

УДК 577.3

Федець О.М., к.с.-г.н., доцент (olehfedets@gmail.com)[©]*Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С.З.Гжицького, Львів, Україна***ГЛУТАТИОНТРАНСФЕРАЗИ КИШОК**

В огляді узагальнені дані про глутатіонтрансферази в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту тварин та людини. Представлені відмінності в активності ензимів та ізоензимному складі між відділами травної системи, структурними частинами слизової оболонки та окремими видами організмів. Наведені результати досліджень впливу хімічних факторів на глутатіонтрансферази та обговорюється їх роль в обмінних процесах, які залучені в детоксикацію екзо- і ендогенних ксенобіотиків зокрема шляхом утворення глутатіонових кон'югатів з подальшим виведенням останніх з організму. Представлені дані стимулюючого впливу традиційних та екзотичних дієтичних компонентів на експресію глутатіонтрансфераз, що є одним з механізмів інгібування канцерогенезу. Показано, що розвиток пухлинних захворювань залежить від генотипового профілю глутатіонтрансфераз та є наслідком пониженої стійкості слизової оболонки до дії про- та канцерогенів, або підвищеної стійкості трансформованих клітин, з яких складаються пухлини, до лікарських препаратів, що зменшує їх терапевтичний ефект.

Ключові слова: глутатіонтрансферази, слизова оболонка, шлунково-кишковий тракт.

УДК 577.3

Федець О.М.*Львовский национальный университет ветеринарной медицины и
биотехнологий имени С.З.Гжицького***ГЛУТАТИОНТРАНСФЕРАЗЫ КИШОК**

В обзоре обобщены сведения о глутатионтрансферазах в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта животных и человека. Представлены отличия в активности ферментов и изоферментном составе между отделами пищеварительной системы, структурными частями слизистой оболочки и отдельными видами организмов. Приведены результаты исследований влияния химических факторов на глутатионтрансферазы и обсуждается их роль в обменных процессах, которые задействованы в детоксикации экзо- и эндогенных ксенобиотиков, в частности путём формирования глутатионовых конъюгатов с дальнейшим выведением последних из организма. Представлены данные стимулирующего влияния традиционных и экзотических диетических компонентов на экспрессию глутатионтрансфераз, что является одним из механизмов ингибирования канцерогенеза. Показано, что развитие опухолевых заболеваний зависит от генотипического профиля глутатионтрансфераз и является последствием пониженной стойкости слизистой оболочки к

действию про- и канцерогенов или повышенной стойкости трансформированных клеток, из которых состоят опухоли, к лекарственным препаратам, что уменьшает их терапевтический эффект.

Ключевые слова: глутатионтрансферазы, слизистая оболочка, желудочно-кишечный тракт.

УДК 577.3

Fedets O.M.

Stepan Gzhytskyi Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies

GLUTATHIONE TRANSFERASES OF GUTS

The data about glutathione transferases in the mucosa of the gastrointestinal tract of animals and humans are summarised in review. The differences in activity of enzymes and isoenzyme composition are presented between departments of digestive system, structural parts of the mucosa and different types of organisms. The results of investigation of effects of chemical factors on glutathione transferases are shown. The role of enzymes in the metabolic processes is discussed which are involved in the detoxification of exogenous and endogenous xenobiotics through establishing of glutathione conjugates that are eliminated from the body. The data of stimulating effects of traditional and exotic dietary components on the expression of glutathione transferases are shown that is the mechanism of inhibition of carcinogenesis. It has been shown that the development of tumors depends on the genotypic profile of glutathione transferases and it is a result of lowered resistance of mucosa to the action of pro- and carcinogens or increased stability of transformed cells to drugs, that reduce their therapeutic effect.

Key words: glutathione transferases, mucosa, gastrointestinal tract.

Ксенобіотики, що поступають з кормом, контактують із слизовою оболонкою травної системи, яка приймає участь у всмоктуванні та частковому виведенні цих екзогенних та додаткових ендогенних сполук. Одним із численних ензимів, що каталізують ці процеси є глутатіонтрансфераза (GST; КФ 2.5.1.18; RX: глутатіон R-трансфераза). Вперше її виявили у печінці [8]. 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 GST-α в крові щурів зростає у 10-разів [83]. Цей ензим становить 10% розчинних білків в печінці щурів [42], або 5% загального білка цитозольної фракції печінки людини [84]. Білки, які беруть участь у перетворенні глутатіону в клітинах слизової оболонки ободової кишки миші (сюди входить і GST) становлять 3,7% від усіх функціональних білків [40].

Активність GST в тонких кишках людини становить 7,4% від загальної активності печінки [55], в шлунку, ободовій та прямій кишках – 5%, в тонких

кишках вона зменшується з проксимального до дистального відділу [67]. В сигмоподібному згині ободової кишки активність ензиму в 7 нижча, ніж в печінці [74].

Найвищий рівень експресії мРНК мікросомальної ізоформи mGST1 в печінці людини і щура. По відношенню до цієї ткани у тонких кишках людини цей показник становить 23%, а у ободовій кишці – 35%; у щура в шлунку – 8%, 12-палій кишці – 4,3%, тонких кишках – 3,8%, ободовій кишці – 0,6% [18].

Кількість відновленого глутатіону (GSH) у слизовій оболонці ободової і прямої кишки людини вдвічі менша ніж у печінці [67]. У слизовій оболонці 12-палої кишки концентрація GSH 17,6 нМоль/мг білка, а окисненого глутатіону (GSSG) 0,32 нМоль/мг білка [23].

Концентрація GSH в слизовій оболонці тонких кишок щура становить $2,96 \pm 0,26$ ммоль/г тканини. Активність GST найвища в 12-палій кишці, а найнижча в кінці клубової, тобто зменшується в напрямку від голодної до клубової кишки [29]. У слизовій оболонці 12-палої кишки, порівняно з шлунком, вищі вміст GSH (0,0351 проти 0,023 мкмоль/мг білка), GSTA (20 проти 4,5 мкг/мг білка) та загальна активність GST (0,832 проти 0,6265 мкмоль/хв×мг білка), проте вміст GSTP навпаки вищий у шлунку (16,5 проти 11,2 мкг/мг білка) [28].

У слизовій оболонці 12-палої, голодної 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) [36].

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

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 білка [13]. За іншими даними [25] в тонких кишках вона становить 0,011, а в ободовій кишці 0,009 мкмоль/хв×мг білка.

У слизовій оболонці тонких кишок щура виявлені ізоензими GSTM1-1, GSTM4-4 та GSTP7-7 [73]. Зокрема в 12-палій кишці присутні цитозольні GST- α і GST- π та мікросомальна GST [50].

В ободовій кишці виявлено ізоензими GST α -, μ - та π -класу. Переважає у цій тканині GST π -класу, у жінок її активність в 1,6 раза вища ніж у чоловіків [68].

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 препаратів [76].

GST α -класу переважає в епітелії тонких кишок, але не в криптах, в епітелії ободової кишки відсутня, GST π -класу – в епітелії тонких і ободової кишок, GST μ -класу виявлена лише в половини індивідів у епітелії тонких кишок, мікросомальна GST виявлена в незначних кількостях [26].

У 12-палій кишці людини вміст ізоензимів GST α -, π - та μ -класів $8,441 \pm 1,365$, $3,002 \pm 0,223$ та $0,536 \pm 0,248$ мкг/мг білка. В прямій кишці переважають ізоензими GST π -класу – $2,849 \pm 0,246$, менше GST μ -класу

0,495±0,242, а GST α -класу присутні в мінорній кількості 0,149±0,031 мкг/мг білка [48]. Концентрація GST π -класу в голодній, клубовій та ободовій кишках вища ніж в печінці, а GST μ -класу виявлена не у всіх індивідів [15].

