rd JB. Effects of aldose reductase inhibitors on antioxidant defense in rat and rabbit liver. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):145-9. DOI: 10.1093/toxsci/53.1.145.

211. Tozlovanu R, Faucet-Marquis V, Pfohl-Leskowicz A, Manderville RA. Genotoxicity of the hydroquinone metabolite of

ochratoxin A: structure-activity relationships for covalent DNA adduction. *Chem Res Toxicol.* 2006;19(9):1241-7. DOI: 10.1021/tx060138g.

212. Tsai AC, Kelley JJ. Effect of cholesterol feeding on hepatic fatty acid synthesis and serum and tissue enzyme activities in rabbits. *J Nutr.* 1978;108(2):226-31. DOI: 10.1093/jn/108.2.226.

213. Tulayakul P, Dong KS, Li JY, Manabe N, Kumagai S. The effect of feeding piglets with the diet containing green tea extracts or coumarin on in vitro metabolism of aflatoxin B1 by their tissues. *Toxicol.* 2007;50(3):339-48. DOI: 10.1016/j.toxicol.2007.04.005.

214. Uno Y, Ohuchi T, Uehara S, Kito G, Kamataki T, Nagata R. Sex-related differences in the expression of mGSTA2, a novel GST identified in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Drug Metab Dispos.* 2009;37(3):453-6. DOI: 10.1124/dmd.108.023747.

215. van Lieshout EM, Peters WH, Jansen JB. Effect of oltipraz, alpha-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase. *Carcinogenesis.* 1996;17(7):1439-45. DOI: 10.1093/carcin/17.7.1439.

216. van Lieshout EM, Tiemessen DM, Peters WH, Jansen JB. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on glutathione S-transferases of the rat digestive tract. *Carcinogenesis.* 1997;18(3):485-90. DOI: 10.1093/carcin/18.3.485.

217. van Lishaut S, Rechkemmer G, Rowland I, Dolara P, Pool-Zobel BL. The carbohydrate crystalline and colonic microflora modulate expression of glutathione S-transferase subunits in colon of rats. *Eur J Nutr.* 1999;38(2):76-83. DOI: 10.1007/s003940050047.

218. Vazquez-Medina JP, Vázquez-Medina JP, Zenteno-Savín T, Elsner R. Antioxidant enzymes in ringed seal tissues: potential protection against dive-associated ischemia/reperfusion. *Comp Biochem Physiol.* 2006;142(3-4):198-204. DOI: 10.1016/j.cbpc.2005.09.004.

219. Verma R, Chakraborty D. Alterations in DNA, RNA and protein contents in liver and kidney of mice treated with ochratoxin and their amelioration by *Emblca officinalis* aqueous extract *Acta Pol Pharm.* 2008; 65(1):3-9.

220. Verma R, Chakraborty D. *Emblca officinalis* aqueous extract ameliorates ochratoxin-induced lipid peroxidation in the testis of mice. *Acta Pol Pharm.* 2008;65(2):187-94.

221. Villanueva SS, Arias A, Ruiz ML, Rigalli JP, Pellegrino JM, Vore M, et al. Induction of intestinal multidrug resistance-associated

protein 2 by glucagon-like Peptide 2 in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;335(2):332-41. DOI: 10.1124/jpet.110.171041.

222. Villanueva SS, Perdomo VG, Ruiz ML, Rigalli JP, Arias A, Luquita MG, et al. Effect of glucagon-like peptide 2 on hepatic, renal, and intestinal disposition of 1-chloro-2,4-dinitrobenzene Drug Metab. Dispos. 2012;40(7):1252-8. DOI: 10.1124/dmd.111.044339.

223. Virkel G, Carletti M, Cantiello M, Della Donna L, Gardini G, Girolami F, et al. Characterization of xenobiotic metabolizing enzymes in bovine small intestinal mucosa. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010;33(3):295-303. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2009.01137.x.2010.

224. Wahab PJ, Peters WH, Roelofs HM, Jansen JB. Glutathione S-transferases in small intestinal mucosa of patients with coeliac disease. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92(3):279-84. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01092.x.

