

The role of odours,
pheromones, kairomones
and interomones in
the life of animals

Literature review

G. Korsós**
I. M. Tóth
K. Fodor
S. Gy. Fekete

ÁTE Állattenyésztési,
Takarmányozástani és
Laborállat-tudományi Tanszék

**korsos.gabriella@gmail.com

Szagok, feromonok, kairomonok és interomonok az állatok életében*

Irodalmi összefoglaló

*Tóth Ibolya Mária 2016. évi TDK munkájának fölhasználásával

Korsós Gabriella, Tóth Ibolya Mária, Fodor Kinga, Fekete Sándor György**

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők bemutatják, hogy a szaganyagok hogyan befolyásolják az állatok viselkedését és epigenetikáját. A különleges feromonok, kairomonok és interomonok szerepe kiemelkedően jelentős, sajátosan hatnak az állatok egyéni és szociális viselkedésére, bizonyos fajokban a szaporodásbiológiai állapotra. Egyes szaganyagoknak fontos szerepe lehet az állatorvosi praxisban, a szagokkal szembeni viselkedésre építve modellek alakíthatók ki, ill. a gyakorlatban alkalmazható veszélytelen rágcsálóriasztó fejleszthető.

SUMMARY

The environmental smells influence the behaviour and occasionally the epigenetics of mammals. The epigenetic factors are regulated independently from the base sequence of the DNA and by means of the germ lines, the environment-induced phenotypic changes can be inherited. According to the characteristics of the smell substances a chemical map is developed in the olfactory bulb. The vomeronasal organ (VNO) has an important role in the pheromone-transferred communication. The VNO is expressing specific major histocompatibility genes, too. In horses and felidae a specific behaviour form, the Flehmen-reaction facilitates pheromone molecules to get the VNO. The intraspecific communication is attained by means of the pheromones, especially in the social and sexual relations. The kairomones are functioning in the communication between species. The interomones are smell compounds influencing the behaviour or physiology of other species, with or without a positive or negative effect for the releaser. Some interomes may decrease the stress of other species, having a significance of animal welfare. The HEPA-filter of rodents' cages does not isolate smells. In rat experiment the smell substance of the fox faeces (2,4,5-trimethyl-thiol=TMT) caused an expressed freezing reaction. The TMT increased the blood ACTH and corticosterone level in rats. In the behaviour of mice, the concentrated, synthetic TMT had only a repellent effect, nevertheless the TMT in fox faeces proved as a real predator stimulus. The irritative smells like toluol induced fear or aversive behaviour. Based on the inherited fear against the smells, ethological animal models can be outlined and environmentally safe dog-cat relaxant, as well as rodent repellent can be developed.

A SZAGÉRZÉKELÉS ANATÓMIAI HÁTTERE ÉS A SZAGTÉRKÉP

A szaglás feladata a levegőben oldott molekulák érzékelése. Az egyik legősibb érzékszervünk, jelentősége fajonként eltér, ahogy érzékenysége is igen nagy változatosságot mutat. Egyes fajok életében rendkívül fontos szerepet tölt be, így például a kutyák vagy a rágcsálók esetében. Szerepe lehet a táplálék fölku-
tatásában, a kommunikációban és a veszély elkerülésében.

**A szaglás az egyik legősibb érzékszerv, szerepe van a táplálék fölku-
tatásában, a kommunikációban és a veszély elkerülésében**

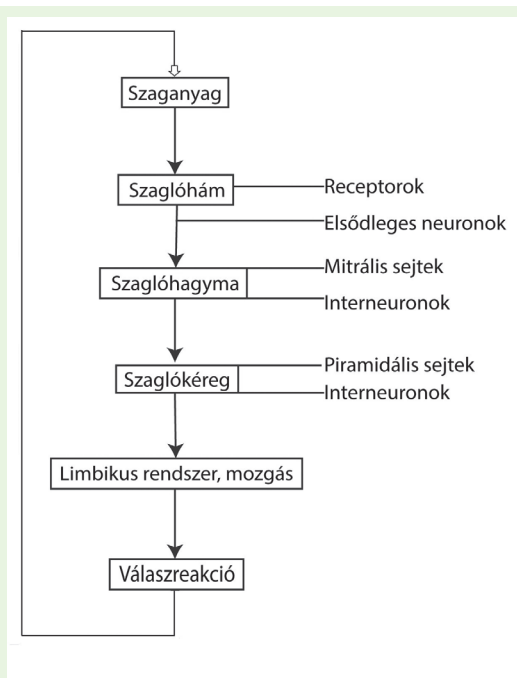
A szaglás során az érzőneuron felszínén a szagmolekula az „elsődleges hírvivő” szerepét tölti be

