

УДК: 636.09:615.9/619:616-091

Данкович Р.С., кандидат ветеринарних наук ©

Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
ім. С.З. Гжицького

СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИВЧЕННЯ ОХРАТОКСИНІВ, ЇХ МЕТАБОЛІЗМУ ТА ПАТОГЕННОЇ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ССАВЦІВ ТА ПТИЦІ

У статті узагальнено та детально проаналізовані літературні дані, щодо впливу охратоксинів на організм ссавців та птиці. Окреслено коло невивчених питань та шляхи їх розв'язання

Ключові слова: охратоксини, плісеневі гриби, органи сечовиділення, метаболізм, нирки, балканська ендемічна нефропатія, патоморфологія

Упродовж багатьох десятиліть увагу мікробіологів, токсикологів, мікологів, біохіміків, патоморфологів та інших спеціалістів, як гуманної так і ветеринарної медицини, привертають мікроскопічні гриби, які є продуцентами антибіотиків, ферментів, токсинів, факторів росту рослин, органічних кислот, вітамінів. Попри значну кількість корисних продуктів, які виділяють мікроскопічні гриби, деякі вторинні низькомолекулярні метаболіти плісневих грибів, які називають мікотоксинами, володіють вираженим токсичним впливом та становлять значну небезпеку для здоров'я людей та тварин [2-4; 8-10; 39-40]. На сьогодні відомо біля 250 видів мікроскопічних грибів, що здатні синтезувати понад 400 токсичних метаболітів. Мікотоксини частіше всього синтезуються грибами відділу *Fungi imperfecti*, родів *Fusarium*, *Aspergillus*, *Myrothecium*, *Stachybotrys*, *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Penicillium* тощо [2-3; 8-9; 15].

В останні роки, завдяки значному поширенню та вираженому токсичному впливу на еукаріотні організми, науковці різних країн почали ґрунтовно досліджувати охратоксини, які синтезують мікроскопічні гриби з родів *Aspergillus* та *Penicillium* [1; 9; 11-12; 14-15]. Охратоксини являють собою групу структурно-споріднених сполук – ізокумаринів, зв'язаних пептидним зв'язком з L-фенілаланіном. До групи охратоксинів належать три види цього токсину: А, В і С. Найчастіше, природнім забруднювачем кормів є охратоксин А, основними продуцентами якого є *Aspergillus ochraceus* і *Penicillium viridicatum*. Окрім охратоксину, ці гриби утворюють також цитринін і щавлеву кислоту. Охратоксини В та С, в кормах виявляють рідко та у надзвичайно мізерній кількості. Здатність синтезувати охратоксини виявлена також у *A. sulphureus*, *A. sclerotium*, *A. illiaceous*, *A. melleus*, *A. ostianus*, *A. petrakii*, *P. purpurrescens*, *P. commune*, *P. palitans*, *P. cyclopium*, *P. variabile*, *P. verruculosum* [2; 9; 14].

Оптимальною для росту *Aspergillus ochraceus* є температура 8-37 °С, а для токсиноутворення – 12-37 °С. У той же час оптимальні температурні рамки

для *Penicillium viridicatum* є нижчими: для росту – 0-31 °С, для синтезу токсинів – 5-24 °С. Окремі штами *Penicillium viridicatum* досить інтенсивно синтезують охратоксини при температурі 5-10 °С, у зв'язку з цим масивне забруднення охратоксином виявляють у північних країнах – наприклад Канаді та на Скандинавському півострові. Відносна доступна волога субстрату (a_w) для *Aspergillus ochraceus* становить 0,99, а для *Penicillium viridicatum* – 0,95-0,99. Ареал поширення грибів-продуцентів охратоксинів є досить широким. Охратоксини зустрічаються як у зоні тропіків, так і в країнах із помірним кліматом, а також у північних широтах. Їх найчастіше виявляють у пшениці, рисі, житі, кукурудзі, вівсі ячмені, сорго, квасолі, горосі, кавових бобах тощо [1; 9; 48].

Охратоксин А – безколірна кристалічна речовина, яка слабо розчинна у воді, помірно розчинна в полярних органічних розчинниках (метанолі, хлороформі), а також у водному розчині натрію гідрокарбонату. В хімічно чистому вигляді охратоксин А дуже не стабільний та дуже чутливий до дії світла та повітря, проте у вигляді спиртового розчину може зберігатись без змін протягом тривалого часу. За хімічною структурою охратоксин А – це 5-хлорізокумарин, зв'язаний пептидним зв'язком з L-фенілаланіном. Молекулярна маса охратоксину А становить 403.81902. Натрієва сіль охратоксину А розчинна у воді; як кислота вона помірно розчинна в полярних органічних розчинниках (наприклад, в хлороформі або метанолі). Охратоксин В – безколірна кристалічна речовина, що на відміну від охратоксину А не містить хлору (безхлорний аналог охратоксину А). Охратоксин В в 50 разів менш токсичний ніж охратоксин А. Охратоксин С – це аморфна речовина, яка є етиловим ефіром охратоксину А. На відміну від охратоксинів А та В охратоксин С не виявлений у якості природного забруднювача кормів (виділений з культури грибів у лабораторних умовах). За токсичністю цей токсин близький до охратоксину А. В ультрафіолетовому спектрі охратоксин А володіє зеленою флюоресценцією, охратоксин В – голубою, а охратоксин С – блідо-зеленою [2; 9; 14; 48].

Основним шляхом надходження охратоксинів в організм тварин, які знаходяться у природних умовах, є аліментарний. Провівши свої дослідження Galtier P., 1974 [25] встановив, що через 4 години після перорального введення охратоксину А найбільшу кількість його виявляється у стінці шлунка. У тонкій і товстій кишці концентрація незмінено охратоксину А була мізерною. На основі цих даних зроблено висновок, що у мишей охратоксин А, потрапивши з кормом в організм, всмоктуються в основному, в шлунку, а дещо менше в тонкій та товстій кишці [23; 25]. У товстій кишці невелика кількість (1-3% від введеної дози) були виявлені у вигляді ізокумаринової частини молекули (охратоксин α) [23; 26]. У детальніших дослідженнях щодо всмоктування охратоксину А у щурів встановлено, що місцем максимального поглинання токсину є проксимальний відділ голодної кишки, звідки він безпосередньо потрапляє у ворітну вену [36]. За низької концентрації охратоксину, не виключено, що невелика частина охратоксину потрапляє у лімфатичну систему. Провівши свої досліді Kumagai S., Aibara K, 1982 [36] встановили, що після введення охратоксину А в просвіт ізольованої голодної кишки, його

концентрація у крові зростала по мірі зменшення його кількості у просвіті кишечника, у той же час рівень токсину у лімфі змінювався незначно. В експерименті на свинях встановлено, що охратоксин В всмоктується значно гірше, ніж охратоксин А та набагато швидше гідролізується у травному каналі. Після перорального введення охратоксину А у свиней, кроликів та курчат всмоктується відповідно 65,7, 55,6 та 40% введеної дози [22]. У щурів всмоктується 67,3% введеного, через рот, натще охратоксину А. У нагодованих тварин відзначалось суттєве зменшення його всмоктування у травному каналі та більш пізньє та нижче зростання рівня охратоксину А у плазмі крові. Слід зазначити, що після всмоктування охратоксин А зв'язується з сироваточним альбуміном. Основними метаболітами охратоксинів А та В є продукти їх гідролізу охратоксини α та β , які утворюються за кислотного або ферментативного гідролізу: під дією карбоксипептидази А та α -хімотрипсину утворюється охратоксин α (7-карбокси-5-хлор-3-4-дигідро-8-гідрокси-3-метилізокумарин), а також вивільняється L-фенілаланін та оптично активна лактонова кислота та інші не ідентифіковані метаболіти. Охратоксини α та β є малотоксичними [9; 24; 40]. У печінці різних видів тварин охратоксин А може зазнавати гідроксилування за участі мікосомних монооксигеназ, зв'язаних з цитохромом Р-450, з утворенням (4R)-4-гідроксioхратоксину А та у значно меншій кількості (4S)-4-гідроксioхратоксину А [2; 9; 24]. Слід зазначити, що метаболізм охратоксинів вивчений недостатньо. Деякі автори [9; 24], вказують на наявність значної кількості неідентифікованих метаболітів, що можуть володіти токсичними властивостями. У зв'язку з цим, вивчення метаболізму охратоксинів є досить актуальним питанням та має науково-практичне значення.

У щурів після перорального введення охратоксину А всередину максимальна концентрація його в крові реєструвалась через 4 год [25; 46]. Згідно даних Galtier P., 1974 [25], який аліментарно вводив щурам 10 мг/кг охратоксину А, через 96 год. після початку експерименту у нирках було виявлено 0,3% від введеної, у печінці – 0,9 %, у м'язовій тканині – 0,6%. Також охратоксин А виявляють у головному мозку, легенях, жировій клітковині, лімфоїдній тканині, міокарді та великих судинах, клубовій та ободовій кишці, органах статевої системи [33; 46]. Chang F. та Chu F., 1977 [16] провівши одноразове внутрішньочеревне введення 1 мг охратоксину А для одного щура позначеного ^{14}C по фенілаланіну, встановили, що у нирках через $\frac{1}{2}$ год знаходилось незміненого охратоксину А удвічі більше ніж у печінці та складало 4-5% від введеної дози. За допомогою імуногістохімічного методу дослідження Lee S. et al., 1984 [37] показали, що охратоксин А, введений per os через 3 год локалізується переважно в травному каналі, нирках, печінці. Варто звернути увагу на те, що охратоксин А в нирках та печінці свиней виявляють навіть через 2 тижні (інколи через 4 тижні) після припинення його введення [33]. У кіз, через 6 год після перорального введення охратоксину А у печінці виявляють 1,5% охратоксину А, а у нирках – 0,5% [38].

Охратоксини та їх метаболіти виводяться, в основному, з сечею. В експерименті Chang F та Chu F., 1977 [16] встановили, що після одноразового внутрішньочеревного введення охратоксину А за 24 год з сечею виводиться 50% незміненого охратоксину А (10-20% – це продукт його гідролізу

охратоксин α), 13% охратоксину А виводиться з калом. Згідно даних, Suzuki S, Saton T., Yamazaki M., 1975 [46], у перші 6 год після перорального введення охратоксину А 33% останнього виявляється у жовчі. Kumagai S. та Aibara K., 1982 [36] показали, що поряд з нирковою та печінковою екскрецією охратоксину А незначна кількість останнього виділяється слизовою оболонкою кишечника. Згідно даних Galtier P, 1979 [24] після внутрішньовенного введення охратоксину А з сечею виділялось 55,6% охратоксину А (концентрація охратоксину α у ньому становила 17,2 %), а з калом – 32,1% (6,6% охратоксину α). У кіз після одноразового перорального введення охратоксину А всередину протягом 7 діб з сечею виводилось 54%, з калом – 38%, а з молоком – 6% від введеної дози [38].

Біохімічні ефекти, молекулярні та клітинні механізми дії охратоксинів вивчені недостатньо. В дослідженнях *in vitro* встановлено, що охратоксини не взаємодіють з молекулами ДНК або РНК, проте активно зв'язується з білками – альбумінами сироватки крові, тромбіном, альдолазою, каталазою, карбоксипептидазою [23]. Встановлена прямопропорційна залежність між ступенем зв'язування охратоксинів з альбумінами сироватки та їх токсичністю. Вважається, що з'єднання з білками здійснюється за рахунок утворення гідрофобних та іонних зв'язків [24]. Однією з можливих ділянок зв'язування охратоксину А можливо є фенольний гідроксид ізокумаринової частини молекули токсинів. Згідно даних Galtier P., [22] 90% охратоксину А утворює досить міцні зв'язки з альбумінами сироватки крові великої рогатої худоби, свиней та людини (у коней, курчат, та шурів такі зв'язки не досить міцні). Ймовірним є те, що інтенсивність зв'язування охратоксинів з сироваточними та тканинними білками, а особливо ферментами, визначає швидкість їх транспорту до органів мішеней та вираженість їх біологічної активності.

За даними Purchase I., Theron J., 1968 [43] одноразове введення охратоксину А щурам в дозі 10 мг/кг на 6-10 день призводить до надмірного нагромадження в печінці глікогену. Під час введення щурам всередину 15 мг/кг охратоксину А в перші 4 год кількість глікогену в печінці зменшувалась, а протягом 5 діб концентрація зазначеного полісахариду відновлювалась до початкового рівня. На відміну від шурів у курчат-бройлерів, що отримували протягом трьох тижнів з кормом охратоксин А концентрація глікогену у печінці зростала у 4 рази і структура печінки нагадувала морфологічну картину глікогенозу типу X [32, 49]. Huff W. et all, 1979 [32] та Warren M., Hamilton P., 1980 [49] припускають, що причиною нагромадження в печінці глікогену є пригнічення активності ц-АМФ залежної протеїнкінази і, як наслідок цього, недостатність фосфорилази.

Galtier P., 1975 [26] виявив, що під впливом охратоксину А відбувається зниження вмісту в плазмі крові фібриногену та факторів VII, II, V, X, і вказав на те, що такі зміни лежать в основі розвитку геморагічного синдрому за охратоксикозу. Згідно даних Berndt W. et all, 1984 [13] нефротоксична дія охратоксину може бути пов'язана із збільшенням у нирках внутрішньоклітинного вмісту кальцію.

Слід зазначити, що встановленими на сьогодні інгібуючим впливом охратоксинів на синтез білка та РНК, а також порушенням обміну глікогену,

неможливо пояснити механізм токсичної дії та важке ураження органів-мішеней, зокрема нирок, за охратоксикозу. У зв'язку з цим необхідно розробляти нові наукові підходи до вивчення патогенного впливу охратоксинів та вибіркового ураження ними органів сечовиділення.

Характер клінічних симптомів охратоксикозу залежить від дії токсину і певній дозі, тривалості надходження, виду та віку тварини. У хворих тварин, як правило розвивається полідипсія, поліурія, діарея, зневоднення, зниження маси тіла, тромбоцитопенія, гіпокальціємія [33; 42]. У курей знижується яйценосність або зменшується маса яєць [Elling F., 1975]. У корів одноразове введення охратоксину в дозі 13,3 мг/кг спричиняло припинення секреції молока [33]. Зміни біохімічних показників за гострого охратоксикозу характеризуються збільшенням рівня гемоглобіну, загального білка, креатиніну та азоту сечовини крові. Внаслідок ураження нирок розвивається глюкозурія, протеїнурія, кетонурія [42]. Варто звернути увагу на те, що згідно даних Szczech G., Hood R., 1978 [45] активність ферментів у сечі зростає до появи виражених структурних змін у нирках. Провівши детальніше дослідження, такі клінічні зміни можна використати у якості раннього діагностичного тесту охратоксикозу.

У природніх умовах охратоксикоз найчастіше трапляється у свиней, курей, індиків, качок та великої рогатої худоби [2; 20-21; 32-33]. Слід зазначити, що нефропатії свиней, спричинені охратоксинами, у деяких країнах мають ендемічний характер (у нирках хворих тварин, у таких випадках, виявляють охратоксин А в кількості 2-68 мкг/кг) [20; 33]. Морфологічні зміни в нирках у тварин характеризуються дистрофічними змінами епітелію проксимальних та дистальних звивистих каналців, інтестиціальним фіброзом та гіалінозом ниркових клубочків. Окрім ураження нирок, у свиней і собак, також спостерігається ураження печінки, кишечника, селезінки, лімфоїдної тканини. Зокрема, за впливу масивних доз охратоксину А рееструються катаральні та ерозивні гастроентерити, жирова дистрофія та перипортальні накрози гепатоцитів, множинні некрози в лімфатичних вузлах, тимусі та селезінці [44]. Встановлено, що охратоксин А спричиняє виражену імунодепресивну дію у мишей та курчат. Окрім цього, у курчат, яким згодовували охратоксин А на рівні LD₅₀, спостерігається некроз нефротелію та вісцеральна подагра [39]. У морських свинок за охратоксикозу А, поряд з некротичними змінами нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, також спостерігаються деструктивні зміни у скелетних м'язах [47].

Згідно даних Hayes et al., 1974 [28] охратоксин А володіє вираженими тератогенними властивостями. Внутрішньочеревне введення охратоксину А мишам в дозі 5 мг/кг в інтервалі з 7-12 добу вагітності, спричиняло важкі ураження плодів: екзенцефалію, аномальний розвиток очей, морди, пальців, хвоста тощо. Згідно досліджень Applegren L.-E., Aoga R., 1983 [12] охратоксин А проникає через плацентарний бар'єр уже на 9 день вагітності. У хом'яків, після внутрішньочеревного введення охратоксину А в дозі 20 мг/кг спостерігали пренатальну смертність, гідроцефалію, недорозвиненість щелеп, вади серця [9].

Окрім цього, охратоксин А володіє канцерогенними властивостями. Розвиток гепатом у райдужної форелі, яка отримувала охратоксин А в кількості

20 мкг/кг корму, а також стеркулову кислоту, спостерігав Doster R., 1972 [19]. У шурів, в раціоні яких був охратоксин А, в концентрації 40 мг/кг протягом 45 діб (у 18, з 19 дослідних тварин) розвивались пухлини нирок, а у 8 тварин – рееструвалась гепатоцелюлярна карцинома [9]. Незважаючи на зазначені дані канцерогенний ефект охратоксинів вивчений недостатньо та потребує подальшого ґрунтовного дослідження.

Також наявні дані щодо мутагенної активності охратоксинів. Зокрема, описана індукція хромосомних аберацій в клітинах кісткового мозку мишей, яка була максимальною через 48 год після введення охратоксину А в дозі 50 мг/кг [9; 28]. Проте, вивчення мутагенності за даними теста Єймса, показало відсутність прямого мутагенного впливу охратоксину А [41].

Літературні дані щодо впливу охратоксинів на здоров'я людей у літературі трапляються надзвичайно рідко. Певний поштовх дослідженням у цьому напрямку пов'язаний із з'ясуванням причини розвитку балканської ендемічної нефропатії – важкого хронічного захворювання, що супроводжується розвитком тубуло-інтерстиціальних склеротичних змін нирок та пухлин сечовивідних шляхів. На сьогодні існують такі гіпотези щодо природи цього захворювання: хронічної інтоксикації важкими металами, дисбалансу мікроелементів, первинного амілоїдозу, мікотоксикозу, імунопатологічних уражень нирок, впливу невідомих вірусів, дії арістолохієвої кислоти, яка міститься в кірказанові ломосовидному (*Aristolochia clematitis*), що як бур'ян широко поширений на Балканському півострові [5-7; 9; 12; 17; 27; 29; 34-35]. Досить актуальним є припущення щодо провідної ролі охратоксинів в етіології балканської ендемічної нефропатії. Непрямим підтвердженням цьому є збільшення частоти захворювання людей у роки, з дощовим літом. Окрім цього, у крові 17% людей, які проживають в ендемічних щодо балканської нефропатії районах, виявляють охратоксин А у 63% з них в концентрації 1-2 нг/мл [30].

