

SZABADGYÖK-KUTATÁS ÉVTIZEDEI

A szabadgyök kutatás harminc éve a Szent István Egyetem Takarmányozástani Tanszékén: szeléntől a mikotoxinokig

Thirty years of free radical research in the Animal Feeding Department at the Szent István University

Balogh Krisztián, Erdélyi Márta, Mézes Miklós DSc
Szent István Egyetem, Takarmányozástani Tanszék
Mezes.Miklos@mkk.szie.hu

Initially submitted March 27, 2018; accepted for publication April 18, 2018

Abstract

Free radical research started more than 30 years ago at our Department. At the beginning effects of oxidative stress was investigated in physiological and pathophysiological processes of rabbits, poultry and fish. Other studies with poultry targeted the investigation of selenium toxicosis and a correlation was found between selenium toxicosis and amount/activity of the glutathione redox system. Environmental induction models were developed for the investigation of factors affecting gene expression and activity of glutathione peroxidase. It was found that selenium supplementation increased the gene expression without correlation with enzyme activity in the same model. Results of recent research revealed that nano-selenium increases the amount of some antioxidant enzymes, out of the classic antioxidant defence. Our experiments aimed if mycotoxins induced oxidative stress directly or indirectly through damage of the antioxidant defence. Our investigations were based on the hierarchical model of oxidative stress, which propose that mild oxidative stress activates the gene expression of antioxidant enzymes. Our results suggested that activation of antioxidant gene expression occurs over a critical level of oxygen free radicals, without correlation with enzyme activity, for instance glutathione peroxidase, possibly due to the post-translation modification of enzyme protein.

Kulcsszavak: szabadgyökök, szelén, mikotoxinok, glutation-peroxidáz, antioxidáns védelem

Keywords: free radicals, selenium, mycotoxins, glutathione peroxidase, antioxidant defence

A szabadgyök kutatás kezdetei

A hazai szabadgyök kutatás kezdetei a nyolcvanas évekre nyúlnak vissza, amikor néhány, egymástól független csoport kezdett ezen a területen kutatásokat. Az első eredmények alapján megszületett egy magyar nyelvű összefoglaló közlemény is, amely akkor átütő erejű volt, mivel abban az időben csak kevés hazai kutató foglalkozott ezzel a témával (Matkovics és mtsai., 1984). Néhány évvel később egy újabb tanulmány készült, amely a szabadgyök kutatás, akkor még elsősorban a lipidperoxidációs folyamatokra koncentrált, elméleti és metodikai alapjait foglalta össze (Mézes és Matkovics, 1986). Tanszékünk a nyolcvanas évek közepén kezdett intenzív kutatásokba a szabadgyökökkel, azoknak főleg a gazdasági állatok, elsősorban a baromfiak, élettani és kórélettani folyamataiban betöltött szerepével kapcsolatban (Mézes és Lencsés, 1985; Mézes és Hidas, 1992) és halak esetében (Mézes és Ling, 1986). Baromfival kapcsolatos eredményeinket később két összefoglaló tanulmányban is leírtuk (Mézes és mtsai., 1997; Mézes és Balogh, 2011).

A szelén toxikózissal kapcsolatos kutatások

Jól ismert, hogy a szelén, bár esszenciális mikroelem, valamennyi állatfaj és az ember számára is toxikus lehet (Mézes és Dvorska, 2008). Az is ismert, hogy a különböző szelénvegyületek toxikus hatása eltérő, így például a szelено-metionin krónikus toxicitást előidéző dózisa nagyobb, mint a szerves nátrium-szelenit, amelynek oka, hogy a szelено-metionin jelentős arányban fehérjékbe épül be, ezzel csökkentve a potenciálisan toxikus szabad szelén mennyiségét (Humaloja és Mykkänen, 1986). Ezt támasztja alá az a megfigyelés is, hogy a biológiailag aktív L-szeleno-metionin kevésbé toxikus, mint a fehérjékbe be nem épülő D-szeleno-metionin (Spallholz, 1994).

