

**Investigation of detoxifying processes in wild animal species**

Literature review

Á. Kurucz<sup>1</sup>  
Cs. Nagy<sup>2</sup>  
A. Kulcsár<sup>1</sup>  
K. Orbán<sup>1</sup>  
Zs. Neogrády<sup>1</sup>  
G. Mátis<sup>1\*</sup>

# Méregtelenítő folyamatok vizsgálata vadon élő állatfajokban

## Irodalmi összefoglaló

**Kurucz Ádám<sup>1</sup>, Nagy Csaba<sup>2</sup>, Kulcsár Anna<sup>1</sup>, Orbán Kata<sup>1</sup>, Neogrády Zsuzsanna<sup>1</sup>, Mátis Gábor<sup>1\*</sup>**

1. Állatorvostudományi Egyetem,  
Élettani és Biokémiai Tanszék,  
Biokémiai Osztály  
H-1078 Budapest, István utca 2.

2. Roth Gyula Erdészeti, Faipari  
Szakképző Iskola és Kollégium  
H-9400 Sopron, Szent György utca 9.

\*E-mail: matis.gabor@univet.hu

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi összefoglalójukban bemutatják, hogy a máj és a bél méregtelenítő folyamataiban kulcsfontosságú citokróm P450 (CYP) enzimek működésének vadászható állatfajainkban történő vizsgálata nagy gyakorlati jelentőségű, különös tekintettel a vaddisznóra és a szarvasfélékre. Irodalmi adatok alapján jelentős különbségek vannak az egyes vadállatfajok CYP-enzimjeinek – a háziállatoknál többnyire nagyobb – aktivitásában. A szerzők kiemelik, hogy a CYP-enzimek aktivitásának meghatározása hozzájárulhat az élőhelyek szennyezettiségének, a vadállomány xenobiotikum-terheltségének feltárásához, aminek a vadhústermelés révén élelmiszer-biztonsági jelentősége is van.

### SUMMARY

In the present literature review it is emphasised that investigations on the drug-metabolizing cytochrome P450 (CYP) enzymes, highly involved in hepatic and intestinal detoxifying processes, are of special importance in wild animal species. Concerning the function of hepatic CYPs, only limited data are available about hunted game species in Central Europe, while absolutely no information can be found with regard on the intestinal drug metabolism. According to literature data, relevant differences were observed in the activity and inducibility of hepatic CYP subfamilies in various species. For instance, in wild ruminants, the activity of most investigated CYPs was higher than in cattle, indicating the increased xenobiotic exposure of wild animals compared to their domestic counterparts. Further investigations in hunted wild animals (such as wild boar; red, roe and fallow deer) would be of high interest, from comparative biochemical approach and for practical implications as well. By assessing the activity and substrate specificity of several CYP subfamilies, new data can be gained on the susceptibility of each species to various toxicants, considering also age and gender-dependent differences. The suggested correlations between CYP activities and the level of environmental pollutants may provide the possibility of applying drug-metabolizing enzymes as ecotoxicological markers of common agricultural or industrial toxicants. Investigating CYP-related drug metabolism in wildlife species can clarify some possible toxicokinetic interactions and might highlight the suspected xenobiotic exposures in the appropriate region, thus having huge importance in the production of safe game meat, being free of toxic residues. To fulfil the above mentioned goals, the authors are currently conducting comparative studies on hepatic and intestinal CYP enzymes in hunted wild species, such as in wild boar.

A szervezetbe kerülő testidegen anyagok (xenobiotikumok) átalakítása, azaz biotranszformációja, majd ürítése számos enzimatis reakció és transzportfolyamat összehangolt működése révén valósul meg. A biotranszformáció során a sok esetben toxikus hatású xenobiotikum méregtelenítésre kerül, de a folyamat ritkábban eredetileg inaktív molekulák aktiválódásával is járhat. A felvételre kerülő testidegen anyagok közé rendkívül sokféle molekula tartozik, így a biotranszformációs folyamatok szubsztrátjai lehetnek különböző környezet-szennyező vegyi anyagok, növényvédőszer, takarmány-összetevők és -adalékok, valamint célzottan, terápiás célból bejuttatott gyógyszerek egyaránt (12). A méregtelenítő tevékenységben kulcsszerepet tölt be a többféle szövetben – elsősorban a májban és a bélnyálkahártyában – működő citokróm P450 (CYP) enzimrendszer, amely előkészíti a xenobiotikumokat a későbbi konjugációs reakciókra (1, 12). A CYP-enzimek kifejeződése és aktivitása elsődlegesen meghatározza a méregtelenítő folyamatok intenzitását; működésüket pedig – könnyen indukálható vagy gátolható enzimek lévén – nagymértékben befolyásolják a szervezetbe jutó xenobiotikumok (1).

**A citokróm P450 enzimrendszer kulcsfontosságú a méregtelenítő folyamatokban**

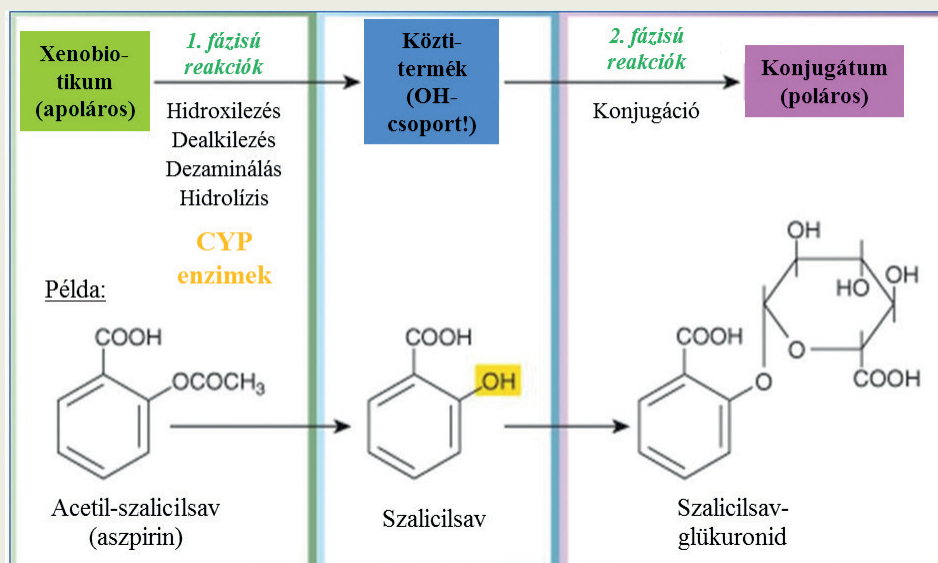
**A vadon élő állatfajokban zajló méregtelenítő folyamatokról viszonylag kevés adat ismert**