Досить цікавими є дані Krogh P., 1977, 1983 [33; 35], який звернув увагу на подібність структурних та функціональних змін у свиней, хворих охратоксикозом, з ураженнями органів сечовиділення людей, з балканською ендемічною нефропатією. Проте, за даними більшості вчених, для підтвердження етіологічної ролі охратоксинів у генезі цього захворювання, необхідно провести широкомасштабні комплексні експериментальні дослідження, які дозволять відкинути цілий ряд другорядних факторів та визначити основні чинники, які спричиняють розвиток балканської нефропатії. Таким чином, експериментальне дослідження охратоксикозу тварин може допомогти знайти причину балканської ендемічної нефропатії людей, а в майбутньому ліквідувати це важке, та практично невиліковне захворювання.

Отже, провівши детальний аналіз літературних даних щодо метаболізму, патогенезу та патоморфології охратоксикозу, слід звернути увагу на цілий ряд невивчених аспектів впливу охратоксинів на організм ссавців та птиці. У зв'язку з цим, глибоке та всебічне експериментальне дослідження впливу охратоксинів дозволить визначити основні механізми патогенної дії зазначених мікотоксинів, розробити ефективні методи лікування та профілактики охратоксикозу.

Література

1. Андрійчук А. В. Мікобіота зерна ячменю, біосинтез і біологічна дія охратоксину А: Автореферат дис. кандидата ветеринарних наук: спец. 16.00.03 "Ветеринарна мікробіологія та вірусологія" / Андрійчук А.В. – Одеса, 2008. – 18 с.
2. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Т. 11. – Микотоксины. – ВОЗ, Женева, 1982. – 146 с.
3. Котик А.М., Труфанова О.В., Труфанов О.В. Частота обнаружения Т-2 токсина, НТ-2 токсина, дезоксиниваленона, зеараленона и фумонизинов в различных кормовых субстратах // Птахівництво: Міжвід. темат. наук. зб. III УААН. – Харків, 2006. – Вип. 58. – С.556-562.
4. Коцюмбас Г.І. Морфо-функціональні зміни у головному мозку шурів, порослят і курей за експериментального Т-2 токсикозу та впливу розчинів натрію гіпохлориту: Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук: спец. 16.00.02 "Патологія, онкологія та морфологія тварин" / Коцюмбас Г.І. – Біла Церква, 2008. – 40 с.
5. Клиническая нефрология /под ред. Е.М. Тареева. – т. 2, М., 1983. – 364 с.
6. Маждраков Г., Попов Н. Болезни почек. – София. - 1976. – 856 с.
7. Маринкович Д.; Светисанин С. Популяционно-генетическое исследование балканской эндемической нефропатии в Сербии // Генетика. – 2007. – Т.43, N 8. - С. 1134-1138.
8. Микотоксикозы животных (этиология, диагностика, лечение, профилактика) // Под ред. проф. Иванова А. В. – М: Колос, 2008. – 131 с.
9. Тутельян В.А., Кравченко Л.В. Микотоксины. – М., Медицина, 1985. – 320 с.
10. Щербентовська О. М. Морфофункціональний стан органів імунної системи шурів і курей при застосуванні розчину натрію гіпохлориту на тлі Т-2 токсикозу: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук: спец. 16.00.02-патологія, онкологія і морфологія тварин / Щербентовська О. М. - Біла Церква : БНАУ, 2008. – 23 с.
11. Amézqueta S., González-Peñasa E., Murillo-Arbizub M. et al. Ochratoxin A decontamination: A review // Food Control. – 2009. - Volume 20, Issue 4, April. – P.326-333.
12. Applegren L.-E., Arora R. Distribution of ¹⁴C-labelled ochratoxin a in pregnant mice // Food chem. Toxicol. – 1983. – Vol. 21. – P. 563-568
13. Berndt W., Hayesb A., Baggett J. Effects of fungal toxins on renal slice calcium balance // Toxicology and Applied Pharmacology. – 1984. - 74, Issue 1, 15. - P. 78-85
14. Cabañes F. J., Bragulat M. R. Castellá G. Ochratoxin A Producing Species in the Genus *Penicillium* // Toxins. - 2010. – 2(5). – P. 1111-1120.
15. Cigić I., Prosen H. An Overview of Conventional and Emerging Analytical Methods for the Determination of Mycotoxins // Int J Mol Sci. - 2009. - January; 10(1). – P. 62–115.
16. Chang F., Chu F. The fate of ochratoxin A in rats // Food Cosmet. Toxicol. – 1977. – 15. – P. 199-204.
17. Chernozemski I., Stoyanov I, Petkova-Bocharova T. Geographic correlation between the occurrence of endemic nephropathy and urinary tract tumours in Vratza district, Bulgaria // Int. J. Cancer. – 1977. – 19. P. 1-11.