A szelén toxikózis összefüggését a szabadgyök képződéssel már korán felvetették (Painter, 1941), amelynek hátterében a szelén tiolokkal való interakcióját feltételezték. Ezt Seko és mtsai. (1989) bizonyították, amikor leírták, hogy a szelenit szeleniddé történő átalakulása során reakcióba lép a glutationnal, ennek hatására a szelenidből, oxigén jelenlétében, elemi szelén képződik, miközben szuperoxid gyök generálódik. Az egyes szelénformák ugyanakkor csak eltérő mértékben képeznek szuperoxid aniont, glutation jelenlétében (Spallholz, 1998). Közvetett bizonyítékként Barbosa és mtsai. (1998) megállapították, hogy nagy dózisu szelén hatására a májban csökken a δ -amino-levulinát-dehidratáz aktivitás, amely enzim köztudottan rendkívül érzékeny az oxidatív hatásokra. A szelén toxikózis szabadgyökös hipotézisével kapcsolatos legújabb eredményeket egy összefoglaló tanulmányban közöltük (Mézes és Balogh, 2009a), amelyben többek között azt a megfigyelésünket is leírtuk, hogy szelén toxikózis során a szabadgyök képződés mértéke csak abban az esetben éri el a lipidperoxidációs folyamatok iniciációjához szükséges mértéket, ha az antioxidáns - ezen belül a glutation redox - rendszer azt már nem képes neutralizálni (Balogh és mtsai., 2004). Saját vizsgálataink során már korán megállapítottuk, hogy akut szelén toxikózis során baromfi májában fokozódik a lipidperoxidáció és a glutation rendszer aktivációja, majd ezt követően az utóbbi kimerülése következik be (Mézes és Sályi, 1994). Egy rövidtávú (96 órás) vizsgálatunk során azt is megállapítottuk (Balogh és mtsai., 2007a), hogy nagy dózisu, takarmányban adagolt, szerves szelénvegyületek hatására fokozatosan és szignifikáns mértékben nő a májban a redukált glutation mennyisége, és ezzel összefüggésben a szelén-dependens glutation-peroxidáz aktivitása (1. táblázat).

1. táblázat Nagydózisu szelén kiegészítés (2,29 mg/kg testtömeg/nap) hatása baromfi májhomogenizátumának redukált glutation tartalmára és glutation-peroxidáz aktivitására

Mintavétel	Kontroll	Na-selenit	Na-selenát	Kontroll	Na-selenit	Na-selenát
	Redukált glutation μmol/g 10.000 g szupernatans fehérje			Glutation-peroxidáz E/g 10.000 g szupernatans fehérje		
0. óra	1,01±0,06			1,17±0,58		
24. óra	1,38±0,63 ^a	2,41±1,30 ^a	2,73±1,08 ^b	0,82±0,25 ^a	1,42±0,56 ^a	3,39±0,76 ^b
48. óra	2,44±0,82 ^a	3,47±1,66 ^a	3,78±0,65 ^b	2,98±0,52 ^a	3,61±1,17 ^a	3,52±0,86 ^a
72. óra	2,40±1,12 ^a	3,27±1,71 ^a	3,78±1,82 ^a	2,25±0,81 ^a	3,46±1,04 ^a	5,12±0,47 ^b
96. óra	1,90±0,45 ^a	3,62±1,25 ^a	4,01±0,53 ^b	1,93±0,14 ^a	3,28±1,12 ^a	3,48±0,77 ^b

^{a,b} azonos sorban eltérő betűjelzés szignifikáns eltérést jelent P<0,05 szinten

Napjainkban, a hagyományos szelénformák mellett, a nano-szelénformák alkalmazását is javasolják, ezek toxicitása ugyanis számos megfigyelés szerint kisebb, mint a korábban alkalmazott szervetlen vagy szerves szelénvegyületeké (Pelyhe és Mézes, 2013). Saját vizsgálatunk során mi is kimutattuk, hogy még hosszan tartó (42 nap) és nagy dózisu (4,25 mg/kg takarmány) nano-szelén kiegészítés hatására sem jelentkeztek toxikus tünetek. A proteomikai elemzés során ugyanakkor az is kiderült, hogy néhány olyan enzim mennyisége növekszik jelentősen a nano-szelén adagolás hatására, amelyek bár antioxidáns hatásúak, de nem tagjai a klasszikusan ismert antioxidáns védőrendszernek. Ennek alapján levonható az a következtetés, hogy a nano-szelén a többi szelénformától eltérő mechanizmussal aktivál oxigén szabadgyök képződést, és következményesen indukálja egyes antioxidáns hatású enzimek szintézisét (Gulyás és mtsai., 2017).

A glutation-peroxidáz aktivitását befolyásoló tényezőkkel kapcsolatos vizsgálatok

Emlőszövetekben eddig 24, emberben pedig 25 szelén tartalmú fehérjét találtak (Kryukov és mtsai, 2003), amelyek a gerincesek törzsfajlódása során ugyan jelentős átalakuláson mentek keresztül, de nagy részük konzerválódott (Mariotti és mtsai., 2012). Ezek közül a leginkább részletesen vizsgált a glutation-peroxidáz enzimes család (Erdélyi és mtsai., 1999, 2000), amelynek egyes tagjai azonban nem szelenoenzimek (Miyazaki és Motoi, 1992).