A gyógyszerek forgalmában és anyagcseréjében betöltött szerepük miatt, emberben és a humán modellállatként szolgáló egérben és patkányban már jól ismert a legfontosabb CYP-enzimek pontos szerepe és működése. Ismereteink az állatorvosi gyakorlatban célállatként szereplő háziállatfajok esetében is folyamatosan bővülnek, ami állatgyógyászati és élelmiszer-biztonsági szempontból is kiemelkedő jelentőségű (7). Ehhez képest a vadon élő állatfajokban zajló méregtelenítő folyamatokról csak viszonylag kevés adat áll rendelkezésünkre. A vadállatokban működő CYP-enzimek aktivitásának vizsgálata nagyban hozzájárulhat az adott élőhely környezetszennyező anyagoknak való kitettségének, a vadállomány xenobiotikum-terheltségének feltárásához, aminek az ökotoxikológiai vonatkozások mellett az egyre nagyobb teret hódító vadhústermelés révén közvetlen élelmiszerbiztonsági jelentősége is van (7). Irodalmi áttekintésünk célja, hogy összefoglaljuk a legfőbb méregtelenítő folyamatokról a Közép-Európában honos vadon élő állatfajok vonatkozásában rendelkezésre álló információkat, különös tekintettel a vadászható fajokra. A szerzők emellett be kívánják mutatni, hogy miért fontos a vadállatokban kifejeződő CYP-enzimek működésének alaposabb megismerése, és milyen vizsgálati módszerek állnak e célból rendelkezésünkre.

## A MÉREGTELENÍTŐ FOLYAMATOK ÁTTEKINTÉSE, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A CYP-ENZIMRENDSZERRE

A xenobiotikumok méregtelenítése két fő szakaszra bontható, az ún. első és második fázisú reakciókra (1. ábra). Az első fázisú reakciók során az általában erősen apoláros jellegű xenobiotikum-szubsztrát olyan kémiai átalakulás(ok)on megy keresztül, amely(ek) alkalmassá teszi(k) a második fázisú reakciót jelentő konjugációban való részvételre (12). Az első fázisú reakciók – mint előkészítő szerepű folyamatok – leggyakrabban a monooxygenázok közé tartozó CYP-enzimek által katalizált hidroxilezési reakciók (24). Működésük során a legtöbb esetben molekuláris oxigénből származó oxigénatomot építenek be a lipofil szubsztrátba, ezzel hidroxilcsoportot kialakítva, egyidejűleg a másik oxigénatom felhasználásával vizet képeznek (1, 12). Emellett a CYP-enzimek N-dealkilezési és oxidatív dezaminálási reakciókat is végezhetnek, amelyek ugyancsak az első fázisú reakciók közé tartoznak. Lényeges megemlíteni továbbá, hogy a CYP-enzimek mint szteroid-hidroxilázok a méregtelenítő folyamatok mellett kulcsszerepet töltenek be az epesavak és a szteroidhormonok szintézisében is, így széles körű endogén szubsztrátspektrummal is rendelkeznek (1).

**A testidegen anyagok méregtelenítésének első fázisában az általában apoláros anyagok hidroxilezése zajlik**



**1. ÁBRA.** A méregtelenítő folyamatok (xenobiotikum-biotranszformáció) fő lépéseinek vázlata

Az apoláros xenobiotikum az első fázisú reakciókban a citokróm P450 enzimek segítségével jellemzően hidroxileződik, majd a második fázisú reakciók során egy erősen poláros molekulával konjugálódik, és ezt követően általában a vizelettel vagy az epével ürül  
 Forrás: slideplayer.com

**FIGURE 1.** Schematic overview of the main steps of detoxifying processes (xenobiotic biotransformation)

The apolar xenobiotic is mostly getting hydroxylated by the cytochrome P450 enzymes in the „phase I” reactions, then it is being conjugated with a strongly polar molecule during the „phase II” reactions to finally be excreted with urine or bile

Source: slideplayer.com

**A második fázisú reakciók során az előbbihez egy erősen poláros molekula kapcsolódik**

**A CYP-enzimek aktivitása a májban és a bélben a legjelentősebb**

Az első fázisú reakciók révén kialakult, rendszerint hidroxilcsoportot tartalmazó közti-termékhez a második fázisú reakciók során egy erősen poláros molekula (pl. glükuronsav, glutation, kénsav, valamilyen aminosav) kapcsolódik. A konjugáció eredményeként keletkezett poláros vagy amfipatikus jellegű molekula vízben már jól oldódik, így jellemzően a vizelettel vagy az epével ürül (10, 24). A xenobiotikumok lebontásának fő lépéseit vázlatosan az 1. ábra foglalja össze.

A CYP-enzimek az endoplazmatikus retikulumban helyezkedő, a sejtek ún. mikroszóma-frakciójában található hemoproteinek (1). Legnagyobb mennyiségben a májban található meg, de a szájon át felvett xenobiotikumok anyagcseréjében nagy szerepe van a bélnyálkahártya CYP-enzimjeinek is, emellett a vesében és a tüdőben is jelentős aktivitással vannak jelen (1).

A CYP-enzimek szupercsaládján belül 14 családot, azokon belül számos alcsaládot és izoenzimet különítünk el, amelyek szerepe az állatvilágban fajtól függetlenül rendkívül hasonló, de kifejeződésük és aktivitásuk mértékében jelentős faji eltérések figyelhetők meg (7, 18). A CYP1-család a legtöbb állatfajban elsősorban májon kívüli szövetekben, így a tüdőben és a vékonybél felső szakaszában fordul elő, de a májban is jelentős az aktivitása (6, 27). A CYP2-család viszont elsődlegesen a májban fejeződik ki, és különösen sok, változatos szerepű alcsaládot és izoenzimet foglal magában. A gyógyszerek lebontása szempontjából a CYP2 mellett a CYP3-család játssza a legfontosabb szerepet, és tagjai a májsejtekben, valamint a bélhámsejtekben is nagy aktivitással működnek (6).

**A szájon át felvett idegen anyagok lebontását a bélhámsejtek CYP-enzimrendszere kezdi meg**

Az összesített CYP-enzimaktivitást tekintve kétségtelen, hogy a máj rendelkezik a legnagyobb méregtelenítő kapacitással, ugyanakkor a szájon át felvett xenobiotikumok biotranszformációja már a vékonybél hámsejtjeiben megkezdődik (8, 22, 32). Az elsősorban a proximális vékonybélszakaszokban, főleg a duodenum területén a kefeszegély hámsejtjeiben megtalálható, jelentős aktivitású bélbeli CYP-enzimek – egy elsődleges anyagcseregátat alkotva – nagy arányban alakítják át a felszívódott toxinokat, gyógyszereket (12). A bélhámsejtekben és a májban található CYP-enzimek működésbeli egységet alkotnak, egymás szerepét kiegészítik, és együttesen végzik a méregtelenítő folyamatok döntő hányadát (14, 28).

## A CYP-ENZIMEK VIZSGÁLATÁNAK LEHETŐSÉGEI VADON ÉLŐ ÁLLATFAJOKBAN

Az egyes CYP-enzimek mennyiségét és aktivitását számos tényező befolyásolhatja, így az állat faja, életkora, ivara, a felvett takarmány összetétele és esetleges szennyezettsége, valamint sokféle környezeti tényező és környezetszennyező ágens (7). Mindezek miatt a vadon élő állatfajok méregtelenítő folyamatainak vizsgálatához elengedhetetlen egyes befolyásoló faktorok egységesítése (pl. azonos élőhelyről származó, azonos vadászterületen elejtett állatok vizsgálatba vonása), valamint a fennmaradó változó tényezők (pl. ivar és korcsoport) hatásának elkülönített elemzése.