Таблиця 1

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

	Людина	Щур	Миша
Тонкі кишки	0,737 [48]; 0,116 [43]	1,3 [4]; 0,832 [28]; 0,5 [24]; 0,25 [25]; 0,363 верхній, 0,134 середній, 0,059 нижній відділ [78]; 0,11 [73]; 0,069 [3];	0,823 [5]; 0,39 [2]; 0,346 [17]; 0,346 [21];
Ободова кишка	0,171 [54]; 0,170 (0,038-0,307) [59]; 0,116 [43]; 0,068 [6]	0,7 [4]; 0,60 [10]; 0,372 [58]; 0,25 [24]; 0,17 [25]; 0,158 [22]; 0,10 [7]; 0,084 [66]; 0,070-0,071 [3]; 0,068 [77]; 0,052-0,060 [11]; 0,052-0,074 [35]; 0,042 [52]	0,64 [2]

Серед ізоензимів шлунково-кишкового тракту людини 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. На противагу цьому, експресія обидвох ізоензимів в ободовій кишці та шлунку низька. Так GSTA1 експресується в 20-800-разів менше, ніж в тонких кишках. Згідно цих даних ободова кишка і, дещо менше, шлунок, порівняно з 12-палою та тонкими кишками, мають меншу потенційну здатність до GSTзалежної детоксикації хімічних канцерогенів та, відповідно, більший ризик генотоксичного ефекту субстратів, що є специфічні для GSTA1. Це може бути фактором більшої сприйнятливості до раку шлунку та ободової кишки порівняно з 12-палою і тонкими кишками [14].

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 бактерії усунені від кормових індукторів ензимів і у складної кормової та імунологічної взаємодії мікроорганізм-господар є альтернативний механізм [41], 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 тварин [75].

Активність GST у щурів та мишей зростає під впливом (згодовування або ін'єкції) фенобарбіталу (в шлунку, 12-палій, голодній та ободовій кишках) [57], бутилгідрокситолуену (в 12-палій, тонких та ободовій кишках) [30], 3-хлор-4-(дихлорметил)-5-гідрокси-2(5H)-фуранону (в 12-палій кишці на 59%) [27], піразолу (в ободовій кишці вдвічі) [63].

Від бутилгідроксианізолу в слизовій оболонці тонких кишок щура зростає загальна активність GST в 2,3 рази, активність GST μ - та α -класу в 1,3-1,5 та 1,6-2,1 рази [47] і рівень мРНК GST μ - та α -класу в 15 та 100 разів, а зміни мРНК GST π -класу незначні [51].

Після ін'єкцій 1,2-диметилгідразину в слизовій оболонці ободової кишки мишей у 1,8 рази зростає активність GST [16]. Проте інші дослідження не показали змін активності GST та вмісту GSH в слизовій оболонці ободової кишки щурів після ін'єкцій 1,2-диметилгідразину [72].

Наслідком згодовування щурам прони́л-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 дію [64]. Такий же ефект мало введення в раціон екстракту орегано [70], флаванону морину [69].

При згодовуванні морським свинкам охратоксину (ОТА) у слизовій оболонці сліпої кишки активність GST зростає з 0,021 до 0,034 мкмоль/хв×мг білка. 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 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 настільки незначна, що лише стимулює глутатіонову систему клітин. Тобто слизова оболонка сліпої кишки завдяки своїм захисним механізмам уникає загибелі клітини та подальшої структурної деградації. Тут збільшується концентрація GSH на 32-57% та статистично вірогідно зростає активність GST на 62% [1].

Результатом підшкірного введення щурам глюкагон-подібного пептиду-2 було підвищення експресії GST- α (+91%) та кон'югації 1-Cl-2,4-динітробензену (+64%) у слизовій оболонці голодної кишки [80]. Механізм, за допомогою якого відбувається збільшення GST- α вивчений неповністю. Цілком можливо, що глюкагон-подібний пептид-2 взаємодіє з ентероцитами через ще невідомі 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 селективних генів, таких як GST [79].

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 ензим [28].

У щурів, яким згодовували овес мікросомальна активність GST в ободовій кишці ($0,0099 \text{ мкмоль/хв} \times \text{мг білка}$) вдвічі вища ніж у тварин яким згодовували висівки пшениці ($0,0047 \text{ мкмоль/хв} \times \text{мг білка}$). Не виявлено дієтичного впливу на мікросомальну активність GST у тонкій кишці [60]. Це пов'язане з продукцією проміжних сполук, що утворюються при перетравлюванні цих компонентів раціону [61]. При згодовуванні щурам раціону із 12% вмістом ріпаку, під впливом глюкозинолатів в печінці та товстих кишках зростає активність GST, проте в тонких кишках змін немає [62].

При згодовуванні щурам висівок пшениці у 12-палій кишці підвищується активність GST. Дослідники пов'язане це із стимулюючим впливом дієти на ріст бактерій та безпосередньою адсорбцією і підвищеною ліквідацією дієтичного мутагена та (або) його метаболітів. Як результат у тварин понижуються мутації і ракові захворювання [20].

Активність GST була підвищена у слизовій оболонці голодної кишки кіз, яким згодовували соєвий білок, але ніякої різниці пов'язаної з харчуванням не було помічено в печінці [34].

Дієтична глюкоза змінює експресію декількох білків слизової оболонки 12-палої кишки людини. Серед них є ензими, що пов'язані з метаболізмом вуглеводів і ксенобіотиків. Зокрема, підвищена експресія GSTO1 у відповідь на глюкозу протидіє перевиробництву вільних радикалів, які утворюються за рахунок аеробного метаболізму глюкози (GSTO1, як елемент антиоксидантної систем, бере участь в поглинанні цих вільних радикалів) [23]. Можливо цей механізм був причиною зростання рівня GSTA і GSTP у слизовій оболонці 12-палої кишки людей, які споживали більше фруктів та овочів [28]. Результатом такої дієти було зростання загальної активності GST і в слизовій оболонці прямої кишки [82].

При споживанні глюкозинолатів в слизовій оболонці прямої кишки людини зростає рівень ізоензимів GST α - та π -класу на 30 і 15% [48]. 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 ізотіоціанати [65].

Ізотіоціанат сульфорафан, що утворюється з глюкозинолатів броколі, в просвіті голодної кишки людини в основному пасивно транспортується в ентероцити, де проходить ензиматичне (з участю GST) зв'язування з GSH, 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 незначний [56].

Поліфенольні сполуки з червоного вина і чорного чаю мають хіміопрофілактичний та хіміотерапевтичний ефект на канцерогенез ободової кишки щурів [38].

У щурів з хронічною діареєю на половину знижені концентрація GSH та активність GST в слизовій оболонці голодної, клубової та ободової кишок [46].

Активність GST в слизовій оболонці ободової кишки людини при коліті зменшується на 30% [6].

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 відрізняються [81].

Загальна активність GST в слизовій оболонці ободової кишки людини при раку зростає на половину. Оскільки GST-P експресує як в нормі так і при патології, то саме визначення цього ізоензиму не може бути маркером карциноми ободової кишки. Проте підвищення рівня GST-P в пухлинах ободової кишки може свідчити про високу резистентність до протиракових препаратів [54]. Інші дані показують зростання активності ензиму та концентрації GSH в два рази при карциномі ободової кишки [43].

Згодовування щурам отриманої з часнику сірковмісної сполуки S-алілілцистеїну вело до підвищення активності GST в слизовій оболонці тонких та ободової кишок щурів [24]. Наслідком згодовування диалілдисульфиду було 3-разове підвищення загальної активності GST в слизовій оболонці шлунку і тонких кишок за рахунок ізоензимів GST α та GST μ , але не GST π , при цьому не було змін у печінці та слизовій оболонці ободової кишки. Індукція цього хіміопротекторного ензиму може бути наслідком сульфування GSH та білків [2]. Результатом згодовування цим тваринам часнику обробленого високою температурою і тиском було підвищення активності GST в слизовій оболонці ободової та прямої кишок та зменшення формування індукованого 1,2-диметилгідразином Об-метилгуанін ДНК-аддукту на 27,3%, що вказує на профілактику канцерогенезу [12].

Згодовування щурам хіміопрофілактичних 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 канцерогеназу [58].

У слизовій оболонці голодної кишки щурів лінії Вістар в результаті ін'єкцій цисплатину проявляється токсична дія через пошкодження ДНК і активні форми кисню. Пошкодження ДНК призводить до активації p53, який дозволяє клітинам відновити ДНК, блокуючи клітинний цикл. 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 ферментів окисно-відновного

циклу (глутатіонредуктази (GR), глутатіон пероксидази (GPx) і глюкозо-6-фосфат дегідрогенази (G6PD)) та збільшуються ензимами II фази метаболізму (глутатіон S-трансферази (GST) та хінон-редуктази (QR)). Ці ефекти проявляються зниженням перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран [32].

В слизовій оболонці ободової кишки щурів рівень мРНК GST-P нижчий, ніж у тварин, що мали пухлини кишки після згодовування азоксиметану [19]. Високі концентрації GSH та підвищена активність GST в новоутвореннях ободової кишки людини може сприяти їх стійкості до протипухлинних препаратів [9].

У пацієнтів з колоректальним раком експресія GST-P в 4 рази вища [71], зокрема експресія GST-P1 вища в 1,5 рази [85]. 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 присутні [33]. Так, у голландців не виявлено статистично вірогідного взаємозв'язку між розвитком колоректального раку внаслідок куріння та генотипами GSTM1 і GSTT1 [39], а у японців з GSTT1 [49]. Дослідження проведені у США показали залежність розвитку колоректальної аденоми та генотипів GSTM1 і GSTT1, та відсутність взаємозв'язку з поліморфізмом GSTP1 [44]. Не встановлено взаємозв'язку між поліморфізмом GSTP1 та розвитком колоректального раку і у населення Йорданії [31]. Проте дослідження проведені серед населення Китаю вказують на взаємозв'язок між генотипом GSTP1 та позитивними результатами хіміотерапії оксиплатином хворих колоректальним раком [37]. 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 приготуванні [45].

Отже, проведені на сьогодні дослідження GST розкривають її роль у функціонуванні травної системи та дозволяють використовувати ензим як маркер для діагностики та вивчення перебігу ряду захворювань, що свідчить про перспективність можливих майбутніх досліджень.

Література

1. Федець О.М., Данкович Р.С. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.nbu.gov.ua/e-journals/Nd/2011_6/11fom.pdf.
2. Andorfer J.H. et al. // Carcinogenesis. – 2004. – V.25, N.3. – P.359-367.
3. Ansil P.N. et al. // Asian Pac.J.Cancer Prev. – 2013. – V.14, N.9. – P.5331-5339.
4. Appelt L.C., Reicks M.M. // J.Nutr. – 1999. – V.129, N.10. –P.1820-1826.
5. Benson A.M, Barretto P.B. // Cancer Res. – 1985. – V.45, N.9. – P.4219-4223.