Saját vizsgálataink a szelén-dependens glutation-peroxidázok, elsősorban a klasszikus, azaz citoszol, glutation-peroxidáz (GPx1) aktivitásának vizsgálatára irányultak. Kezdetben egyes környezeti és genetikai tényezők hatását mértük fel (Mézes és mtsai., 1992), majd célzottan befolyásoltuk GPx1 aktivitását. Olyan környezeti indukciós modelleket alakítottunk ki, amelyeket alkalmasnak ítéltünk a GPx1 aktivitás befolyásolására az egyes szövetekben. A prooxidáns hatást diabetes modellben vizsgáltuk, amelyet i.v. alloxán-monohidráttal idéztünk elő, a peroxid terheléshez mesterségesen megnövelt peroxid számú olajat kevertünk a takarmányba, de vizsgáltuk a májban a glutation depléció hatását is, amelyet nagy dózisu per os bróm-benzollal idéztünk elő, továbbá a szükségleti szintet mérsékelten meghaladó mennyiségű szelenometionin adagolásával növeltük az enzim aktivitását. Az enzim aktivitása mellett mértük a *gpx1* gén expresszióját is PCR módszerrel egy általunk kialakított vizsgálati rendszerben, amelyre azért nyílt lehetőségünk, mert akkor már rendelkezésre állt a nyúl genom aktuális szakaszának szekvenciája.

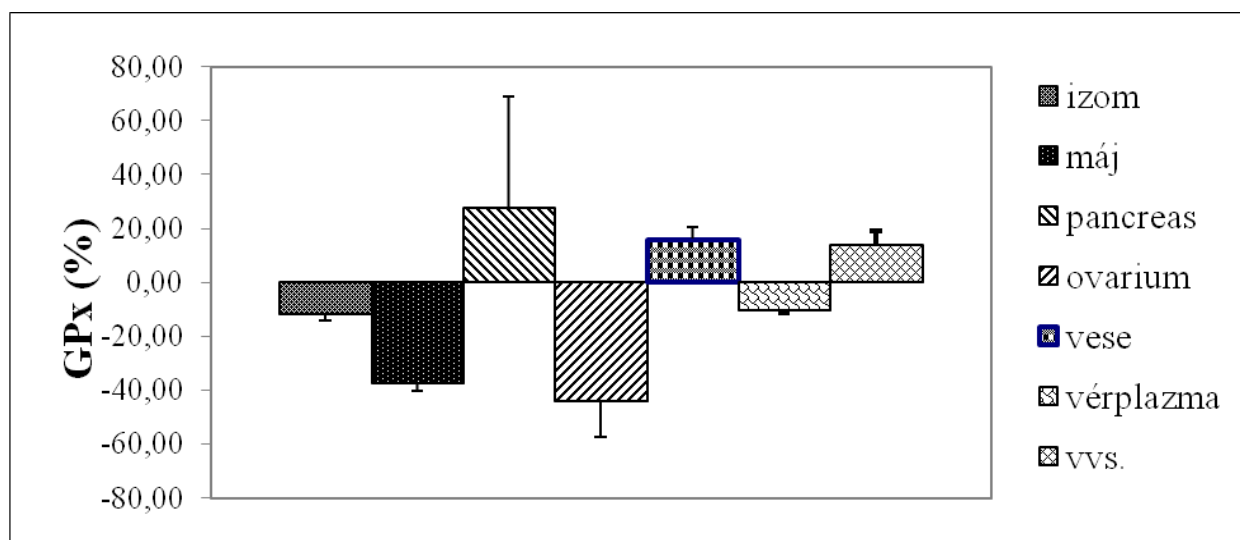
Eredményeink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy az egyes környezeti indukciós hatások eltérő mértékben és irányban befolyásolják a GPx1 aktivitását, valamint a *gpx1* gén expresszióját. A PCR reakciót követően elvégzett denzitometriás vizsgálat eredményei alapján megállapítottuk (2. táblázat), hogy a GPx1 fehérjét kódoló gén expressziója a szelén kiegészítés, illetve mérsékeltebben a peroxid terhelés hatására nőtt jelentősebb mértékben (Erdélyi és mtsai., 2001).

2. táblázat Eltérő környezeti indukciós modellek hatása nyúl máj *gpx1* expressziójára

Kezelés	1	2	3	4	5
	Glutation	Szelén	Peroxid	Kontroll	Prooxidáns

	depléció	kiegészítés	terhelés		hatás
%	91,54	164,24	128,8	100	99,14

Miután a génexpressziós vizsgálat eredményei szerint a szelén kiegészítés növelte meg legnagyobb mértékben a *gpx1* expresszióját, ezért azt is megvizsgáltuk, hogy nagy dózisú, tartós szeleno-metionin kiegészítés milyen hatást gyakorol a GPx1 aktivitására a különböző szövetekben (1. ábra). Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy bár a gén expressziója jelentősen nőtt a májban, az fehérje szinten, azaz az enzim aktivitásában nem nyilvánult meg, sőt csökkent. Számottevő aktivitásnövekedést csak a hasnyálmirigy, a vese és a vérplazma mintákban tapasztaltunk, míg a többi vizsgált szövetben az enzimaktivitás, a májhoz hasonlóan, csökkent.