18. Chu F. Interaction of ochratoxin A with bovine serum albumin // Arch. Biochem. Biophys. – 1971. – 147. – P. 359-366.
19. Doster R., Sinnhuber R., Wales J. Acute intraperitoneal toxicity of ochratoxins A and B in rainbow trout // Food Cosmet. Toxicol. – 1972. – P. 85-92.
20. Elling F., Moller T. Mycotoxis nephropathy in pigs. – Bull. World Health Organ. – 1973. – 49. – P. 411-418.
21. Elling F., Hald B., Jacobsen D. Spontaneous toxic nephropathy in poultry associated with ochratoxin A // Acta path. Microbiol. – 1975 – 83. – P. 739-741.
22. Galtieri P., Alvineria M., Charpentier L. The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens // .. Food and Cosmetics Toxicology. – 1981. – 19. – P. 735 - 738.
23. Galtier P., Alvinerie M. In vitro transformation of ochratoxin A by animal microbial floras // Ann. Rech. vet. – 1976. – 7. - P. 91-98.
24. Galtier P. Conversion of ochratoxin C into ochratoxin A in vivo // Drug Metab Dispos. – 1979. – 11 – P. 429-434
25. Galtier P. Devenir de l'ochratoxine A dans l'organisme animal. Distribution tissulaire et élimination chez le rat. Distribution tissulaire et élimination chez le rat // Ann. Rech. Vet. – 1974. – 5. – P. 311-318.
26. Galtier P. Metabolism et mode d'action d'ochratoxine A // Les Mycotoxines. – 1975. – pp. 68-78.
27. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2007. – 104 (29). – P. 12129–34.
28. Hayes A., Hood R., Lee H. Teratogenic effects of ochratoxin A in mice // Teratology. – 1974. – 9. – P. 93-98.
29. Hrabar A., Suyaga K., Borcic B. Morbidity and mortality from endemic nephropathy in the village of Kaniza // Arh. hig. rada. – 1976. – 27. – P. 137-145.
30. Hult K., Gatenbech S. A spectrophotometric procedure using carboxypeptidase A, for the quantitative measurement of ochratoxin A // J. Assoc. anal. chem. – 1976. – 59. – P. 128-129.
31. Hult K., Teiling A., Gatenbech S. Degradation of ochratoxin A by a ruminant // Appl. environ. microbiol. – 1976. - 32. – P. 443-444.
32. Huff, W. E., J. A. Doerr, and P. B. Hamilton, Decreased glycogen mobilization during ochratoxicosis in broiler chickens // Appl. Environ. microbiol. – 1979. – 37. – P. 122–126.
33. Krogh P., Elling F. Mycotoxis nephropathy // Vet. Sci Commun. – 1977. – 1. – P.51-63.
34. Krogh P., Hald B., Plestina R. Balkan (endemic) nephropathy and foodborne ochratoxin A // Preliminary results of the survey of foodstuffs. – Acta path. Microbiol. Scand. Sect. B. – 1977. – 84. – P. 215-221.
35. Krogh P. Current research in endemic (Balkan) nephropathy. – Nis, 1983. – P. 11-14.
36. Kumagai S., Aibara K. Intestinal absorption and secretion of ochratoxin A in the rat // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1982. – 64. – P. 94-102.