6. Bhaskar L. et al. // J.Gastroenterol.Hepatol. – 1995. – V.10, N.2. – P. 140-143.
7. Bhattacharjee S. et al. // As.Pac.J.Cancer Prev. – 2007. – V.8, N.4. – P.578-582.
8. Booth J., Boyland E., Sims P. // Biochem.J. – 1961. – V.79, N.3. – P. 516-524.
9. Butler R.N. et al. // J.Gastroenterol Hepatol. – 1994. – V.9, N.1. – P.60-63.
10. Challa A. et al. // Carcinogenesis. – 1997. – V.18, N.3. – P.517-521.
11. Challa A., Rao D.R., Reddy B.S. // Carcinogen. – 1997. – V.18, N.10. – P.2023.
12. Chihara T. et al. // Asian Pac.J.Cancer Prev. – 2009. – V.10, N.5. – P.827-831.
13. Clifton G., Kaplowitz N. // Cancer.Res. – 1977. – V.37, N.3. – P. 788-791.
14. Coles B.F. et al. // Arch.Biochem.Biophys. – 2002. – V.403, N.2. – P. 270-276.
15. Corrigan A.V., Kirsch R.E. // Biochem.Int. – 1988. – V.16, N.3. – P. 443-448.
16. Delker D.A. et al. // Drug Metab.Dispos. – 1996. – V.24, N.4. – P.408-413.
17. De Long M.J. et al. // Cancer Res. – 1985. – V.45, N.2. – P.546-551.
18. Estonius M. et al. // Eur.J.Biochem. – 1999. – V.260, N.2. – P. 409-413.
19. Femia A.P. et al. // Carcinogenesis. – 2002. – V.23, N.11. – P. 1953-1960.
20. Ferguson L.R. et al. // Mutat Res. – 2011. – V.716, N.1-2. – P.59-65.
21. Gao J. et al. // Carcinogenesis. – 2006. – V.27, N.4. – P.803-810.
22. Ghadi F.E. et al. // World J. Gastrointest Oncol. – 2009. – V.1, N.1. – P.74-81.
23. Goichon A. et al. // Am.J.Clin.Nutr. – 2011. – V.94, N.3. – P.784-794.
24. Hatono S. et al. // Carcinogenesis. – 1996. – V.17, N.5. – P.1041-1044.
25. Hayes J.D., Mantle T.J. // Biochem.J. – 1986. – V.233, N.3. – P. 779-788.
26. Hayes P.C. et al. // Gut. – 1989. – V.30, N.6. – P. 854-859.
27. Heiskanen K. et al. // Toxicology. – 1995. – V.100, N.1-3. – P. 121-128.
28. Hoensch H. et al. // Gut. – 2002. – V.50, I.2. – P.235-240.
29. Iizumi G. et al. // BBA. – 2007. – V.1774, N.10. – P.1289-1298.
30. Jaeschke H., Wendel A. // Toxicology. – 1986. – V.39, N.1. – P. 59-70.
31. Khabaz M.N. // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2012. – V.13, N.6. – P.2949-2953.
32. Khan R. et al. // Br.J.Nutr. – 2012. – V.108, N.9. – P.1574-1585.
33. Koh W.P. et al. // Carcinogenesis. – 2011. – V.32, N.10. – P.1507-1511.
34. Kuhla S. et al. // J.Dairy Sci. – 2007. – V.90, N.9. – P.4334-4345.
35. Kuratko C., Pence B.C. // J.Nutr. – 1992. – V.122, N.2. – P.278-282.
36. Larrieu G. et al. // J.Vet.Pharmacol.Ther. – 1991. – V.14, N.3. – P. 263-268.
37. Li H.Y. et al. // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2012. – V.13, N.7. – P.3465-3469.
38. Luceri C. et al. // J.Nutr. – 2002. – V.132, N.6. – P.1376-1379.