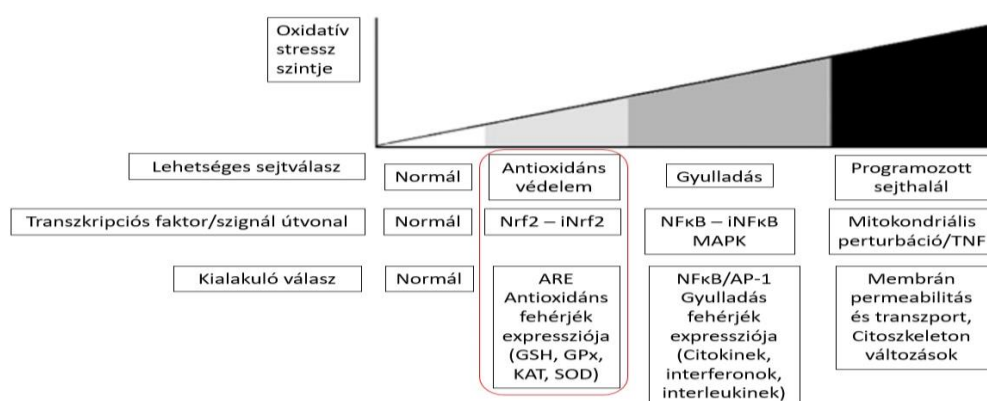


3. ábra Nagy dózisú, tartós szeleno-metionin kiegészítés hatása a nyúl egyes szöveteinek GPx1 aktivitására

Mikotoxinokkal kapcsolatos vizsgálatok

A mikotoxinok egyes penészgomba fajok (pl. *Aspergillus*, *Fusarium*) másodlagos anyagcsere termékei, amelyek állatokban és emberben toxikus tüneteket idéznek elő a felvett mennyiség és a mikotoxin expozíció függvényében (Mézés és Dvorska, 2008; Mézés és Balogh, 2009b).

Számos vizsgálatunk során bizonyítottuk, hogy egyes mikotoxinok, így például a T-2 toxin (Mézés és mtsai., 1998), a deoxinivalenol (Erdélyi és mtsai., 2011), az ochratoxin A (Balogh és mtsai., 2007b), vagy az aflatoxin B1 (Pál és mtsai., 2009) hatására az állati szervezetben fokozódik a lipidperoxidációs folyamatok intenzitása. Ennek hatására pedig vagy aktiválódik, vagy esetenként csökken a biológiai antioxidáns rendszer működése. A mikotoxin expozíció és a reaktív oxigéngyök képződés összefüggésével kapcsolatosan azonban sokáig kérdéses volt, hogy a mikotoxinok közvetlenül, vagy közvetve, azaz az antioxidáns védőrendszer károsítása révén idéznek-e elő oxidatív stresszt. Egyes vizsgálatokban ugyanis, az alkalmazott dózistól részben függetlenül, nem találtak közvetlen reaktív oxigén vegyület képződést vagy lipidperoxidációt indukáló hatást, sőt azok mértéke esetenként csökkent. Egyes mikotoxinok, így például a trichotecénaváz vegyületek - kémiai szerkezetükből adódóan - reaktívak, ugyanis a gyűrűben egy epoxi-csoportot tartalmaznak, amelynek révén reaktív oxigéngyök képződést indukálhatnak (Chandratre és mtsai., 2014). Az egymásnak olykor ellentmondó, nem egyértelmű dózis-hatás összefüggést mutató, eredmények alapján, további vizsgálatunk fő célkitűzése az volt, hogy megállapítsuk, a mikotoxinok, ezek közül a vizsgálatunk középpontjában álló T-2 toxin, az oxidatív stresszt közvetlenül, azaz szabadgyök képződés iniciálásával, vagy közvetett módon, azaz antioxidáns védelmi rendszer működésének gátlásával váltják ki. Hasonló kérdést vetett fel Surai és Finisin (2015) is, de nem csak a mikotoxin terhelés, hanem egyéb környezeti terhelések kapcsán. Gloire és mtsai. (2006) dolgozták ki az oxidatív stressz ún. hierarchikus modelljét, amelynek értelmében a reaktív oxigén vegyületek aktuális mennyisége határozza meg az azokra adott válaszreakciót, az azt szabályozó faktorok aktivációján keresztül (2. ábra).