### MINTAVÉTELEZÉS

A különböző szövetekben működő CYP-enzimek vizsgálatának alapfeltétele a megfelelően kivitelezett mintavétel. Vadon élő állatfajok esetében a gyors mintavételt nehezíthetik a terepi körülmények, de az enzimaktivitás megőrzése érdekében itt is törekedni kell arra, hogy az állat elejtésétől számított minél rövidebb időn belül sor kerüljön a szövetminták vételére és fagyasztására. Az állat zsigerezését követően (2.A. ábra) a májból – az összehasonlíthatóság érdekében mindig azonos lebenyből, ugyanazon helyről (kutatócsoportunk munkája során a *lobus caudatus processus caudatus*-ából) – kb. 0,2–0,3 g tömegű szövetdarabokat vágunk ki (2.B. ábra), ebből a mennyiségből már többféle vizsgálat is elvégezhető. A bélbeli CYP-enzimek esetében az adott bélszakaszból egy kb. 10–15 cm hosszúságú részt kimetszünk, a béltartalmat kíméletes nyomással eltávolítjuk, a bélszakaszt a mesenterialis oldalon hosszanti metszéssel felnyitjuk, majd a nyálkahártya felületét fiziológias sóoldatban történő óvatos mosással megtisztítjuk (2.C. ábra). Ezt követően a nyálkahártyát pl. egy tárgylemez segítségével óvatosan leválasztjuk a mélyebb szövetrétegekről (13) (2.D. ábra). A szövetmintákat szárazjégbe vagy folyékony nitrogénbe helyezve azonnal gyorsfagyasztjuk (ún. shock-freezing). A fagyasztott minták szárazjégben könnyen szállíthatók, ill. ideiglenesen tárolhatók, a későbbi feldolgozásig pedig –80 °C-on helyezzük el azokat a proteolitikus aktivitás gátlása és így az enzimaktivitás teljes megőrzése érdekében (13, 19, 20).

### A SEJTORGANELLUMOK ELVÁLASZTÁSA

Az ultramélyhűtőben tárolt szövetminták felengedését követően kerül sor a CYP-enzimeket tartalmazó mikroszóma-frakció többlépcsős differenciáló centrifugálással történő izolálására (19, 20). Ennek érdekében a szövetmintát megfelelő pufferoldatban homogenizáljuk, és a sejtmagok, ill. mitokondriumok kiülepitését (10 000 ×g, 25 perc) követően az így nyert, ún. posztmitokondriális felülúszóval dolgozunk tovább. A legtöbb enzimaktivitás-vizsgálat már ebből a frakcióból is kitűnően elvégezhető, de egyes módszerek – főleg a régebbi típusú, hagyományos kolorimetriás enzimkinetikai tesztek – esetében javasolt a mikroszóma-frakció preparálása ultracentrifugálás (100 000 ×g, 75 perc) segítségével (19). A sejtalkotók szétválasztását követően a vizsgálati célra nyert frakciót (posztmitokondriális felülúszó vagy mikroszóma) ultrahangos szonikátorral homogenizáljuk, majd további vizsgálatokig –80 °C-on tároljuk.

**A szerzők elejtett vaddisznók májának és belének CYP-enzimaktivitását vizsgálták**

**A CYP-enzimeket tartalmazó mikroszóma-frakciót többlépcsős differenciáló centrifugálással különítették el**





**2. ÁBRA.** Vaddisznóból történő mintavételezés főbb lépései a citokróm P450 (CYP) enzimek vizsgálata céljából

**A.** Az elejtett süldő zsigereinek eltávolítását követően **B.** szövetminta vétele a máj *processus caudatus*-ából, majd **C.** a proximális jejunum felnyitását követően a bélszakasz mosása fiziológiai sóoldatban és **D.** a nyálkahártya eltávolítása a mélyebb szövetrétegekről tárgylemez segítségével.

NAGY CSABA felvételei

**FIGURE 2.** Main steps of tissue sampling from a wild boar in order to investigate cytochrome P450 (CYP) enzymes

**A.** Following the evisceration of a sow, **B.** tissue samples are taken from the caudate lobe of the liver, **C.** an excised and longitudinally opened section of the proximal jejunum is flushed in physiological saline solution, and thereafter **D.** the intestinal mucosa is gently scraped with a microscope slide.

Photos taken by CSABA NAGY

### A CYP-ENZIMEK MENNYISÉGÉNEK ÉS AKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Az egyes CYP-enzimek vizsgálatának legfőbb lehetőségei [1] az adott enzimek fehérje mennyiségének (kifejeződésének, expressziójának) meghatározása (ill. ehhez kapcsolódóan az adott CYP-gén kifejeződésének vizsgálata), valamint [2] egy alcsalád/izoenzim aktivitásának mérése specifikusan az adott alcsalád/izoenzim segítségével metabolizálódó szubsztrát felhasználásával (16).

[1] A fehérjekifejeződés mérése elsődlegesen szemikvantitatív Western blot (immunoblot) technikával történik. Vadon élő állatfajok esetében nehézséget jelenthet, hogy a kereskedelmi forgalomban kapható ellenanyagokat általában humán, ill. rágcsáló eredetű fehérjék felismerésére fejlesztették ki, de a különböző taxonokban előforduló CYP-enzimek viszonylag nagyfokú genetikai homológiája és hasonló aminosav-szekvenciája miatt a legtöbb poliklonális heterológ ellenanyag kitűnően használható a vadállatfajok nagy részében (16). A Western blot vizsgálatokat jól kiegészítheti a génextpressziót transzkripciós

**A CYP-fehérjék  
kifejeződése  
szemikvantitatív  
Western blot technika-  
val és qRT-PCR-rel  
vizsgálható**

**Még pontosabb információt nyújt az enzimek aktivitásának mérése**

szinten tükröző kvantitatív, reverz transzkripciót követő PCR-módszer (qRT-PCR) alkalmazása (4).

[2] A gén-, ill. fehérjeexpressziós vizsgálatokhoz képest még relevánsabb információt nyújt a CYP-enzimek aktivitásának mérése. Az egyes CYP-enzimek aktivitását úgy határozhatjuk meg, hogy a mikroszóma vagy posztmitokondriális felülúszó frakcióhoz a vizsgálandó alcsaládon/izoenzimen metabolizálódó, a felhasznált specifikus „indikátor” reakcióban részt vevő szubsztrátot adunk. E molekula átalakítása révén színes vagy valamilyen más kimutatható (fluoreszcens, lumineszcens) jelet adó, esetleg kromatográfiásan mérhető termék keletkezik, amelynek mennyiségét mérve az enzim specifikus aktivitása meghatározható.

**TÁBLÁZAT.** Az egyes CYP-alcsaládok fajspecifikus sajátosságai vadon élő állatfajokban

**TABLE.** Species-specific characteristics of certain CYP subfamilies in wild animals

Vizsgált enzim	Indikátor reakció	Állatfaj	Leírt jellegzetességek	Szakirodalmi forrás
CYP1A	Etoxirezorufin-O-dealkiláz (EROD), metoxirezorufin-O-dealkiláz (MROD)	Őz, dámszarvas Muflon	Aktivitása e fajokban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül; kis mértékben indukálható ivermektinnel Jól indukálható ivermektinnel	MACHALA és mtsai, 2003 (16), SKÁLOVÁ és mtsai, 2001 (25)
CYP1A	EROD, MROD	Szikaszarvas	Aktivitása e fajban jelentősen kisebb, mint szarvasmarhában, de az induktív EROD > konstitutív MROD	DARWISH és mtsai, 2010 (5)
CYP2B	7-pentoxirezorufin-O-dealkiláz	Dámszarvas	Aktivitása e fajban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül	MACHALA és mtsai, 2003 (16)
CYP2C	Tolbutamid-metil-hidroxiláz	Muflon	Aktivitása e fajban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül	MACHALA és mtsai, 2003 (16)
CYP2C	Albendazol-szulfoxid → albendazol-szulfon	Muflon Gímszarvas, dámszarvas, őz	Nagyobb aktivitás, mint juhban Kisebb aktivitás, mint szarvasmarhában	VELÍK és mtsai, 2005 (29)
CYP2D	Bufuralol-1'-hidroxiláz	Muflon	Aktivitása e fajban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül	MACHALA és mtsai, 2003 (16)
CYP2D	Propranolol-4/5-hidroxiláz, imipramin-2-hidroxiláz	Nyérc	Kisebb aktivitású, mint ezüstrókában és kutyában	ISHIZUKA és mtsai, 2006 (9)
CYP2E	Klórzoazon-6-hidroxiláz	Muflon	Aktivitása e fajban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül	MACHALA és mtsai, 2003 (16)
CYP3A	Tesztoszteron-6β-hidroxiláz	Dámszarvas, muflon	Aktivitása e fajban a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül; nem indukálható ivermektinnel	MACHALA és mtsai, 2003 (16), SKÁLOVÁ és mtsai, 2001 (25)
CYP3A és flavinmonooxygenázok	Albendazol-szulfoxidáció	Gímszarvas, dámszarvas, őz	Kisebb aktivitású, mint vaddisznóban vagy szarvasmarhában	VELÍK és mtsai, 2005 (29)
CYP4A	Laurilsav-12-hidroxiláz	Őz, muflon	Aktivitása a legnagyobb a vizsgált vadon élő kérődzők közül	MACHALA és mtsai, 2003 (16)

## A CYP-ENZIMEK KIFEJEZŐDÉSE ÉS AKTIVITÁSA VADON ÉLŐ ÁLLATFAJOKBAN

A vadon élő állatok, különösen a hazánkban is honos vadászható fajok májában működő CYP-enzimek aktivitásáról viszonylag kevés szakirodalmi forrás áll rendelkezésünkre. A témakörben fellelhető – és javarészt vadon élő kérődzőkre vonatkozó – információkat kívánjuk az alábbiakban összegezni; az egyes CYP-alcsaládok legfontosabb fajspecifikus jellegzetességeit a *Táblázat* tartalmazza. Fontos megemlíteni, hogy mivel az állatok ivara nagymértékben befolyásolhatja a biotranszformációs enzimrendszer aktivitását, így a következőkben összefoglalásra kerülő adatok minden esetben ivaros hím állatokra vonatkoznak.

**Vadon élő kérődzőkben a legtöbb CYP-alcsalád esetében szarvasmarhához képest nagyobb enzimaktivitás figyelhető meg**

Közép-Európában honos vadon élő kérődzőkkel kapcsolatban a cseh MACHALA és mtsai végeztek kutatásokat, összehasonlítva számos májbeli CYP-alcsalád aktivitását hímivarú gímszarvasban (*Cervus elaphus*), dámszarvasban (*Dama dama*), őzben (*Capreolus capreolus*) és muflonban (*Ovis musimon*). A legtöbb vizsgált CYP-alcsalád esetében szarvasmarhához képest szignifikánsan nagyobb enzimaktivitásokat tapasztaltak mindegyik vizsgált fajban, ami a xenobiotikumok és szteroidok jelentősen gyorsabb anyagcseréjére utal vadon élő kérődzőkben. A xenobiotikum-biotranszformációban legfontosabb szerepet betöltő CYP2C-, CYP2D- és CYP2E-alcsaládok aktivitása muflonban volt a legnagyobb, ami e faj kiemelkedően jó méregtelenítő aktivitását mutatja; a CYP2B-aktivitás ugyanakkor dámszarvasban volt a többi fajnál jelentősebb. A CYP1A-alcsalád aktivitása különösen nagyknak mutatkozott dámszarvasban és őzben, viszont igen kicsinek muflonban, ami az első két faj esetében az ezen enzimek működése révén aktiválódó promutagénekre való fokozott érzékenységre utal (16).

A CYP-enzimek endogén szteroid szubsztrátjaként vizsgált tesztoszteron oxidatív anyagcseréje hasonló intenzitású volt mindegyik vizsgált fajban, mint juhban (11), ugyanakkor sokkal intenzívebb, mint szarvasmarhában (15). Gímszarvas, dámszarvas és muflon esetében a tesztoszteron nagyrészt androszten-3,17-dionná és 6 $\beta$ -hidroxil-tesztoszteronná, míg őzben ettől eltérő módon főleg 2 $\beta$ -tesztoszteronná alakult, utalva a különböző anyagcsere-irányokért felelős CYP-alcsaládok fajspecifikusan eltérő aktivitására. A CYP3A-alcsalád aktivitását mutató tesztoszteron-6 $\beta$ -hidroxilezés intenzitása dámszarvasban és muflonban volt a legnagyobb. A zsírsavanyagcserében részt vevő, a telített zsírsavak  $\omega$ -hidroxilezéséért felelős CYP4A-alcsalád laurilsav-12-hidroxiláz-aktivitása különösen őzben és muflonban volt jelentős, ami intenzív zsírsavforgalmat feltételez ezekben a fajokban (16).

Japán kutatók megállapították, hogy a máj CYP1A-alcsaládjának etoxirezorufin-O-dealkiláz- (EROD-) és metoxirezorufin-O-dealkiláz- (MROD-) aktivitása szikaszarvasban (*Cervus hortulorum yesoensis*) szignifikánsan kisebb, mint szarvasmarhában. A szikaszarvas könnyen indukálható EROD-aktivitása azonban jelentősen nagyobb volt, mint a nagyrészt konstitutív MROD intenzitása, míg szarvasmarhában a kétféle (induktív és konstitutív) katalitikus aktivitás hasonló volt. Ez a vadon élő szikaszarvas esetében környezeti eredetű szennyező anyagok vagy takarmány eredetű induktorok, pl. karotinoidok vagy flavonoidok jelenlétére utal (5).

A máj biotranszformációs aktivitását a féregellenes szerként elterjedten alkalmazott albendazol oxidatív anyagcseréjének nyomon követésével is vizsgálták, a gímszarvas, dámszarvas, őz és muflon mellett vaddisznóban (*Sus scrofa*), valamint összehasonlító célból szarvasmarhában, juhban és házi sertésben (29). A szájon át adott albendazol a májba jutva a CYP3A és flavin-monooxigenázok (21) hatására rövid idő alatt terápiás szempontból aktív albendazol-szulfoxidá alakul (17), majd a CYP-rendszer (elsősorban a CYP2C-alcsalád) segítségével egy viszonylag lassabb reakcióban inaktív albendazol-szulfonná oxidálódik. Megállapították, hogy az aktiváló hatású albendazol-szulfoxidáció szarvasfélékben jóval kisebb intenzitású, mint a többi vizsgált fajban, így a vadon élő állatok közül

**Szarvasmarhában az albendazol aktiváló és az inaktiváló reakció is gyorsabb**

**Az egyes CYP-enzimek alapaktivitása mellett indukálhatóságuk is jelentős faji eltéréseket mutat**

**A májbeli CYP-enzimek aktivitása és így a máj biotranszformációs képessége jelentős eltéréseket mutat a vadon élő állatfajok között**

**A szerzők a vaddisznó és a házi sertés máj- és bélbeli méregtelenítő folyamatait vizsgálják**

vaddisznóban (29). A gímszarvas, a dámszarvas és az őz mája azonban egymáshoz hasonló aktivitással végzi az albendazol albendazol-szulfoxidá alakítását (29). A vadon élő és házasított fajok összehasonlítása azt mutatja, hogy szarvasmarhában jelentősen intenzívebben zajlik mind az aktiváló albendazol-szulfoxidáció, mind az inaktiváló albendazol-szulfonálás folyamata a vadon élő szarvasfélékhez képest. Ezzel részben ellentétes irányú eltérést tapasztaltak muflon esetében, amelynek mája nagyobb albendazol-szulfonáló aktivitással bír, mint a házasított juhé, a szulfoxidáció mértékében ugyanakkor nincs eltérés a két faj között. A házi sertés és a vaddisznó között nem találtak szignifikáns eltérést az albendazol farmakokinetikájában, ami a molekula biotranszformációjában részt vevő májenzimek hasonló aktivitására utal (29).

Ezüstrókában (*Vulpes vulpes*), nyércben (*Mustela vison*) és kutyában végzett összehasonlító kutatások során megállapították, hogy a CYP2D-alcsalád xenobiotikum-biotranszformáló aktivitása lényegesen alacsonyabb nyércben, mint a másik két vizsgált állatfajban (9).

Az egyes CYP-enzimek alapaktivitása mellett indukálhatóságuk is jelentős faji eltéréseket mutat, így pl. az ivermektin nagymértékben serkentette a CYP1A- és CYP3A-enzimek aktivitását muflonban, ugyanakkor dámszarvasban csak kismértékű növekedést tapasztaltak azonos kezelést követően a CYP1A aktivitásában, míg a CYP3A-alcsalád működése nem változott ivermektin hatására (25). Skálová és mtsai a nagyrészt oxidatív reakciókat katalizáló CYP-rendszer tagjain kívül a máj méregtelenítő tevékenységében részt vevő egyes reduktázok aktivitását is vizsgálták (26). Izolált májsejteken végzett kísérletek során megállapították, hogy a nemszteroid gyulladáscsökkentő flobufen redukcióval történő biotranszformációja hasonló intenzitással zajlik vaddisznóban, mint házi sertésben (26).

A rendelkezésre álló irodalmi adatokat összefoglalva megállapítható, hogy az egyes májbeli CYP-enzimek aktivitása és így a máj biotranszformációs képessége jelentős eltéréseket mutat a vadon élő állatfajok, így a különböző vadászható kártevők között is. A legtöbb esetben a vadon élő állatok májbeli méregtelenítő tevékenysége jelentősen intenzívebbnek bizonyult, mint a házasított fajoké (16), ami valószínűleg a xenobiotikumoknak, környezeti eredetű szennyező anyagoknak való fokozottabb kitettséggel magyarázható. Egyes esetekben, így pl. az albendazol metabolizmusa tekintetében ezzel ellentétes különbségeket írtak le; a szarvasmarha vadon élő szarvasféléknél gyorsabb albendazol-szulfoxidációja (29) összefüggésben lehet a gyógyszer e célállatfajban történő rendszeres alkalmazásával. A vadon élő kártevők CYP-enzimjeinek kor- és ivarfüggésével, befolyásolhatóságukkal, valamint az intenzívebb xenobiotikum-biotranszformáció és szteroid-anyagcsere toxikológiai, ill. metabolikus-endokrin vonatkozásaival kapcsolatban azonban további vizsgálatok szükségesek. A kártevőkkel szemben a vaddisznók májbeli biotranszformációs tevékenységéről csak nagyon kevés adat áll rendelkezésünkre, ebben a témában munkacsoportunk jelenleg intenzív kutatásokat folytat.

A bél méregtelenítő tevékenységével, a bélbeli CYP-enzimek aktivitásával kapcsolatban meglévő ismereteink nagyrészt emberre és humán kísérleti modellként szolgáló rágcsálókra vonatkoznak (22, 28, 32). Munkacsoportunk vizsgálta elsőként az állatorvosi gyakorlatban célállatként szereplő háziállatfajok közül brojlercsirkében a duodenum nyálkahártyájában kifejeződő egyes CYP-alcsaládok aktivitását, ill. azok takarmányozással történő befolyásolhatóságát (13). A vadon élő állatfajok bélcsatornájának biotranszformációs aktivitására vonatkozóan egyelőre nem áll rendelkezésünkre szakirodalmi adat. E hiány pótlására kutatócsoportunk jelenleg vizsgálatokat folytat egyes vadon élő és házasított állatfajok – elsőként a vaddisznó és a házi sertés – máj- és bélbeli méregtelenítő folyamatainak összehasonlítása



céljából, kitérve az egyes bélszakaszok és CYP-alcsaládok metabolikus aktivitásában mutatkozó esetleges különbségekre, valamint az ivar és az életkor befolyásoló hatására. A vaddisznók májbeli és bélbeli xenobiotikum-biotranszformációjának vizsgálata azért is különösen fontos, mert a vaddisznók mindenevőként, életmódjuknak köszönhetően különösen könnyen juthatnak hozzá a táplálékkal felvehető különféle mérgeanyagokhoz, az elejtett állatok húsa pedig értékesítésre kerül, ami maradékanyagok esetleges jelenléte esetén ételmszer-biztonsági kockázatot hordozhat magában.