39. Lüchtenborg M. et al. // *Am.J.Epidemiology*. – 2005. – V.161, I.9. – P.806-815.
40. Magdeldin S. et al. // *BioData Mining*. – 2012. – V.5, N.11. – P.1-14.
41. Meisl W. et al. // *Drug Metab.Dispos.* – 2009. – V.37, N.6. – P.1179-1186.
42. Meister A., Anderson M.E. // *Ann.Rev.Biochem.* – 1983. – V.52. – P.711-760.
43. Mekhail-Ishak K. et al. // *Cancer Res.* – 1989. – V.49, N.17. – P.4866-4869.
44. Moore L.E. et al. // *Canc.Epid.Biom.Prev.* – 2005. – V.14, N.7. – P.1823-1827.
45. Murtaugh M.A. et al. // *J.Nutr.* – 2005. – V.135, N.2. – P.179-186.
46. Nieto N. et al. // *Dig.Dis.Sci.* – 2000. – V.45, N.10. – P.2044-2050.
47. Nijhoff W.A., Peters W.H. // *Biochem.Pharm.* – 1992. – V.44, N.3. – P.596-600.
48. Nijhoff W.A. et al. // *Carcinogenesis*. – 1995. – V.16, N.9. – P. 2125-2128.
49. Nisa H. et al. // *BMC Cancer*. – 2010. – V.10, N.10. – P.274-283.
50. Otieno M.A. et al. // *Drug.Metab.Disposit.* – 1997. – V.25, N.1. – P. 12-20.
51. Pearson W.R. et al. // *J.Biol.Chem.* – 1988. – V.263, N.26. – P. 13324-13332.
52. Pence B.C. // *J.Nutr.* – 1991. – V.121, N.1. – P.138-144.
53. Perdomo V.G. et al. // *Antimicrob.Ag.Chem.* – 2013. – V.57, N.10. – P.4894-4902.
54. Peters W.H. et al. // *Carcinogenesis*. – 1989. – V.10, N.12. – P. 2371-2374.
55. Peters W.H. et al. // *Gastroenterology*. – 1989. – V.96, N.3. – P. 783-789.
56. Petri N. et al. // *Drug Metab.Dispos.* – 2003. – V.31, N.6. – P.805-813.
57. Pinkus L.M. et al. // *Biochem.Pharmacol.* – 1977. – V.26, N.15. – P. 2359-2363.
58. Reddy B.S. et al. // *Cancer Res.* – 1993. – V.53, N.15. – P.3493-3498.
59. Redmond S.M. et al. // *Cancer Res.* – 1991. – V.51, N.8. – P.2092-2097.
60. Roland N. et al. // *J.Nutr.* – 1994. – V.124, N.9. – P. 1581-1587.
61. Roland N. et al. // *Brit.J.Nutr.* – 1995. – V.14. – P. 239-249.
62. Roland N. et al. // *Food.Chem.Toxicol.* – 1996. – V.34, N.8. – P. 671-677.
63. Rosenberg D.W., Mankowski D.C. // *Carcinogen.* – 1994. – V.15, N.1. – P.73-78.
64. Selvam J.P. et al. // *Fundam.Clin.Pharmacol.* – 2009. – V.23, N.3. – P.293-302.
65. Seow A. et al. // *Carcinogenesis*. – 2002. – V.23, N.12. – P.2055-2061.
66. Sharma R.A. et al. // *Clin.Cancer Res.* – 2001. – V.7, N.5. – P.1452-1458.
67. Siegers C.P., Bartels L., Riemann D. // *Pharmacol.* – 1989. – V.38, N.2. – P. 121.
68. Singhal S.S. et al. // *Biochim.Biophys.Acta.* – 1992. – V.1171, N.1. – P. 19-26.
69. Sreedharan V. et al. // *Invest.New Drugs.* – 2009. – V.27, N.1. – P.21-30.

70. Srihari T. et al. // J.Pharm.Pharmacol. – 2008. – V.60, N.6. – P.787-794.
71. Sutoh I. et al. // Dis.Colon.Rectum. – 2000. – V.43, N.2 – P. 221-232.
72. Tacchi-Bedford A.M. et al. // Toxicology. – 1988. –V.50, N.2. – P.181-191.
73. Tahir M.K., Ozer N., Mannervik B. // Biochem.J. – 1988. – V.253, N.3. – P. 759.
74. Temellini A. et al. // Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. – 1995. – V.33, N.9. – P. 498.
75. Treptow-van Lishaut S. et al. // Eur.J.Nutr. – 1999. – V.38, N.2. – P.76-83.
76. Uno Y. et al. // Drug Metab.Dispos. – 2009. – V.37, N.3. – P.453-456.
77. van Lieshout E.M. et al. // Carcinogenesis. – 1996. – V.17, N.7. – P.1439-1445.
78. van Lieshout E.M. et al. // Carcinogenesis. – 1997. – V.18, N.3. – P.485-490.
79. Villanueva S.S. et al. // J.Pharmacol.Exp.Ther. – 2010. – V.335, N.2. – P.332.
80. Villanueva S.S. et al. // Drug Metab. Dispos. – 2012. – V.40, N.7. – P.1252-1258.
81. Wahab P.J. et al. // Jpn.J.Cancer Res. – 2001. – V.92, N.3. – P.279-284.
82. Wark P.A. et al. // Carcinogenesis. – 2004. – V.25, I.11. – P.2135-2142.
83. Weiss Y.G. et al. // Am.J.Gastroint.Liver.Phys. – 2001. – V.280, N.5. – P. 968.
84. Wilce M.C.J., Parker M.W. // BBA. – 1994. – V.1205, N1. – P.1-18.
85. Zhang R. et al. // Int.J.Oncol. – 2014. – V.45, N.3. – P.1275-1283.

Рецензент – к.вет.н., доцент Гутий Б.В.