4. ábra Az eltérő mértékű oxidatív stresszre adott válaszreakció hierarchikus modellje (Gloire és mtsai., 2006 nyomán)

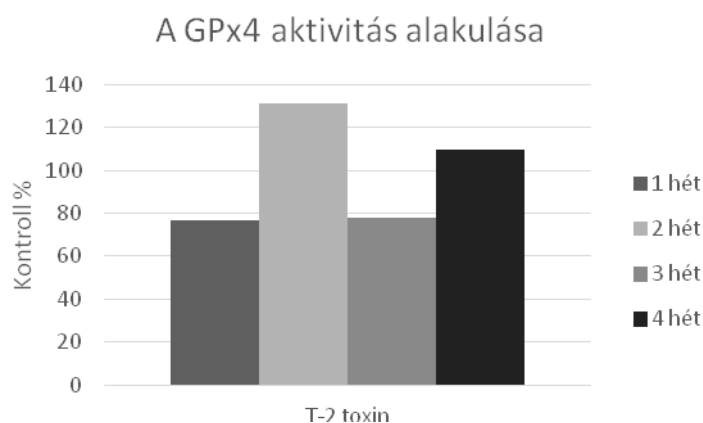
A hierarchikus modell alapján alacsony szintű oxidatív stressz hatására, amelyet például a takarmányokban és az élelmiszerekben természetes szennyeződésként előforduló mennyiségű mikotoxinok idéznek elő, az antioxidáns enzimek génexpressziója indukálódik a Keap1-Nrf2-Antioxidáns válaszelem (ARE) útvonalon keresztül (Lushchak, 2011).

Saját vizsgálatunkban megállapítottuk, hogy a természetes szennyeződési szintet meghaladó mértékű, T-2 toxin terhelés hatására a lipidperoxidációs folyamatok fokozódtak, a foszfolipid hidroperoxid glutation-peroxidáz (GPx4) aktivitás pedig nem dózisfüggő mértékben nőtt (3. ábra) a kísérlet 2. és 4. hetében történt mintavételkor baromfi májában (Balogh és mtsai., 2015).



5. ábra A glutation-peroxidáz aktivitás változása hosszantartó nagy dózisú T-2 toxin terhelés hatására baromfiban

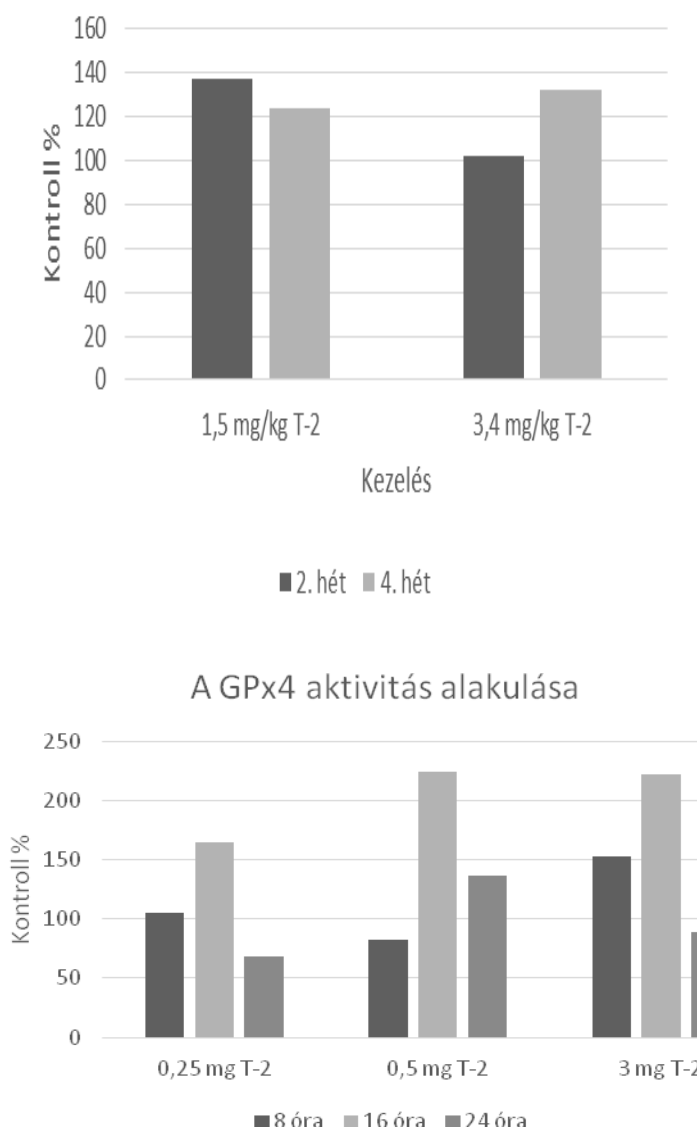
Hasonló eredményre jutottunk halakkal végzett hosszú távú terheléses vizsgálatunk során is, ahol megállapítottuk, hogy a GPx4 aktivitás kezdetben csökken, majd egy időszakos emelkedést követően ismét csökkenő tendenciát mutat. Ez az eredmény arra utal, hogy a folyamatos mikotoxin felvétel nem azonos mértékben és irányban befolyásolja ennek, a halaknál elsőrendű fontosságú, antioxidáns enzimnek az aktivitását, a lipidperoxidációs folyamatokban kimutatható mérsékelt változások mellett (Pelyhe és mtsai., 2016a).



6. ábra A glutation-peroxidáz aktivitás változása hosszantartó nagy dózisú T-2 toxin terhelés hatására pontyban

Egy rövidtávú (24 óra), baromfival végzett vizsgálatunk során azt állapítottuk meg, hogy egy kezdeti lipidperoxidációs csúcsot követően az antioxidáns védelem, így a GPx aktivitás, aktivációja következik be, amely a további lipidperoxidációs folyamatokat már gátolja (Bócsai és mtsai., 2016). Ezek a változások azonban, érdekes módon, nem mutattak szoros összefüggést a *gpx4* gén expressziójának változásával a májban, amely a vizsgálat ideje alatt mérsékelt indukciót mutatott.

Halakkal végzett, szintén rövidtávú (24 óra) egyszeri nagy dózisban per os adagolt T-2 toxin terhelés során azt tapasztaltuk, hogy a GPx4 aktivitás a 16. órában mutat kiugróan magas értéket, amely időpont egybeesik a takarmány bélcsatornán való áthaladásának tranzit idejével, tehát ez alatt az időszak alatt szívódik fel a takarmánnyal bevitt mikotoxin, és jut el a májba (Pelyhe és mtsai., 2016b). A baromfival ellentétben a *gpx4* gének expressziójában az enzimaktivitás változásához hasonló tendencia volt kimutatható, ez azonban nem mutatott összefüggést a Keap1-Nrf2 transzkripciós faktorok génexpressziójának változásával (Pelyhe és mtsai., 2016), amelynek oka feltevéseink szerint az, hogy a génexpresszió és az adott gén által kódolt fehérje szintézise között időbeli eltolódás van.



7. ábra A foszfolipid-hidroperoxid glutation-peroxidáz (GPx4) aktivitás változása rövidtávú, nagy dózisú T-2 toxin terhelés hatására pontyban

A mikotoxinok kedvezőtlen hatásai ellen számos takarmányozási javaslat ismert, ezek közül vizsgálataink során a szelén és a nagy szerves tiol tartalmú fokhagymaolaj hatását mértük fel T-2 toxin terhelés során. Megállapítottuk, hogy szeleno-DL-metionin kiegészítés csökkenti a T-2 toxin toxikus hatásainak egyes klinikai tüneteit, egyúttal pedig jelentős mértékben növeli a GPx4 aktivitást a májban (Weber és mtsai., 2006), azaz fokozza a máj antioxidáns védelmét. Fokhagymaolaj hatására pedig T-2 toxin terhelés során mérsékelhető a redukált glutation tartalom csökkenése a májban, amelynek következtében, a ko-szubsztrát tartalom növekedése miatt, egyidejűleg nő a GPx4 aktivitás (Ancsin és mtsai., 2013)

BIBLIOGRÁFIA

- ANCSIN, ZS., ERDÉLYI, M., SZABÓ-FODOR, J., MÉZES, M.: *Effect of garlic oil on the glutathione redox system of broiler chickens fed with T-2 toxin contaminated feed*. World Mycotoxin Journal 6 (2013): 73-81. <https://doi.org/10.3920/WMJ2012.1462>
- BALOGH, K., STADLER, K., MÉZES, M. *et al.*: Effect of selenium overdose on free radical level and glutathione redox system in chicken. In: Cser, M.Á., Sziklai-László, I., Étienne, J.C. *et al.*: *Metal Ions in Biology and Medicine* Vol. 8, 343-347. Paris: John Libbey Eurotext, 2004.
- BALOGH, K., WEBER, M., ERDÉLYI, M. *et al.*: *Investigation of lipid peroxide and glutathione redox status of chicken concerning on high dietary selenium intake*. Acta Biologica Hungarica 58 (2007a), 269-279. <https://doi.org/10.1556/ABiol.58.2007.3.3>
- BALOGH, K., HAUSENBLASZ, J., WEBER, M. *et al.*: *Effects of ochratoxin A on some production traits, lipid peroxide and glutathione redox status of weaned piglets*. Acta Veterinaria Hungarica 55 (2007b), 463-470. <https://doi.org/10.1556/AVet.55.2007.4.5>
- BALOGH, K., BÓCSAI, A., PELYHE, CS. *et al.*: *Effects of long-term feeding of graded levels of T-2 toxin contaminated diets on performance, some lipid peroxide and glutathione redox status parameters of broiler chickens*. Journal of Poultry Science 52 (2015), 176-182. <https://doi.org/10.2141/jpsa.0140147>
- BARBOSA, N.B.V., ROCHA, J.B.T., ZENI, G. *et al.*: *Effect of organic forms of selenium on delta-aminolevulinic acid dehydratase from liver, kidney, and brain of adult rats*. Toxicology and Applied Pharmacology 149 (1998), 243-253. <https://doi.org/10.1006/taap.1998.8373>
- BÓCSAI, A., PELYHE, CS., ZÁNDOKI, E. *et al.*: *Short-term effects of T-2 toxin exposure on some lipid peroxide and glutathione redox parameters of broiler chickens*. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition 100 (2016), 520-525. <https://doi.org/10.1111/jpn.12399>
- CHANDRATRE, C.A., TELANG, A.G., BADGUJAR, P.C. *et al.*: *Toxicopathological alterations induced by high dose dietary T-2 mycotoxin and its residue detection in Wistar rats*. Archives of Environmental Contamination and Toxicology 67 (2014), 124-138. <https://doi.org/10.1007/s00244-014-0006-x>
- ERDÉLYI, M., MÉZES, M., VIRÁG, GY.: *A szeléndependens glutation-peroxidáz enzimek az állati szervezetben. I. Szerkezet, funkció és szabályozás*. Biokémia 23 (1999), 82-88.
- ERDÉLYI, M., MÉZES, M., VIRÁG, GY.: *A szeléndependens glutation-peroxidáz enzimek az állati szervezetben - II. Gén és szabályozás*. Biokémia 24 (2000):73-77.
- ERDÉLYI, M., MÉZES, M., VIRÁG, GY.: *Environmental induction models for the investigation of activity changes in glutathione peroxidase, a crucial factor of the antioxidant defence*. Acta Physiologica Hungarica 88 (2001), 117-124. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.88.2001.2.3>
- ERDÉLYI, M., WEBER, M., BALOGH, K. *et al.*: *The effect of feeding a diet naturally contaminated with deoxynivalenol on production traits and selected biochemical indicators of broiler chickens*. Acta Veterinaria Brno 80 (2011), 287-292. <https://doi.org/10.2754/avb201180030287>
- GLOIRE G, LEGRAND-POELS S, PIETTE J.: *NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later*. Biochemical Pharmacology. 72 (2006), 1493-1505. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.04.011>

- GULYÁS, G., CSÖSZ, E., PROKISCH, J. *et al.*: *Effect of nano-sized, elemental selenium supplement on the proteome of chicken liver*. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 101 (2017), 502-510. <https://doi.org/10.1111/jpn.12459>
- HUMALOJA, T., MYKKÄNEN, H.M. : *Intestinal absorption of ⁷⁵Se-labeled sodium selenite and selenomethionine in chicks: effects of time, segment, selenium concentration and method of measurement*. *Journal of Nutrition*. 116 (1986), 142-148. <https://doi.org/10.1093/jn/116.1.142>
- KRYUKOV, G.V., CASTELLANO, S., NOVOSELOV, S.V. *et al.*: *Characterization of mammalian selenoproteomes*. *Science* 300 (2003), 1439–1443. <https://doi.org/10.1126/science.1083516>
- LUSHCHAK, V.I.: *Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals*. *Comparative Biochemistry and Physiology* 153C (2011), 175-190. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2010.10.004>
- MARIOTTI, M., RIDGE, P.G., ZHANG, Y. *et al.*: *Composition and evolution of the vertebrate and mammalian selenoproteomes*. *PLoS ONE* 7: (2012), e33066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033066>
- MATKOVICS, B., TÖRÖK, B., RÓTH, E.: A reakciók dinamizmusa a biológiai rendszereket érő külső hatások elleni védelemben. In: Csaba GY. szerk.: *A biológia aktuális problémái* 30. kötet, 103-152, Budapest: Medicina, 1984.
- MÉZES, M., BALOGH, K.: *Prooxidant mechanisms of selenium toxicity - a review*. *Acta Biologica Szegediensis* 53 (Supplement 1.) (2009a), 15-18.
- MÉZES, M., BALOGH, K.: *Mycotoxins in rabbit feed: A review*. *World Rabbit Science* 17 (2009b), 53-62.
- MÉZES, M., BALOGH, K. (2011): Free radicals and antioxidants in avian diseases. In: Mandelker, L., Vajdovich, P. eds.: *Studies on Veterinary Medicine. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice* Vol. 5, 175-190, New York: Humana Press, 2011. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-071-3_12
- MÉZES, M., DVORSKA, J.E. (2008): *Selenium, mycotoxins and other contaminants*. In: Surai, P.F., Taylor-Pickard, J.A. eds.: *Current advances in selenium research and applications*. Vol. 1, 173-186, Wageningen: Wageningen Academic Publishers, 2008.
- MÉZES, M., HIDAS, A.: *Is there lipid peroxidation induced malondialdehyde production during egg-shell formation ?* *Acta Veterinaria Hungarica*, 40 (1992), 297-301.
- MÉZES, M., LENCSÉS, GY.: *Changes of vitamin E and lipid peroxide status in the laying hen during egg shell formation*. *Acta Veterinaria Hungarica*, 33 (1985), 33-39.
- MÉZES, M., LING, F.: *Changes in lipid peroxidation and in the activities of some lipid peroxide metabolism enzymes of blood and tissues of common carp during wintering period*. *Aquacultura Hungarica (Szarvas)* V (1986), 91-96.
- MÉZES, M., MATKOVICS, B.: A lipid peroxidáció molekuláris mechanizmusa és mennyiségi mérése. In: Csaba Gy. szerk.: *A biológia aktuális problémái* 33. kötet, 64-109, Budapest: Medicina, 1986.
- MÉZES, M., SÁLYI, G.: *Effect of acute selenium toxicosis on the lipid peroxide status and the glutathione system of broiler chickens*. *Acta Veterinaria Hungarica* 42 (1994), 459-463.
- MÉZES, M., VIRÁG, GY., BERSÉNYI, A.: *The effect of different factors on glutathione-peroxidase activity in the blood and seminal plasma of rabbit bucks*. *Journal of Applied Rabbit Research*, 15 (1992), 505-510.
- MÉZES, M., SURAI, P., SÁLYI, G. *et al.*: *Nutritional metabolic diseases of poultry and disorders of the biological antioxidant defense system*. *Acta Veterinaria Hungarica* 45 (1997), 349-360.
- MÉZES, M., BARTA, M., NAGY, G. : *Comparative investigation on the effect of T-2 mycotoxin on lipid peroxidation and antioxidant status in different poultry species*. *Research in Veterinary Science* 66 (1998), 19-23. <https://doi.org/10.1053/rvsc.1998.0233>
- MIYAZAKI, S., MOTOI, Y.: *Tissue distribution of monomeric glutathione peroxidase in broiler chicks*. *Research in Veterinary Science*, 53 (1992), 47-51. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(92\)90083-E](https://doi.org/10.1016/0034-5288(92)90083-E)
- PAINTER, E.P. : *The chemistry and toxicity of selenium compounds with special reference to the selenium problem*. *Chemical Reviews* 28 (1941), 179-213. <https://doi.org/10.1021/cr60090a001>