## A MÉREGTELENÍTŐ FOLYAMATOK VIZSGÁLATÁNAK JELENTŐSÉGE VADON ÉLŐ ÁLLATFAJOKBAN

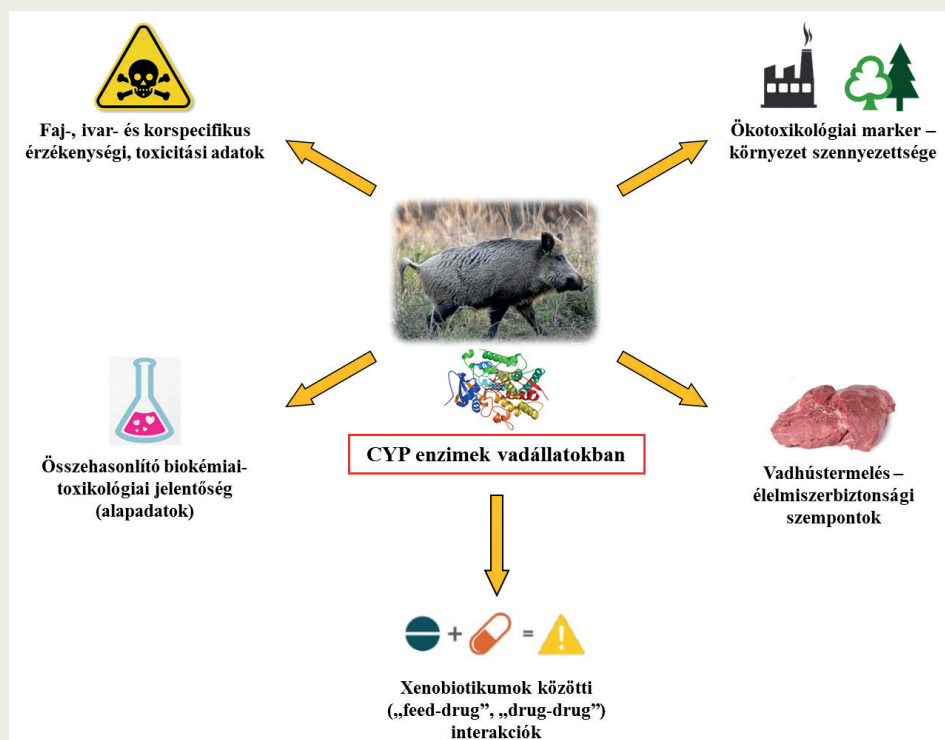
A vadállatokban még kevésbé ismert máj- és bélbeli biotranszformációs tevékenység vizsgálata a téma alap kutatási és összehasonlító biokémiai jelentősége mellett gyakorlati szempontból is nagy érdeklődésre tarthat számot. A hazánkban is honos, vadászható és a vadhústermelésben is jelentős szerepet betöltő vadállatfajok – nagyvadfajaink közül a gímszarvas, a dámszarvas, az őz és a vaddisznó, valamint egyes apróvadfajok – méregtelenítő enzimrendszerének tanulmányozása ökotoxikológiai és ételmszer-biztonsági szempontból is különös fontosságú. Vadállatfajaink biotranszformációs folyamatainak és az azokban részt vevő CYP-enzimek vizsgálatának legfontosabb gyakorlati vonatkozásait a 3. ábra foglalja össze.

Első lépésként az egyes vadon élő állatfajok különböző fontosabb CYP-enzimjeinek aktivitását, ill. mennyiségét (gén-, ill. fehérjeexpressziójának mértékét) szükséges meghatározni, vizsgálva az ivar és az életkor hatását is. A méregtelenítő folyamatok összehasonlítása vad- és házasított állatokban (pl. vaddisznó és házi sertés; gímszarvas, dámszarvas, őz és szarvasmarha; muflon és juh) ugyancsak értékes alapadatokat nyújthat, egyben utalva az eltérő életmód, a környezeti tényezők és a táplálkozási, takarmányozási viszonyok anyagcserét érintő következményeire.

**A vadállatok méregtelenítő enzimrendszerének tanulmányozása ökotoxikológiai és ételmszer-biztonsági szempontból is fontos**

**3. ÁBRA.** A vadon élő állatfajok méregtelenítő folyamatainak és az azokban részt vevő citokróm P450 (CYP) enzimek vizsgálatának legfontosabb gyakorlati vonatkozásai: A felhasznált illusztrációk forrásai: scottlab.info, canva.com, sportnottinghamshire.co.uk, 21food.com, mysafetysign.com, slideshare.net

**FIGURE 3.** Main practical implications of investigations on detoxifying processes and the involved cytochrome P450 (CYP) enzymes in wild animal species  
Sources of illustrations used: scottlab.info, canva.com, sportnottinghamshire.co.uk, 21food.com, mysafetysign.com, slideshare.net



Az egyes alcsaládok, izoenzimek fajspecifikus szubsztrátprofiljának feltárása után indukálhatóságukat és gátolhatóságukat érdemes tanulmányozni, azaz megvizsgálni, mely xenobiotikum milyen mértékben serkenti vagy gátolja az egyes enzimek működését (25). Mindez az adott vadállatfaj különböző, ipari vagy mezőgazdasági eredetű környezeti szennyező anyagokkal (pl. növényvédelemben alkalmazott gombaölő és rovarellenes szerekkel), gyógyszerekkel, rákkeltő hatású anyagokkal szembeni érzékenységéről, az adott molekula fajspecifikus toxicitásáról nyújt információt (2). A nagyobb és jól indukálható enzimaktivitás az adott toxikus anyag gyorsabb biotranszformációját, így a legtöbb esetben gyors méregtelenítést és ürítést vonja maga után, míg a kevésbé aktív, esetlegesen gátolt enzimek a molekula lassabb metabolizmusát és maradékanyagok felhalmozódását okozhatják. Egyes xenobiotikumok különböző fajokban zajló anyagcseréjét vizsgálva nagy gyakorlati jelentőségű összehasonlító toxiko-, ill. farmakokinetikai ismereteket nyerhetünk, amelyek természetesen meghatározzák az adott anyag által kiváltott toxikus vagy terápiás hatásokat.

Az enzimaktivitási teszteket érdemes kiegészíteni a szervezetben (főleg a májban) potenciálisan raktározódó méreganyagokra vonatkozó toxikológiai vizsgálatokkal, így pl. a számos országban, így hazánkban is betiltott, de a környezetben még mindig perzisztáló poliklórozott bifenilek (PCB-k), valamint egyes peszticidek (elsősorban gomba- és rovarölő szerek) és metabolitjaik szöveti koncentrációinak meghatározásával (16). Így az esetlegesen a toxin által kiváltott enzimindukció figyelembe vehető, ill. a szennyezettség és a CYP-enzimaktivitás összefüggése is vizsgálható.

**Az egyes CYP-enzimek aktivitásának fokozódása közvetetten jelzi az általa lebontott méreganyagnak való kitettséget**

A környezetszennyező ágenseknek való fokozott kitettség és felhalmozódás miatt tengeri állatokban már számos kísérletet végeztek a CYP-enzimek toxikológiai indikátorként történő alkalmazásával kapcsolatban. Számos tengeri hal- és madárfajban (pl. kormoránban és ezüstsirályban) kimutatták, hogy a PCB-k közé tartozó 3,3',4,4'-tetraklór-bifenil (TCB) a hepatikus CYP1A-alcsaládon metabolizálódva reaktív oxigénvegyületek termelését és ezáltal oxidatív stresszt vált ki, valamint hozzájárul a CYP1A-alcsalád inaktiválásához és a TCB további oxidációjának következményes csökkenéséhez (23). A TCB-oxidáció és a CYP1A-alcsalád inaktiválódása közötti negatív korreláció révén a CYP1A-aktivitás mérése kitűnően alkalmas az állatok TCB kitettségének meghatározására (23). Norvégiai vizsgálatok során leírták, hogy gyilkos bálnában (*Orcinus orca*) más tengeri fajokhoz képest különösen intenzív a különféle PCB-k méregtelenítése (31). E folyamatokban a nagy aktivitású CYP 2B/3A-alcsaládok játsszák a fő szerepet (3), így vizsgálatuk jó lehetőséget nyújthat a PCB-felvétel nyomon követésére. Egyes PCB-k felvétele és a lebontásukban kulcsszerepű CYP-enzimek aktivitása jó összefüggést mutatott gyűrűsfókában (*Phoca hispida*) is, e fajban a CYP1A- és CYP3A-alcsaládok indikátorszerpét igazolták (30).

A tengeri állatokban leírtakhoz hasonlóan a hazánkban honos vadon élő állatfajok esetében is valószínűsíthetőek összefüggések egyes CYP-alcsaládok aktivitása és a toxikus anyagok felvétele között. Csehországi kutatásokban a már betiltott PCB-k, valamint az 1,1-bisz(4-klorofenil)-2,2,2-triklóretán (DDT) és anyagcseretermékeinek májban mért koncentrációja és egyes CYP-alcsaládok aktivitása közötti összefüggéseket vizsgálták vadon élő kérődzőkben (16). A vadászható fajainkban nagyobb jelentőségű, ma is aktívan alkalmazott növényvédőszerrel (pl. szerves foszforsav-észterek, piretroidok, glifozát, csávázószerrel) kapcsolatban azonban még egyáltalán nem állnak rendelkezésünkre ilyen jellegű toxikológiai adatok. Ennek vizsgálatát célzó hiánypótló kutatások a nálunk honos vadállatfajokban is igen nagy jelentőségűek, hiszen a CYP-aktivitások az állatok xenobiotikum-terheltségének „ujjlenyomata-

ként”, ökotoxikológiai markereként utalhatnak az adott tájegység növényvédőszer és egyéb toxikus kitettségeinek mértékére. Emiatt az egyes élőhelyeken, távolabbi vadászterületeken elejtett állatok enzimaktivitási értékeinek összevetése rendkívül hasznos információkat jelenthet.

A CYP-enzimek működésének és befolyásolhatóságának ismerete a zártkerti vadgazdálkodás során esetlegesen alkalmazott gyógyszerek és takarmány-adalékok lehetséges kölcsönhatása szempontjából is nagy fontosságú. A CYP-enzimrendszer valamely tagján metabolizálódó, serkentő vagy gátló hatású xenobiotikumok közötti, ún. feed-drug (takarmány-gyógyszer) vagy drug-drug (gyógyszer-gyógyszer) kölcsönhatások befolyásolhatják az adott molekulák kinetikáját, így maradékanyagok felhalmozódásához vagy a terápiás hatékonyság csökkenéséhez vezethetnek, ráadásul ezek miatt az egyidejűleg felvett mérgeanyagokra adott válasz is nagymértékben eltérhet a megszokottól (4).

Napjainkban – öröndetes módon – egyre nő a kereslet a minőségi vadhús (vaddisznó, gímszarvas, őz) iránt, amely részben szabad területen, részben vadaskertekben elejtett vadból származik. A jó minőségű és élelmiszerbiztonsági szempontból is kifogástalan vadhús előállítás szempontjából különösen fontos, hogy kizárólag az egészségre ártalmatlan toxikus szennyezőktől és maradékanyagoktól mentes hús kerüljön forgalomba. A környezeti eredetű xenobiotikumoknak különösen kitett vadállatok esetében a mérgeztető CYP-enzimek aktivitásának, valamint az enzimaktivitás és a xenobiotikum-kitettség összefüggéseinek ismerete nagyban hozzájárulhat az élelmiszerbiztonsági szempontok maradéktalan érvényesüléséhez, az egészséges és biztonságos vadhús termeléséhez is.

A tudatos vadgazdálkodás segítségével lehetséges az állományok természetes egyensúlyának fenntartása, a természetben élő vadállomány észszerű szabályozása és hasznosítása, szem előtt tartva az állat- és természetvédelmi szempontokat. A szerzők meggyőződése, hogy vadászható állatfajaink egyes életfolyamatainak – így a máj és a bél biotranszformációs tevékenységének – molekuláris szintű vizsgálata az értékes alapkutatási eredményeken túlmutatva hozzájárulhat a vadászati tevékenység ökológiai, ökotoxikológiai vonatkozásainak jobb megismeréséhez és ezáltal a gondos vadgazdálkodás jelentőségének mind szélesebb körű megértéséhez is.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki a sopronkövesdi Széchenyi István Vadász-társaságnak és a sárvári Vadkert Vadász-társaságnak a jelen közleményben bemutatott mintavételek lehetővé tételéért. Külön hálás köszönet illeti LAKATOS FERENC professzort, a Soproni Egyetem Erdőmérnöki Kar Erdővédelem Tanszékének vezetőjét a minták tárolásban nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért. A szerzők köszönettel tartoznak továbbá HIRSCHLER VIKTORNAK, NÉMETH KRISZTIÁNNAK, FAZEKAS PÉTERNEK és FAZEKAS ÁDÁMNAK a mintavételekben való aktív részvételéért, HORVÁTH LÚCIÁNAK és KOVÁCS EMMÁNAK munkánk odaadó támogatásáért, valamint MÁTIS FERENCNEK az ábrák gondos szerkesztéséért. A kutatómunka az EFOP-3.6.3.-VEKOP-16-2017-00005. sz. pályázat és az Emberi Erőforrások Minisztériuma Intézményi Kiválósági pályázatának támogatásával valósult meg.

**A CYP-enzimekkel kapcsolatos vizsgálatoknak élelmiszer-biztonsági szempontjai is vannak**

## IRODALOM

1. ANZENBACHER, P. – ANZENBACHEROVÁ, E.: Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2001. 58. 737–747.
2. BOOBIS, A. R. – SESARDIC, D. et al.: Species variation in the response of the cytochrome P-450-dependent monooxygenase system to inducers and inhibitors. *Xenobiotica*, 1990. 20. 1139–1161.
3. BOON, J. P. – VAN ARNHEM, E. et al.: The toxicokinetics of PCBs in marine mammals with special reference to possible interactions of individual congeners with the cytochrome P450-dependent monooxygenase system: an overview. In: WALKER, C. H. – LIVINGSTONE, D. R. (ed.): Persistent pollutants in marine ecosystems. Pergamon Press, Oxford. 1992. 119–161.
4. CSIKÓ, GY. – NAGY, G. – MÁTIS, G. – NEOGRÁDY, ZS. – KULCSÁR, A. – JERZSELE, Á. – SZEKÉR, K. – GÁLFI, P.: Effects of dietary sodium butyrate on hepatic biotransformation and pharmacokinetics of erythromycin in chickens. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2014. 37. 406–412.
5. DARWISH, D. S. – IKENAKA, I. et al.: Cytochrome P450 1A-dependent activities in deer, cattle and horses. *J. Vet. Med. Sci.*, 2010. 72. 561–566.
6. DOHERTY, M. M. – PANG, K. S.: First-pass effect: significance of the intestine for absorption and metabolism. *Drug Chem. Toxicol.*, 1997. 20. 329–344.
7. FINK-GREMMELS, J.: Implications of hepatic cytochrome P450-related biotransformation processes in veterinary sciences. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008. 585. 502–509.
8. HEBERT, M. F. – ROBERTS, J. P. et al.: Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992. 52. 453–457.
9. ISHIZUKA, M. – LEE, J. J. et al.: CYP2D-related metabolism in animals of the Canioidea superfamily – species differences. *Vet. Res. Commun.*, 2006. 30. 505–512.
10. JAKOBY, W. B. – ARIAS, I. M. et al.: Detoxication: Conjugation and hydrolysis in liver biology and pathobiology. Raven Press. New York, 1994. 429–442.
11. KADDOURI, M. – BRASSET, N. et al.: Ontogenic development of liver progesterone metabolism in female sheep. *J. Steroid Biochem.*, 1992. 42. 499–508.
12. KULCSÁR A. – MÁTIS G. – PETRILLA J. – NEOGRÁDY ZS.: A bélnyálkahártya szerepe a xenobiotikumok biotranszformációjában, különös tekintettel a citokróm P450 enzimrendszerre. Irodalmi áttekintés. (The role of intestinal mucosa in the metabolism of xenobiotics with particular regard to cytochrome P450 enzyme system. Literature review) *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2016. 138. 243–250.
13. KULCSÁR, A. – MÁTIS, G. – MOLNÁR, A. – PETRILLA, J. – WÁGNER, L. – FÉBEL, H. – HUSVÉTH, F. – DUBLECZ, K. – NEOGRÁDY, ZS.: Nutritional modulation of intestinal drug-metabolizing cytochrome P450 by butyrate of different origin in chicken. *Res. Vet. Sci.*, 2017. 113. 25–32.
14. LIN, J. H. – MASATO, C.: Is the role of the small intestine in first-pass metabolism overemphasized? *Pharmacol. Rev.*, 1999. 51. 135–158.
15. MACHALA, M. – NECA, A. et al.: Effects of chronic exposure to PCBs on cytochrome P450 systems and steroidogenesis in liver and testis of bulls (*Bos taurus*). *Comp. Biochem. Phys. A*, 1998. 120. 65–70.
16. MACHALA, M. – SOUCEK, P. et al.: Inter-species comparisons of hepatic cytochrome P450 enzyme levels in male ruminants. *Arch. Toxicol.*, 2003. 77. 555–560.
17. MARRINER, S. E. – BOGAN, J. A.: Pharmacokinetics of albendazole in sheep. *Am. J. Vet. Res.*, 1980. 7. 1126–1129.
18. MARTIGNONI, M. – GROOTHUIS, G. M. – KANTER, R.: Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. *Expert Opin. Drug Met.*, 2006. 2. 875–894.
19. MÁTIS, G. – NEOGRÁDY, ZS. – CSIKÓ, GY. – GÁLFI, P. – FÉBEL, H. – JEMNITZ, K. – VERES, ZS. – KULCSÁR, A. – KENÉZ, Á. – HUBER, K.: Epigenetic effects of dietary butyrate on hepatic histone acetylation and enzymes of biotransformation in chicken. *Acta Vet. Hung.*, 2013. 61. 477–490.
20. MÁTIS, G. – NEOGRÁDY, ZS. – CSIKÓ, GY. – KULCSÁR, A. – KENÉZ, Á. – HUBER, K.: Effects of orally applied butyrate bolus on histone acetylation and cytochrome P450 enzyme activity in the liver of chicken – a randomized controlled trial. *Nutr. Metab.*, 2013. 10. 12.
21. MORONI, P. – BURONFOSSE, T. et al.: Chiral sulfoxidation of albendazole by the flavin adenine dinucleotide-containing and cytochrome P450-dependent monooxygenases from rat liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.*, 1995. 2. 160–165.
22. PAINE, M. F. – SHEN, D. D. et al.: First-pass metabolism of midazolam by human intestine. *Clin Pharmacol Ther.*, 1996. 60. 14–24.
23. SCHLEZINGER, J. J. – KELLER, J. et al.: 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl oxidation in fish, bird and reptile species: relationship to cytochrome P450 1A inactivation and reactive oxygen production. *Comp. Biochem. Phys. C*, 2000. 125. 273–286.
24. SINGH, K. B.: Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: an update. *Indian J. Med. Sci.*, 2007. 61. 102–116.
25. SKÁLOVÁ, L. – SZOTÁKOVÁ, B. et al.: Effect of ivermectin on activities of cytochrome P450 isoenzymes in mouflon (*Ovis musimon*) and fallow deer (*Dama dama*). *Chem-Biol. Interact.*, 2001. 137. 155–167.
26. SKÁLOVÁ, L. – WSÓL, V. et al.: Reduction of flobufen in pig hepatocytes: effect of pig breed (domestic, wild) and castration. *Chirality*, 2003. 15. 213–219.
27. TEMESVÁRI M.: Személyre szabott gyógyszeres terápia kialakításához szükséges diagnosztikai eljárás kidolgozása. PhD-értékezés. Budapest, 2012.
28. THUMMEL, K. E. – O'SHEA, D. et al.: Oral first-pass elimination of midazolam involves both gastrointestinal and hepatic CYP 3A4-mediated metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996. 59. 491–502.
29. VELÍK, J. – BALIHAROVÁ, V. et al.: Liver microsomal biotransformation of albendazole in deer, cattle, sheep and pig and some related wild breeds. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2005. 28. 377–384.
30. WOLKERS, J. – BURKOW, I. C. et al.: Congener specific PCB and polychlorinated camphene (toxaphene) levels in Svalbard ringed seals (*Phoca hispida*) in relation to sex, age, condition and cytochrome P450 enzyme activity. *Sci. Total Environ.*, 1998. 216. 1–11.
31. WOLKERS, H. – CORKERON, P. J. et al.: Accumulation and transfer of contaminants in killer whales (*Orcinus orca*) from Norway: indications for contaminant metabolism. *Environ. Toxicol. Chem.*, 2007. 26. 1582–1590.
32. WU, C.Y. – BENET, L. Z. et al.: Differentiation of absorption and first-pass gut metabolism in humans: studies with cyclosporin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995. 58. 492–497.

Közlésre érk.: 2017. aug. 29.