225. Wark PA, Grubben MJ, Peters WH, Nagengast FM, Kampman E, Kok FJ, et al. Habitual consumption of fruits and vegetables: associations with human rectal glutathione S-transferase. *Carcinogenesis.* 2004;25(11):135-42. DOI: 10.1093/carcin/bgh238.

226. Watkins 3rd JB, Klaassen CD. Xenobiotic biotransformation in livestock: comparison to other species commonly used in toxicity testing. *J Anim Sci.* 1986;63(3):933-42. DOI: 10.2527/jas1986.633933x.

227. Watkins 3rd JB, Smith GS, Hallford DM. Characterization of xenobiotic biotransformation in hepatic, renal and gut tissues of cattle and sheep. *J Anim Sci.* 1987;65:186-95. DOI: 10.2527/jas1987.651186x.

228. Wei YH, Lu CY, Lin TN, Wei RD. Effect of ochratoxin A on rat liver mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation. *Toxicology.* 1985;36(2-3):119-30. doi: 10.1016/0300-483x(85)90046-0.

229. Weiss YG, Bellin L, Kim PK, Andrejko KM, Haaxma CA, Raj N, et al. Compensatory hepatic regeneration after mild, but not fulminant, intraperitoneal sepsis in rats. *Am J Gastroint Liver Phys.* 2001;280(5):968-73. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.G968.

230. Whanger PD, Schmitz JA, Oldfield JE. Effects of selenium and vitamin E on blood selenium levels, tissue glutathione peroxidase activities and white muscle disease in sheep fed purified or hay diets. *J Nutr.* 1977;107(7):1298-307. DOI: 10.1093/jn/107.7.1298.

231. White CL, Caldwell TK, Hoekstra WG, Pope AL. Effects of copper and molybdenum supplements on the copper and selenium status of pregnant ewes and lambs. *J Anim Sci.* 1989;67(3):803-9. DOI: 10.2527/jas1989.673803x.

232. Wilce MC, Parker MW. Structure and function of glutathione S-transferases. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1205(1):1-18. DOI: 10.1016/0167-4838(94)90086-8.

233. Wu Q, Dohnal V, Huang L, Kuča K, Wang X, Chen G, et al. Metabolic pathways of ochratoxin A. *Curr Drug Metab*. 2011;12(1):1-10. DOI: 10.2174/138920011794520026.

234. Xiao H, Marquardt RR, Frohlich AA, Phillips GD, Vitti TG. Effect of a hay and a grain diet on the rate of hydrolysis of ochratoxin A in the rumen of sheep. *J Anim Sci*. 1991;69(9):3706-14. doi: 10.2527/1991.6993706x.

235. Yoshida M, Okada T, Namikawa Y, Matsuzaki Y, Nishiyama T, Fukunaga K. Evaluation of nutritional availability and anti-tumor activity of selenium contained in selenium-enriched Kaiware radish sprouts. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(9):2198-205. DOI: 10.1271/bbb.70158.

236. Zepnik H, Pähler A, Schauer U, Dekant W. Ochratoxin A-induced tumor formation: is there a role of reactive ochratoxin A metabolites?. *Toxicol Sc*. 2001;59(1):59-67. DOI: 10.1093/toxsci/59.1.59.

237. Zhan XA, Wang M, Xu Z R, Li WF, Xin J. LiEffects of fluoride on hepatic antioxidant system and transcription of Cu/Zn SOD gene in young pigs. *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20(2):83-7. DOI: 10.1016/j.jtemb.2005.11.003.

238. Zhang R, Kang KA, Piao MJ, Kim KC, Zheng J, Yao CW, et al. Epigenetic alterations are involved in the overexpression of glutathione S-transferase π -1 in human colorectal cancers. *Int J Oncol*. 2014;45(3):1275-83. DOI: 10.3892/ijo.2014.2522.

239. Zidenberg-Cherr S, Halsted CH, Olin KL, Reisenauer AM, Keen CL. The effect of chronic alcohol ingestion on free radical defense in the miniature pig. *J Nutr*. 1990;120(2):213-7. DOI: 10.1093/jn/120.2.213.

Information about the author:

Fedets Oleh Myroslavovych,

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor,

Vice-Rector for Research

Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine

and Biotechnologies Lviv

50, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine