

Adverse biological effects of
the mycotoxin zearalenone
in mammals: a review

Jócsák Gergely^{1*}
Kiss Dávid Sándor¹
Tóth István¹
Bárány Zoltán¹
Zsarnovszky Attila²
Frenyó V. László¹

G. Jócsák^{1*}
D. S. Kiss¹
I. Tóth¹
Z. Bárány¹
A. Zsarnovszky²
L. Frenyó V.¹

1. Állatorvostudományi Egyetem
Élettani és Biokémiai Tanszék
1078 Budapest, István u. 2.

* e-mail: jocsak.gergely@univet.hu

2. Szent István Egyetem Mezőgazdaság-
és Környezettudományi Kar
Állatélettani és Állat-egészségügyi
Tanszék
2100 Gödöllő, Péter Károly u. 1.

A zearalenon mint mikotoxin káros hatásai az emlős szervezetben: az utóbbi évtizedek eredményeinek rövid áttekintése

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányukban bemutatják a zearalenon (ZEA) mint endokrin diszruptor (ED) feltérképezett biológiai hatásait. Az ED-k, így pl. a ZEA beavatkoznak bizonyos hormonális szabályozó utak fizioiógias működésébe. A ZEA jól ismert mikotoxin, többnyire nem megfelelően tárolt kukoricában és más gabonafélékben található meg. Könnyen bejuthat az állati szervezetbe, és megváltoztathatja a neuroendokrin rendszer működését. Legfontosabb negatív hatásai egyszerre több élettani folyamat (pl. a vér alakos elemeinek termelése, az immunrendszer működése, a máj és vese detoxikáló funkciója és a reprodukció szerveinek működése stb.) befolyásolásán keresztül nyilvánulnak meg.

SUMMARY

The authors present their study on the summarized effects of zearalenone (ZEA) on the mammalian neuroendocrine system. Oestrogen and oestrogen receptors play a key role in mammalian physiology. Endocrine disruptors, such as ZEA have the ability to interfere with hormonal regulatory pathways due to their oestrogen-like molecular structure. The aim of the present review is to discuss the best known effects of ZEA poisoning. ZEA is a well-known mycotoxin, usually found in contaminated unprocessed maize and other cereal kernel. The contamination begins at the growing area, however it can also spread during improper storage, causing a contamination in the feed. This is still a serious problem in animal husbandry and in the industrial production of meat.

After ingestion, the toxin can easily get into the body. ZEA can directly induce apoptosis, thus causing cell loss in specific organs (mostly in the liver and the immune system) resulting in a decreased, weakened function. In addition to the cellular effects, ZEA also acts as endocrine disruptor, it alters the physiological neuroendocrine regulation, thus disrupting the physiological action of the organs requiring oestrogen modulation. ZEA has a serious impact on the production of the cellular components of the blood; the quality, and cellular quantity of the immune response; the homeostasis and the functions during detoxification of the liver and kidneys; the neuroendocrine organ functions (disrupting the regulative characteristics of specific parts of the hormonal milieu in the animals) and even on the central nervous system.

Most importantly ZEA can interfere with the reproductive physiology of animals (due to the disruption on the neuroendocrine regulation), thus lowering the possible productivity of the livestock, causing major economic losses.

ÉLETTAN

AZ ENDOKRIN DISZRUPTOROK ÉS A ZEARALENON

Az endokrin diszruptorok a szervezetbe kerülve károsan befolyásolják a hormonrendszer működését

A xenoösztrogének ösztrogénhez hasonló hatást váltanak ki a megfelelő receptorokon

A zearalenon vagy F2 mikotoxin egy erős 17- β -ösztadiol hatású mikoösztrogén

Az endokrin diszruptor (ED) elnevezés egy gyűjtőfogalom. Azok az anyagok viselkednek ED-ként, amelyek egy bizonyos dózisban az állati szervezetbe kerülve, kémiai szerkezetüknek köszönhetően az endokrin rendszer receptorainak agonistájaként vagy antagonistájaként befolyásolják a hormonális működést. Már igen kis dózisú ED is káros hatással lehet az állatok hormonrendszerének működésére (9).

Bizonyos – a szintetikus vegyületek mellett a természetben is előforduló – ED-ok az ösztrogénhez (E2) hasonló hatást váltanak az ösztrogénreceptorokon (ER). Ezeket az anyagokat összefoglaló néven xenoösztrogéneknek nevezik. A természetes xenoösztrogének előfordulhatnak több növényfajban (fitoösztrogének) és gombafajokban (mikoösztrogének) is. A szintetikus keletkező xenoösztrogének a gyógyszeripari célzott előállítás mellett nagy számban keletkezhetnek melléktermékként is, pl. műanyagok előállítása során (poliklorozott bifenilek – PCB, biszfenol-A – BPA, különböző ftalátok). A mezőgazdaságban inszekticidként, ill. fungicid szerként is használatosak (pl. diklór-difenil-triklór-etán – DDT, vinclozolin) és egyéb anyagok összetevőjeként is megtalálhatók (pl. festékanyagok: tributil-ón – TBT).

A zearalenon (ZEA) vagy F2 mikotoxin egy erős 17- β -ösztadiol (E2) hatású mikoösztrogén. Egyes *Fusarium* és *Gibberella* penészgombafajok másodlagos metabolitjaként termelődik, más toxinokkal (aflatoxin, ochratoxin, T-2 toxin, diacetoxiscirpenol – DAS, deoxinivalenol – DON) egyetemben (35). Ezek a gombafajok már a termőterületen megfertőzhetik a gazdanövényt, főképp a kukoricát. A takarmány nem megfelelő tárolása is kedvez a gombák elszaporodásának, ugyanis magas hőmérséklet és nagy nedvességtartalom mellett (pl. kukoricából készített szilázsban) is elszaporodhatnak a gabonán (19). A fertőzés hatására a gabona táplálóanyag-tartalma is megváltozik, a takarmány fehérjeszintje megnő, ugyanis a gomba lebontja a növényi sejtfalat, ugyanakkor erőteljes lipázaktivitásuk miatt a zsírtartalom csökken. Ez a későbbiekben kérdésesekben a bendő mikroflóra-összetételének megváltozásához is vezethet (67). Egy 2004-ben elvégzett élelmiszerhigiéniai vizsgálat kimutatta, hogy az Európából származó 5010 gabonaminta 32%-a tartalmazott ZEA mikotoxint (66). FAZEKAS és mtsai 1996-ban Magyarországon végzett felmérése a vizsgált gabonaminták 17%-ában mutatta ki a ZEA-t (20).

A mikotoxinnal szennyezett gabona elfogyasztásának hatására a mikotoxin bejut takarmányként a gazdasági állatok, vagy feldolgozott élelmiszerként az emberek szervezetébe. A ZEA orális felvételt követően igen gyorsan felszívódik a tápcsatornában a bélhámsejtek segítségével. A 3 α - és 3 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (HSD) enzimek segítségével a toxin metabolizálódhat (alfa- és béta-zearalenol, zearalenon). Ez az enzim nagyrészt a májban található meg, de a vese, a here, a prosztata, a hipotalamusz, a petefészeknek és a bélnek is van 3 α - és 3 β -HSD aktivitása. Az alfa-zearalenol toxicitása a metabolitok között a legnagyobb, a célszervtől függően akár 100× erősebb ösztrogénaktivitású, mint a ZEA. A béta-zearalenon esetében mérsékelt hatás figyelhető meg, amely a legtöbb állatfaj esetében élettanilag elhanyagolható (17, 34).

A véráramba kerülve a ZEA és metabolitjai az ösztrogénreceptor alfa (ER α) és béta (ER β) altípusához is kötődhetnek, mindkettőhöz nagyjából hasonló affinitással. Kémiai szerkezetének következtében ösztrogénszerű hatású, és anabolikus hatást fejt ki a célsejteken. A kötődés erőssége nagyjából a 17 β -ösztadiol kötődési erejének huszada (35). Az ER fejlődéstani és hormonrendszerben betöltött szerteágazó szerepének következtében az állati szervezetben szinte mindenhol megtalálható, emiatt a ZEA is globális, azaz szervrendszerekre kiterjedő hatása van. Legfontosabb és legjobban ismert hatása a szaporodásbiológiai elváltozások előidézése (anösztrozis, álvemhesség, halvaszületések arányának

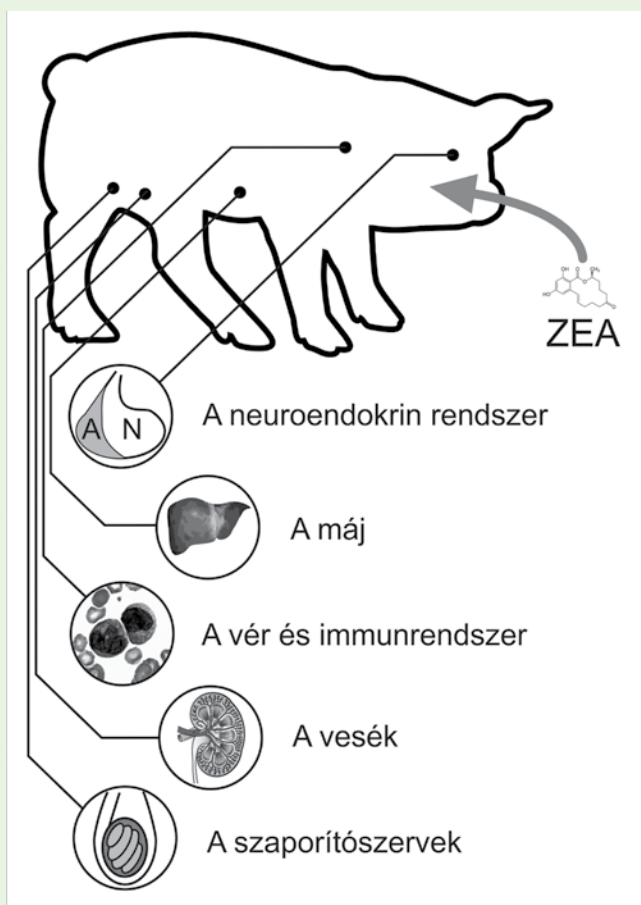
Legfontosabb és legjobban ismert hatása a szaporodásbiológiai elváltozások előidézése

Károsítja az immunrendszer, a csontok, a máj, a vese, a szaporítószervek, a nemi mirigyek, a hormonrendszer és a központi idegrendszer fiziológiás működését

növekedése, esetlegesen a vemhes állat magzatának fejlődésében beálló káros változások) (59). Ösztrogénszerű felépítésének következtében potenciálisan minden ER-ral rendelkező szerv fiziológiás működését képes megváltoztatni. Miután bekerült a szervezetbe, szövetspecifikus módon károsítja az immunrendszer, a csontok, a máj, a vese, a szaporítószervek és a nemi mirigyek, a hormonrendszer és a központi idegrendszer fiziológiás működését (1. ábra).

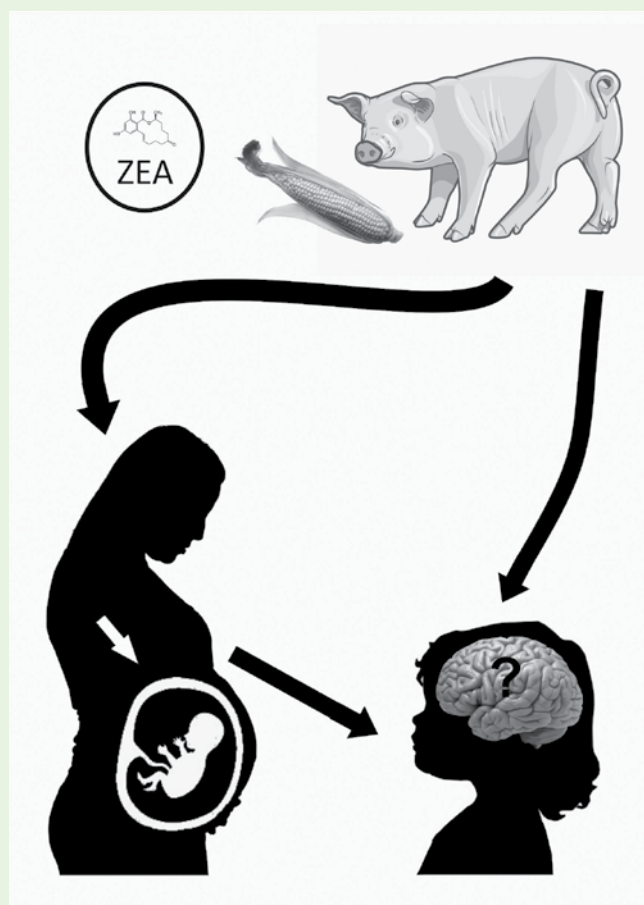
A ZEA-toxikózis hatása állatfajonként igen különböző lehet, a következő okokból:

1. A 3α - és 3β -HSD enzim széles körű előfordulása következtében akár más szerveket is érinthet különböző fajokban, ill. az egyes állatfajok ZEA-val szembeni egyedi érzékenysége is erősen különbözhet.
2. A ZEA kiválasztása a májon keresztül az epével történik bioszintetikus konjugációt követően. Ha a mikotoxin nem detoxifikálódik, az enterohepatikus körfolyamat segítségével visszakerülhet a bélbe, majd újra felszívódhat (50). Az eredeti vegyület és/vagy annak metabolitjai az uridin-difoszfát-glükuronil-transzferáz (UDPGT) enzimek segítségével glükuronsavval való konjugálás után vizelettel is kiürülhetnek a szervezetből, a kiválasztás fő útja függ az állatfajtól (18, 82).
3. Gombatoxinok kitétt kérődzőkben megfigyelhető egy speciális detoxifikáló folyamat jelenléte is. A bendő mikroorganizmusok képesek egyes miko-



1. ÁBRA. A zearalenon mikotoxin által károsított szervrendszerek

FIGURE 1. The target organs of the zearalenone mycotoxin



2. ÁBRA. A zearalenon terjedése a táplálékláncban

FIGURE 2. The spreading of zearalenone in the food chain

toxinokat (pl. ochratoxin) lebontani, így elsődleges határ vonalat alkotva a szarvasmarhák, a juhok és a kecskék szervezetében. A ZEA esetében ennek a mechanizmusnak pozitív hatása azonban megkérdőjelezhető, ugyanis a mikotoxint a bendőben található mikroorganizmusok alfa- és béta-zearalenollá alakítják. A béta-zearalenol esetén beszélhetünk inaktivációról, az alfa-zearalenol hatása azonban erősebb, mint amit a kutatók ZEA jelenlétében tapasztaltak, a hatások összegzése után tehát erőtejesebb ösztrogénszerű hatás tapasztalható (34). Ugyanez a kutatás kimutatta, hogy a ZEA esetében a bakteriális bontás mértéke elhanyagolható. Emellett a gombával fertőzött gabona tápanyagtartalmának átalakulása következtében a bendő mikroflóra-összetétele is megváltozik, az F-2 mikotoxinszennyezettség a takarmányban nagy fehérjeszintet, majd a bendőben történő fehérjebontás következtében nagyobb ammóniaszintet eredményez. Ezek a változások is károsíthatják a bendő ZEA-bontó képességét (15, 67).

Ha követjük a zearalenon útját a táplálkozási láncban, a hormonrendszert károsító hatását először a szennyezett takarmányt fogyasztó állatokban figyelhetjük meg (2. ábra). A gombatoxinok kitett állat húsa, teje (8, 25, 51, 56, 66) és akár a tojása is (81) tartalmazhatja az ED-t, amely a bőrön keresztüli felszívódás lehetőségével (5) közvetett módon is bejuthat a másodlagos fogyasztó, pl. a még anyatejjel táplálkozó fiatal állat szervezetébe (75). A ZEA-val kezelt tehének tejének fogyasztása után a gombatoxin jelenléte emberben ugyanakkor nem volt detektálható (58), bizonyos humán kórképekben azonban kimutatható volt a ZEA hatása (49), valószínűsíthetően szennyezett élelmiszerek (zabpehely, müzliszeletek, nyers magvak) fogyasztásának következtében.

A gombatoxinok kitett állat húsa, teje és akár a tojása is tartalmazhatja azt

A ZEARELENON HATÁSA A VÉRKÉPZÉSRE

A ZEA többféle módon is károsíthatja bizonyos sejtek működését. Különböző állatfajokból származó, petefészekből, veséből, csontvelőből és májsejtekből előállított sejt kultúrákon végzett kísérletek során bizonyították a ZEA apoptotikus hatását (7, 48); emellett a DNS fragmentálódását is előidézheti, rákkeltő hatású, leállíthatja a sejtciklust (1), károsíthatja a kromoszómákat, így elősegíti a mikronukleuszok (sérült kromoszómatermelékek) keletkezését is (44, 55).

A csontvelőben zajló folyamatos sejtosztódás és érés elengedhetetlen a szervezet vérvégképzésének, fiziológiás anyagcseréjének és az immunrendszer helyes működésének fenntartásához. Ismert, hogy a ZEA patkányban, sertésben és emberben is csökkenti a vér sejt alkotóelemeinek mennyiségét (42); csökkent vérlemezkeszintet (29) és a vérvégképző szövet sejtjeinek apoptózisát vagy necrosisát okozhatja (74). Emellett az ösztrogénhatás következtében fellépő mielofibrózis és oszteoporózis kialakításában is szerepe van (36). A ZEA legjellemzőbb sejtosztódásra gyakorolt hatása azonban a fehérvérsejtképzés csökkenése.

Az immunrendszer igen sok sejtípusból tevődik össze. Azok a sejtek az ED potenciális célpontjai, amelyek ER-receptorral rendelkeznek – ilyen sejtek pl. a B- és T-sejtek, a NK-sejtek, a monociták és a makrofágok (2, 14, 27). Az utóbbi évtizedben több publikáció is foglalkozott a rágcsálók immunrendszerének gyengülésével ZEA-kezelés után (29, 57). Egerekben ZEA-kezelés hatására pl. csökkent lymphocytá, IgG, IgM, B-sejt, T-sejt, NK-sejt és citokinszint volt tapasztalható (61). Ovariektomizált patkányokban 28 napos ZEA-kezelést követően a thymus – vagy csecsemőmirigy – sorvadott, a lépben található B-sejtek száma csökkent, továbbá az állatok ellenanyagtermelésének és a macrophagok peroxidáz-aktivitásának mértéke is kisebb volt, mint a kontroll állatokban (26). Parvovírussal fertőzött patkányok, amelyek a vírus beadását megelőzően ZEA-kezelést kaptak, csökkent immunoglobulin- és citokinszintet mutattak a kontrollcsoporthoz

A ZEA apoptotikus, genotoxikus, ill. rákkeltő hatással rendelkezik

A sejtosztódásra gyakorolt káros hatása révén a ZEA erőteljes immunszuppresszív tulajdonságú

képest (12). A ZEA hasonló hatású sertések immunrendszerében is, ahol a kezelés után gyengébb sejtosztódási képesség figyelhető meg (42), és a sejtek mellett a különböző citokinek, a termelődő immunoglobulinok, a TNF- α (45) és az IL-8 szintje is csökken (46). Bizonyos esetekben azonban gyulladást kiváltó hatású (28), emiatt megemelkedik egyes citokinek (IL-2, IL-12, IFN- γ) szintézise (53). Csökkent fehérvérsejtszám tapasztalható ZEA-kezelés hatására brojlercsirkékben (6, 79), szarvasmarhában (39, 76) és emberben is (4, 21).

A fenti eredmények egyértelműen azt mutatják, hogy a ZEA erőteljes immunszuppresszív hatással rendelkezik.

A ZEARALENON KIVÁLASZTÁSA

A máj a méregtelenítő szerepe következtében a szervezetbe jutott ZEA nagy részével kapcsolatba kerül

A máj a méregtelenítő szerepe következtében a szervezetbe jutott ZEA nagy részével kapcsolatba kerül. ZEA-val szennyezett takarmány fogyasztása után a mikotoxin jelenléte kimutatható volt halak (70), pulykák (54), nyulak (13), patkányok és sertések májában (29, 43). A ZEA szervezetbe kerülése után ezekben az állatokban akár heveny májelégtelenséget is előidézhet, ugyanis citotoxikus hatása van a máj szöveti szerkezetére (68), ahol károsodást és súlyosabb esetben hepatocellularis carcinomát okozhat (52, 69). A ZEA, a szöveti károsodás okozta hatáson felül, bizonyos májenzimek (aszpartát-amino-transzferáz – AST, alanin-amino-transzferáz – ALT, alkalikus-foszfataz – ALP, gamma-glutamil-transzferáz – GGT és laktát-dehidrogenáz – LDH) szintjére is hatással van. Különböző dózisban adott (10, 100 $\mu\text{g}/\text{ttkg}$) ZEA-kezelés nyulakban növelte az AST, ALT, ALP, GGT és LDH aktivitását, amely több nappal a kezelés után is emelkedett maradt (13). Patkányokban kis dózisban adagolt ZEA hatására először az ALP-szint nőtt, majd a dózis növelése (> 1mg/ttkg) után az ALT-, AST- és GGT-szint is megemelkedett, amihez a máj kismértékű nagyobbodása társult (16, 43). JIANG és mtsai hasonló változásokat figyeltek meg sertésben (32).

A májban részben metabolizálódott ZEA kiválasztásának egyik útja a vesén keresztül történik. A vese fokozott vérkeringésnek köszönhetően a többi szervhez képest nagyobb mennyiségű mikotoxinnal találkozik, emellett igen sok, a mérgeanyagok kiválasztásában lényeges transzportermolekulával is rendelkezik. Ezek a molekulák elősegítik a ZEA lokális aktív felvételét és annak intracelluláris akkumulációját a vesében, amely ennek köszönhetően a ZEA toxikus hatásának egyik erősen kitett szervvé válik (30). Ezt igazolja a GAJECKA és mtsai által elvégzett kísérlet is, amelyben mérték a ZEA-kontamináció mértékét nőstény vaddisznók szöveteiben, szennyezett takarmány elfogyasztása után. A mintákban a mikotoxin nagy dózisban leginkább a vesében és a méhben volt kimutatható (22).

A ZEA dózisfüggő módon károsítja a vese szövetét több emlősfajban is (31, 55), és nem csupán a kifejlett egyedekben, de már a magzatban is (31). Veséből előállított sejt kultúrákban a lizoszómák legyengülését és korai szétesését idézte elő, elősegítve ezzel az apoptotikus folyamatokat (23, 38) és kórosan befolyásolhat egyes lokális enzimműködéseket (37), továbbá fokozza az adott szervben az oxidatív stressz által előidézett károsodás mértékét (62). Ezen nephrotoxikus folyamatok gyengíthetik a vese méregtelenítő kapacitását, így több mikotoxin halmozódhat fel a mérgező állat szervezetében.

A ZEA dózisfüggő módon károsítja a vese szövetét már a magzatban is

A SZAPORÍTÓSZERVEK, A NEUROENDOKRIN RENDSZER ÉS AZ IDEGRENDSZER KÁROSODÁSA

A ZEA-mérgezés egyik legismertebb és legjobban kutatott irányvonala az állatok szaporodásbiológiájára kifejtett hatása, hiszen E2-szerű tulajdonsága leginkább a szaporítószerveken, az endokrin szerveken és az ezeket szabályozó központi

A ZEA károsító hatása a szaporítószervek fejlődésén, anatómiáján mutatkozik meg először

idegrendszeri (KIR) struktúrákon figyelhető meg. Mivel ezek igen szoros kapcsolatban állnak egymással, ha a szabályozás akár csak egy ponton is módosul, a hormonális és a feed-back szabályozás következtében a szervezet teljes neuroendokrin rendszer működése károsodhat.

A rendszer működésbeli rendellenességei a szaporítószervek fejlődésén, anatómiáján mutatkoznak meg először. A ZEA hatására korai pubertás, a méh megnagyobbodása, a petefészkek tömegének abnormális növekedése tapasztalható nőstény patkányban és sertésben is (16). Hím állatokban a spermatogenezis károsodása figyelhető meg (41, 80). Az anatómiai elváltozásokat jellemzően élettani, szaporodásbiológiai problémák is követik. Az állatok termékenysége csökken, az átlagos alomszám kisebb, mint a mikotoxinnal nem szennyezett takarmányt fogyasztó állományban (50). Sertésben és szarvasmarhában már igen kicsi (10^{-6} ng/ml) ZEA-vérkoncentráció mellett is megfigyelhetők voltak zavarok a megtermékenyülés, az ovuláció, a beágyazódás és a magzati fejlődés folyamatában, valamint az újszülöttek túlélőképességében is (59). Az állattartásban a ZEA élettani hatásának vizsgálata ezen okokból kiemelt fontosságú.

Mivel a ZEA E2-szerű hatású, sok ponton képes megváltoztatni a neuroendokrin szabályozás folyamatait. A mikotoxin a mellékvese, a pajzsmirigy és az agyalapi mirigy hormontermelő sejtjeit egyaránt károsíthatja, megváltoztatva ezzel a vérben mérhető pajzsmirigyhormon, E2 és progeszteron mennyiségét (45). ZEA hatására hím állatokban csökken a Leydig-sejtek tesztoszteronszintézise (40). A hormonok fiziológiástól eltérő szintje is indukálhatja a szaporítószervek nem kielégítő működését.

A ZEA az idegrendszer működését is képes modulálni. A központi idegrendszerben (KIR) jelentős hatása van, de a környéki, vegetatív idegrendszerben is megfigyeltek már a toxin hatására kialakuló elváltozásokat (24). A KIR a szervezetben igen védetten helyezkedik el, emiatt ellenáll a legtöbb vérben keringő toxikus anyaggal szemben. A ZEA (és metabolitjai) azonban átjutnak a vér-agy gáton (78), ill. károsítják azt, így legyengítve az állatot, ezzel további toxikózisokat vagy betegségeket idézve elő (11, 60, 77). Miután a toxin átlépte a KIR „védőburkát”, E2-szerű hatásának következtében egyrészt képes befolyásolni a hormonrendszer központi szabályozását, másrészt az idegrendszer és az idegsejtek élettanát is károsíthatja az ezen sejteken előforduló ER-ek befolyásolásán keresztül (73).

Mivel bizonyos agyterületek ER-ben gazdagok, a ZEA erőteljesen befolyásolja működésüket. A ZEA az agyalapi mirigy hyperplasiáját okozhatja, a mirigy mérete akár háromszorosára is nőhet a kontrollállatokhoz képest (10). A szerv méretének növekedése a szabályzó hormonok termelésére is hatással van, főképp az elülső lebenyben termelődő hormonokra (follikulus stimuláló hormon – FSH, luteinizáló hormon – LH, mellékvesekéreg stimuláló hormon – ACTH, prolaktin – LH, növekedési vagy szomatotrop hormon – GH és pajzsmirigyserkentő hormon – TSH). ZEA-kezelés hatására az FSH-elválasztás és -termelés is csökken, de nő az LH-elválasztás mértéke (3). A hipotalamuszban a ZEA a kisspeptin szekrécióját serkenti (35). Ha a hipotalamusz és az agyalapi mirigy egyensúlya felborul, az korai pubertáshoz (47), esetleg a nemi érési folyamatok károsodásához vezet. A hipotalamusz, mint legmagasabb szintű neuroendokrin központ, kifejezetten érzékeny a ZEA jelenlétére. A felnőtt élet során a komplex módon zajló hipotalamikus folyamatok szoros hierachiában épülnek egymásra, ahol az egyes (al) funkciók a jobb és bal oldalon eltérő intenzitással, de szoros együttműködésben mennek végbe (71, 72). Ezen összetett rendszer kiépüléséhez is elengedhetetlen a fiziológiás ösztrogén- (és pajzsmirigyhormon-) koncentráció és a hozzá tartozó megfelelő receptorszint (63). A ZEA egyik legveszélyesebb, hosszú távú hatása az, ha az agyi fejlődés ezen rendkívül érzékeny szakaszában éri el a hipotalamuszt, így annak fejlődésében – és így a későbbi élet során is – maradandó elváltozásokat okoz.

A hipotalamusz, mint legmagasabb szintű neuroendokrin központ, kifejezetten érzékeny a ZEA jelenlétére

Bár a ZEA hatása főleg a neuroendokrin rendszerben jelentős, az agy többi részén is okozhat elváltozásokat. Mivel az E2 igen fontos feladatot lát el a központi idegrendszer fejlődése során, a ZEA károsíthatja a fejlődő agyi struktúrákat (33), ill. a későbbiekben manifesztálódó neurológiai és viselkedésbeli elváltozásokat is okozhat a fejlődő szervezetben (64).

KÖVETKEZTETÉSEK

A ZEA endokrin rendszert károsító hatásával már igen régóta foglalkoznak, emellett azonban az állati és emberi szervezetben más, eltérő módokon is képes kárt okozni. Igen fontos, ám kevésbé ismert tény, hogy a vegyület erősen toxikus, sejtkárosító hatású is, ami általánosan az egész szervezetre kihat, kiválasztása a máj- és a veseműködés zavaraival járhat, valamint a táplálékláncon keresztül az emberbe is bejuthat, kóros elváltozásokat okozva.

A ZEA és a hasonló mikotoxinok Európa-szerte gyakran előfordulnak, ezért fontos a hatásmechanizmusuk és a mikotoxin-mérgezés tüneteinek ismerete. A '80-as évek egyik fontos kutatási iránya volt a ZEA-mérgezés patológiájának feltárása, ezt a trendet érdemes folytatni, hiszen napjainkban is jelentős károkat okoz az állattartásban.

A ZEA az endokrin rendszert befolyásoló hatása mellett erősen toxikus sejtkárosító vegyület

IRODALOM

1. ABID-ESSEFI, S. – BAUDRIMONT, I. et al.: DNA fragmentation, apoptosis and cell cycle arrest induced by zearalenone in cultured DOK, Vero and Caco-2 cells: prevention by Vitamin E. *Toxicology*, 2003. 192. 237–248.
2. ADORI, M. – KISS, E. et al.: Estrogen augments the T cell-dependent but not the T-independent immune response. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2010. 67. 1661–1674.
3. ARISPE, S. A. – ADAMS, B. – ADAMS, T. E.: Effect of phytoestrogens on basal and GnRH-induced gonadotropin secretion. *J. Endocrinol.*, 2013. 219. 243–250.
4. ATKINSON, H. A. C. – MILLER, K.: Inhibitory effect of deoxynivalenol, 3-acetyldeoxynivalenol and zearalenone on induction of rat and human lymphocyte proliferation. *Toxicol. Lett.*, 1984. 23. 215–221.
5. BOONEN, J. – MALYSHEVA, S. V. et al.: Human skin penetration of selected model mycotoxins. *Toxicol.*, 2012. 301. 21–32.
6. BORUTOVA, R. – FAIX, S. et al.: Effects of deoxynivalenol and zearalenone on oxidative stress and blood phagocytic activity in broilers. *Arch. Anim. Nutr.*, 2008. 62. 303–312.
7. BOUAZIZ, C. – SHARAF EL DEIN, O. et al.: Different apoptotic pathways induced by zearalenone, T-2 toxin and ochratoxin A in human hepatoma cells. *Toxicology*, 2008. 254. 19–28.
8. BURUMA, O. J. – BOTS, G. T.: Myopathy in familial hypokalaemic periodic paralysis independent of paralytic attacks. *Acta Neurol. Scand.*, 1978. 57. 171–179.
9. CALABRESE, E. J. – BALDWIN, L. A.: Toxicology rethinks its central belief. *Nature*, 2003. 421. 691–692.
10. CARROLL, J. A. – WALKER, M. A. et al.: Visual documentation of ovine pituitary gland development with magnetic resonance imaging following zearalenone treatment. *Lab. Anim.*, 2007. 41. 120–127.
11. CHAUDHARY, M. – LAKSHMANA RAO, P. V.: Brain oxidative stress after dermal and subcutaneous exposure of T-2 toxin in mice. *Food Chem. Toxicol.*, 2010. 48. 3436–3442.
12. CHOI, B.-K. – CHO, J. H. et al.: Zearalenone affects immune-related parameters in lymphoid organs and serum of rats vaccinated with porcine parvovirus vaccine. *Toxicol. Res.*, 2012. 28. 279–288.
13. ČONKOVÁ, E. – LACIAKOVÁ, A. et al.: The effect of zearalenone on some enzymatic parameters in rabbits. *Toxicol. Lett.*, 2001. 121. 145–149.
14. CUNNINGHAM, M. – GILKESON, G.: Estrogen receptors in immunity and autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2011. 40. 66–73.
15. DÄNICKE, S. – MATTHÄUS, K. et al.: Effects of Fusarium toxin-contaminated wheat grain on nutrient turnover, microbial protein synthesis and metabolism of deoxynivalenol and zearalenone in the rumen of dairy cows. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)*, 2005. 89. 303–315.
16. DENLI, M. – BLANDON, J. C. et al.: Efficacy of activated diatomaceous clay in reducing the toxicity of zearalenone in rats and piglets. *J. Anim. Sci.*, 2015. 93. 637.
17. DONG, M. – TULAYAKUL, P. et al.: Metabolic conversion of zearalenone to alpha-zearalenol by goat tissues. *J. Vet. Med. Sci.*, 2010. 72. 307–312.
18. DUCA, R. C. – MABONDZO, A. et al.: In vivo effects of zearalenone on the expression of proteins involved in the detoxification of rat xenobiotics. *Environ. toxicol.*, 2012. 27. 98–108.
19. ESCRIVÁ, L. – FONT, G. – MANYES, L.: In vivo toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: A review. *Food Chem. Toxicol.*, 2015. 78. 185–206.
20. FAZEKAS, B. – KIS, M. – HAJDU, E. T.: Data on the contamination of maize with fumonisin B1 and other fusariotoxins in Hungary. *Acta Vet. Hung.*, 1996. 44. 25–37.
21. FORSELL, J. H. – PESTKA, J. J.: Relation of 8-ketotrichothecene and zearalenone analog structure to inhibition of mitogen-induced human lymphocyte blastogenesis. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1985. 50. 1304–1307.

22. GAJECKA, M. – SŁAWUTA, P. et al.: Zearalenone and its metabolites in the tissues of female wild boars exposed per os to mycotoxins. *Toxicol.*, 2016. 114. 1–12.
23. GAO, F. – JIANG, L. et al.: Genotoxic effects induced by zearalenone in a human embryonic kidney cell line. *Mutat. Res./Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 2013. 755. 6–10.
24. GONKOWSKI, S. – OBREMSKI, K. – CALKA, J.: The Influence of Low Doses of Zearalenone on Distribution of Selected Active Substances in Nerve Fibers Within the Circular Muscle Layer of Porcine Ileum. *J. Mol. Neurol. Sci.*, 2015. 56. 878–886.
25. HAGLER, W. M. – DANKÓ, G. et al.: Transmission of zearalenone and its metabolite into ruminant milk. *Acta Vet. Acad. Sci. Hung.*, 1980. 28. 209–216.
26. HUEZA, I. M. – RASPANTINI, P. C. F. et al.: Zearalenone, an estrogenic mycotoxin, is an immunotoxic compound. *Toxins*, 2014. 6. 1080–1095.
27. IGARASHI, H. – KOURO, T. et al.: Age and stage dependency of estrogen receptor expression by lymphocyte precursors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001. 98. 15131–15136.
28. JAKIMIUK, E. – RADWIŃSKA, J. et al.: Evaluation of selected serum biochemical and haematological parameters in gilts exposed per os to 100 ppb of zearalenone. *Pol. J. Vet. Sci.*, 2015. 18. 865–872.
29. JAMES, L. J. – SMITH, T. K.: Effect of dietary alfalfa on zearalenone toxicity and metabolism in rats and swine. *J. Anim. Sci.*, 1982. 55. 110–118.
30. JIA, Z. – LIU, M. et al.: Toxic effects of zearalenone on oxidative stress, inflammatory cytokines, biochemical and pathological changes induced by this toxin in the kidney of pregnant rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2014. 37. 580–591.
31. JIA, Z. – YIN, S. et al.: Modified halloysite nanotubes and the alleviation of kidney damage induced by dietary zearalenone in swine. *Food addit. Contam.*, 2015. 32. 1312–1321.
32. JIANG, S. Z. – YANG, Z. B. et al.: Effects of purified zearalenone on growth performance, organ size, serum metabolites, and oxidative stress in postweaning gilts. *J. Anim. Sci.*, 2011. 89. 3008–3015.
33. JOCSEK, G. – KISS, D. S. et al.: Comparison of Individual and Combined Effects of Four Endocrine Disruptors on Estrogen Receptor Beta Transcription in Cerebellar Cell Culture: The Modulatory Role of Estradiol and Triiodo-Thyronine. *Int. J. Environ. Res. Pub. Health*, 2016. 13. 619.
34. KIESSLING, K. H. – PETERSSON, H. et al.: Metabolism of aflatoxin, ochratoxin, zearalenone, and three trichothecenes by intact rumen fluid, rumen protozoa, and rumen bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1984. 47. 1070–1073.
35. KRISZT, R. – WINKLER, Z. et al.: Xenoestrogens Ethinyl Estradiol and Zearalenone Cause Precocious Puberty in Female Rats via Central Kisspeptin Signaling. *Endocrinol.*, 2015. 156. 3996–4007.
36. KUIPER-GOODMAN, T. – SCOTT, P. M. – WATANABE, H.: Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1987. 7. 253–306.
37. LI, L. – WU, X. et al.: Zearalenone Inhibits Rat and Human 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2. *BioMed Res. Int.*, 2015. 2015. 283530.
38. LIANG, Z. – REN, Z. et al.: Individual and combined effects of deoxynivalenol and zearalenone on mouse kidney. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2015. 40. 686–691.
39. LIOI, M. – SANTORO, A. et al.: Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes. *Mutat. Res./Gen. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 2004. 557. 19–27.
40. LIU, Q. – WANG, Y. et al.: Zearalenone inhibits testosterone biosynthesis in mouse Leydig cells via the crosstalk of estrogen receptor signaling and orphan nuclear receptor Nur77 expression. *Toxicol. In Vitro*, 2014. 28. 647–656.
41. LU, J.: “[Related factors of sperm DNA damage: Advances in studies]”. *Zhonghua nan ke xue. Nation. J. Androl.*, 2015. 21. 675–680.
42. LUONGO, D. – DE LUNA, R. et al.: Effects of four Fusarium toxins (fumonisin B1, α -zearalenol, nivalenol and deoxynivalenol) on porcine whole-blood cellular proliferation. *Toxicol.*, 2008. 52. 156–162.
43. MAAROUFI, K. – CHEKIR, L. et al.: Zearalenone induces modifications of haematological and biochemical parameters in rats. *Toxicol.*, 1996. 34. 535–540.
44. MALEKINEJAD, H. – MAAS-BAKKER, R. – FINK-GREMMELS, J.: Species differences in the hepatic biotransformation of zearalenone. *Vet. J.*, 2006. 172. 96–102.
45. MARIN, D. E. – TARANU, I. et al.: Effects of zearalenone and its derivatives on porcine immune response. *Toxicol. In Vitro*, 2011. 25. 1981–1988.
46. MARIN, D. E. – TARANU, I. et al.: Effects of zearalenone and its derivatives on the innate immune response of swine. *Toxicol.*, 2010. 56. 956–963.
47. MASSART, F. – SAGGESE, G.: Oestrogenic mycotoxin exposures and precocious pubertal development. *IJA*, 2010. 33. 369–376.
48. MINERVINI, F. – GIANNOCCARO, A. et al.: Influence of mycotoxin zearalenone and its derivatives (alpha and beta zearalenol) on apoptosis and proliferation of cultured granulosa cells from equine ovaries. *Reprod. Biol. Endocrin.*, 2006. 4. 62.
49. MINERVINI, F. – GIANNOCCARO, A. et al.: Investigations on cellular proliferation induced by zearalenone and its derivatives in relation to the estrogenic parameters. *Toxicol. Lett.*, 2005. 159. 272–283.
50. MINERVINI, F. – DELL’AQUILA, M. E.: Zearalenone and Reproductive Function in Farm Animals. *Int. J. Mol. Sci.*, 2008. 9. 2570–2584.
51. MIROCHA, C. J. – PATHRE, S. V. – ROBISON, T. S.: Comparative metabolism of zearalenone and transmission into bovine milk. *Food Cosm. Toxicol.*, 1981. 19. 25–30.
52. National Toxicology Program.: Carcinogenesis Bioassay of Zearalenone (CAS No. 17924-92-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, 1982. 235. 1–155.
53. OBREMSKI, K. – WOJTAHA, P. et al.: The influence of experimental administration of low zearalenone doses on the expression of Th1 and Th2 cytokines and on selected subpopulations of lymphocytes in intestinal lymph nodes. *Pol. J. Vet. Sci.*, 2015. 18. 489–497.
54. OLSEN, M. – MIROCHA, C. J. et al.: Metabolism of High Concentrations of Dietary Zearalenone by Young Male Turkey Poults. *Poult. Sci.*, 1986. 65. 1905–1910.
55. OUANES, Z. – ABID, S. et al.: Induction of micronuclei by Zearalenone in Vero monkey kidney cells and in bone marrow cells of mice: protective effect of Vitamin E. *Mutat. Res./Gen. Toxicol. Environ. Mutag.*, 2003. 538. 63–70.
56. PALLYUSIK, M. – HARRACH, B. et al.: Transmission of zearalenone and zearalenol into porcine milk. *Acta Vet. Acad. Sci. Hung.*, 1980. 28. 217–222.