PÁL, L., DUBLECZ, K., WEBER, M. *et al.* : *Effect of combined treatment with aflatoxin B1 and T-2 toxin and metabolites on some production traits and lipid peroxide status parameters of broiler chickens.* Acta Veterinaria Hungarica 57 (2009), 75-84. <https://doi.org/10.1556/AVet.57.2009.1.8>

PELYHE, CS., MÉZES, M.: *Myths and facts about the effects of nanoselenium in farm animals – Mini-review.* European Chemical Bulletin, 2, no. 12 (2013) 1049-1052.

PELYHE, CS., KÖVESI, B., ZÁNDOKI, E. *et al.*: *Effect of 4-week feeding of deoxynivalenol or T-2-toxin-contaminated diet on lipid peroxidation and glutathione redox system in the hepatopancreas of common carp (Cyprinus carpio L.).* Mycotoxin Research 32 (2016a), 77–83. <https://doi.org/10.1007/s12550-016-0242-1>

PELYHE, CS. KÖVESI, B., ZÁNDOKI, E. *et al.*: *Short-term effects of T-2 toxin or deoxynivalenol on lipid peroxidation and the glutathione system in common carp.* Acta Veterinaria Hungarica 64 (2016b), 449–466. <https://doi.org/10.1556/004.2016.042>

SEKO, Y., SAITO, Y., KITAHARA, J. *et al.* : *Active oxygen generation by the reaction of selenite with reduced glutathione in vitro.* In: Wendel A. ed.: *Selenium in biology and medicine.* 70-73, Berlin: Springer, 1989. https://doi.org/10.1007/978-3-642-74421-1_14

SPALLHOLZ, J.E. : *On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity.* Free Radicals in Biology and Medicine 17 (1994), 45-64. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90007-8](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90007-8)

SPALLHOLZ, J.E.: *The negative effect of excessive amounts of naturally occurring selenium.* Bulletin of the Selenium-Tellurium Development Association, February 1-4 (1998).

SURAI, P.F., FISININ, V.I.: *Antioxidant-prooxidant balance in the intestine: Applications in chick placement and pig weaning.* Journal of the Veterinary Science and Medicine. 3 (2015), 16-23.

WEBER, M., BALOGH, K., ERDÉLYI, M. *et al.*: *Effect of T-2 toxin in combination with vitamin E, selenium and mycotoxin binder on lipid peroxide status and on the glutathione redox system in broiler chicken.* Journal of Poultry Science, 43 (2006): 222-227. <https://doi.org/10.2141/jpsa.43.222>

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A Szerzők köszönetet mondanak a hivatkozott kutatásokban résztvevő tanszéki kollégáiknak, Ancsin Zsoltnak, Bócsai Andreának, Pelyhe Csillának és Kövesi Benjaminnak, továbbá a SZIE Állattenyésztési Intézetében Kovács-Weber Máriának, a SZIE Halgazdálkodási Tanszékén Kovács Balázsnak, továbbá az MTA-KE Mikotoxinok az élelmiszerláncban kutatócsoportjából Szabó-Fodor Juditnak és Zándoki Erikának. A publikáció elkészítését a EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00008 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.