57. PESTKA, J. J. – TAI, J.-H. et al.: Suppression of immune response in the B6C3F1 mouse after dietary exposure to the fusarium mycotoxins deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone. *Food Chem. Toxicol.*, 1987. 25. 297–304.
58. PRELUSKY, D. B. – SCOTT, P. M. et al.: Minimal transmission of zearalenone to milk of dairy cows. *J. Environ. Sci. Health*, 1990. 25. 87–103.
59. PRICE, W. D. – LOVELL, R. A. – MCCHESENEY, D. G.: Naturally occurring toxins in feedstuffs: Center for Veterinary Medicine Perspective. *J. Anim. Sci.*, 1993. 71. 2556–2562.
60. RAVINDRAN, J. – AGRAWAL, M. et al.: Alteration of blood brain barrier permeability by T-2 toxin: Role of MMP-9 and inflammatory cytokines. *Toxicology*, 2011. 280. 44–52.
61. SALAH-ABBÈS, J. BEN – ABBÈS, S. et al.: Zearalenone induces immunotoxicity in mice: possible protective effects of radish extract (*Raphanus sativus*). *J. Pharm. Pharmacol.*, 2008. 60. 761–70.
62. SALEM, I. BEN – BOUSSABBEH, M. et al.: Protective effect of Crocin against zearalenone-induced oxidative stress in liver and kidney of Balb/c mice. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2015. 22. 19069–19076.
63. SCALISE, T. J. – GYÖRFFY, A. et al.: Ligand-induced changes in Oestrogen and thyroid hormone receptor expression in the developing rat cerebellum: A comparative quantitative PCR and Western blot study. *Acta Vet. Hung.*, 2012. 60. 263–284.
64. SCHOENTAL, R.: Fusarial mycotoxins and behaviour: possible implications for psychiatric disorder. *Br. J. Psychiatry*, 1985. 146. 115–119.
65. SCHOTHORST, R. C. – VAN EGMOND, H. P.: Report from SCOOP task 3.2.10 “collection of occurrence data of Fusarium toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU member states”: Subtask: trichothecenes. *Toxicol. Lett.*, 2004. 153. 133–143.
66. SCOTT, P. M. – LAWRENCE, G. A.: Liquid chromatographic determination of zearalenone and alpha- and beta-zearalenols in milk. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 1988. 71. 1176–1179.
67. SEELING, K. – BOGUHN, J. et al.: On the effects of Fusarium toxin contaminated wheat and wheat chaff on nutrient utilisation and turnover of deoxynivalenol and zearalenone *in vitro* (Rusitec). *Toxicol. In Vitro*, 2006. 20. 703–711.
68. SUN, L.-H. – LEI, M. et al.: Individual and combined cytotoxic effects of aflatoxin B1, zearalenone, deoxynivalenol and fumonisin B1 on BRL 3A rat liver cells. *Toxicol.*, 2015. 95. 6–12.
69. TIEMANN, U. – BRÜSSOW, K.-P. et al.: Influence of diets with cereal grains contaminated by graded levels of two Fusarium toxins on selected enzymatic and histological parameters of liver in gilts. *Food Chem. Toxicol.*, 2006. 44. 1228–1235.
70. TOLA, S. – BUREAU, D. et al.: Effects of Wheat Naturally Contaminated with Fusarium Mycotoxins on Growth Performance and Selected Health Indices of Red Tilapia (*Oreochromis niloticus* × *O. mossambicus*). *Toxins*, 2015. 7. 1929–1944.
71. TOTH, I. – KISS, D. S. et al.: Estrogen- and satiety state-dependent metabolic lateralization in the hypothalamus of female rats. *PLoS ONE*, 2015. 10.
72. TOTH, I. – KISS, D. S. et al.: Hypothalamic sidedness in mitochondrial metabolism: New perspectives. *Reprod. Sci.*, 2014. 21. 1492–1498.
73. TURCOTTE, J. C. – HUNT, P. J. B. – BLAUSTEIN, J. D.: Estrogenic effects of zearalenone on the expression of progesterin receptors and sexual behavior in female rats. *Horm. Behav.*, 2005. 47. 178–184.
74. VLATA, Z. – PORICHIS, F. et al.: A study of zearalenone cytotoxicity on human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicol. Lett.*, 2006. 165. 274–281.
75. VÖLKEL, I. – SCHRÖER-MERKER, E. – CZERNY, C.-P.: The Carry-Over of Mycotoxins in Products of Animal Origin with Special Regard to Its Implications for the European Food Safety Legislation. *Food Nutr. Sci.*, 2011. 2. 852–867.
76. WADA, K. – HASHIBA, Y. et al.: Effects of Mycotoxins on Mitogen-stimulated Proliferation of Bovine Peripheral Blood Mononuclear Cells. *J. Vet. Med. Sci.*, 2008. 70. 193–196.
77. WANG, J. – FITZPATRICK, D. – WILSON, J.: Effect of T-2 Toxin on Blood-Brain Barrier Permeability Monoamine Oxidase Activity and Protein Synthesis in Rats. *Food Chem. Toxicol.*, 1998. 36. 955–961.
78. WEIDNER, M. – HÜWEL, S. et al.: Influence of T-2 and HT-2 Toxin on the Blood-Brain Barrier In Vitro: New Experimental Hints for Neurotoxic Effects. *PLoS ONE*, 2013. 8.
79. YEGANI, M. – SMITH, T. K. et al.: Effects of feeding grains naturally contaminated with Fusarium mycotoxins on performance and metabolism of broiler breeders. *Poult. Sci.*, 2006. 85. 1541–1549.
80. ZATECKA, E. – DED, F. et al.: Effect of zearalenone on reproductive parameters and expression of selected testicular genes in mice. *Reprod. Toxicol.*, 2014. 45. 20–30.
81. ZHU, R. – ZHAO, Z. et al.: A simple sample pretreatment method for multi-mycotoxin determination in eggs by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr.*, 2015. 1417. 1–7.
82. ZINEDINE, A. – SORIANO, J. M. et al.: Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: An oestrogenic mycotoxin. *Food Chem. Toxicol.*, 2007. 45. 1–18.

Közlésre érke.: 2016. aug. 18.