Az egyes receptortípusok eltérő szagmolekulákat kötnek meg

A szaglás során az érzőneuron felszínén a szaganyag–receptormolekula-komplex létrejöttékor a szagmolekula az „elsődleges hírvivő” szerepét tölti be, a kialakuló depolarizáció elektromos impulzusokat gerjeszt, amelyek következtében a szagmolekula általi információ eljut az agyba (9, 46, 52, 54, 71). Xu és mtsai, háromdimenziós mágneses rezonancia készülék (nuclear magnetic resonance imaging – 3D-NMRI) segítségével föltérképezték a patkány agyában futó fontosabb idegpályákat és azok kivetítési központjait (96). Buck és Axel leírták a szaglószerrendszert fölépítését és a szaglóreceptorok működését rágcsálókban (11). A szaglóhám milliónyi szaglóideget tartalmaz, amelyek az információt közvetlenül a szaglóhagymába továbbítják. A receptorok az orrüregben a szaglóreceptorsejtekben találhatók. Minden egyes szaglóreceptorsejt csak egyféle szaglóreceptort fejez ki, és minden egyes receptor korlátozott számú szaganyagot érzékel. Minden egyes receptor egy 7-transzmembrán-fehérjéből áll, amelynek szerkezeti változása a szaganyag kapcsolódása esetén a G-protein aktiválódását eredményezi. Ennek eredményeként a szaglóreceptorsejtek által kiváltott jel a projekciós pályákon át a központi idegrendszerbe jut. Az egyes receptortípusok eltérő szagmolekulákat kötnek meg (2). Buck és Axel

kutatásuk során azt is megállapították, hogy a szaglóhamban kifejeződő szaglóreceptorok kódolásában a gének nagy csoportja játszik szerepet, amelyek az emlősállatok teljes génkészletének körülbelül 30%-át teszik ki (11).

A szaghoz kapcsolódó információ a szaglóhagymába (*bulbus olfactorius*) jut, ahová a szaglóérzéért felelős érző idegpárok (*nervus olfactorius*) összetérő axonjai jutnak el. A *nervus olfactorius* sejtjei ki a szaglóreceptorokat (61). A szaglóhagyma a központi szaglószerrendszert első átkapcsolási pontja, kérgi szerkezete egymástól jól elhatárolt rétegekből és glomeruláris egységekből áll. A szaglóhamban minden egyes érzőidegsejt külön axont bocsát a szaglóhagyma egy meghatározott glomerulusához (62). Az egyes glomerulusok, amelyek a szerkezetileg hasonló vegyületeket érzékelik, kapcsolatban állnak a szaglóhagyma meghatározott területeivel, amelynek révén a szaganyagok molekuláris tulajdonságainak megfelelően egy kémiai térkép ("szagtérkép") jön létre a szaglóhagymában (23, 62, 90). Az azonosított glomerulusokból kiinduló axonok diffúzan átszövik a piriform agykérgi területet (24, 33, 68, 84), amely a szaglóhagymából érkező információ legnagyobb kiterjedésű célterülete. Az *anterior nucleus olfactorius* és a *corticalis amygdala* projekciós pályákat is kapnak a szaglóhagymából (60, 84). A másodlagos szaglóidegpályák föltételezhetően kettéválnak és ennek révén a szaghoz kapcsolódó információ jellegzetes veleszületett és tanult viselkedésformákat hív elő (13, 41). A szaglás folyamatának fontosabb résztvevőit az 1. ábrán mutatjuk be.



1. ÁBRA. A szaglás folyamatának fontosabb anatómiai képletei és a szaglás folyamata

FIGURE 1. The anatomical elements and the mechanism of the smell sensation

A VOMERONASALIS SZERV (VNO) ANATÓMIÁJA ÉS ÉLETTANA

A vomeronasalis vagy Jacobson-féle szerv fontos szerepet tölt be a feromonokkal történő kommunikációban

A vomeronasalis szerv (VNO), vagy *Jacobson*-féle szerv fontos szerepet tölt be a feromonokkal történő kommunikációban. A halak és madarak kivételével a legtöbb gerinces állatfajban megtalálható az ékcsont és az ékporc által formált kis tokban. Emlősökben az orrsővény két oldalán két kidudorodásként észlelhető; mindkét oldali vomeronazális szerv egy-egy hosszúkás, csőszerű képletet alkot, amelynek elülső végét egy szűk vezeték köti össze az orrüreggel többek között rágcsálókban, nyulakban és emberben (55). Rágcsálókban közvetlenül az orrüreg elülső részébe nyílik (25, 29). A VNO üregének felszínét részlegesen a vomeronasalis hám borítja, amely kémiai anyagokat érzékel és bipoláris érzőneuronokat tartalmaz. A hám felszínét, a fő szaglószerrendszerrel ellentétben nem csillók, hanem mikrobolyhok borítják. A VNO mikrobolyhainak felszínén található kemoreceptor molekulák specifikusan megkötik a vomeronasalis hámot stimuláló feromontermészetű molekulákat és az így létrejövő molekula-receptorkomplex, sajátos membránátviteli folyamat révén (*transductio*), az apicalis membránon fejeződik ki (46, 54). A VNO-ban, a szaganyagreceptor-molekula-komplexek által létrejövő kémiai jel elektromos jellé alakul, amelyet a fő szaglógödörben lévő kidudorodás (*main olfactory bulb* – MOB) érzékel. A VNO neuronjaiból kiinduló axonok a szaglógödör hátsó részének területére, a járulékos szaglógödörben lévő dudorba (*accessory olfactory bulb* – AOB) kapcsolódnak (1). A VNO receptorai a 7-transzmembrán típusú fehérjereceptorok csoportjához tartoznak (69). A V2R-gének, a V2R-receptorok mellett specifikus MHC-géneket is kódolnak (34, 51). Mindkét szupergén család kódol különböző G-proteineket és a VR-gének által kifejezett receptorok axonjai ezek alapján, a járulékos szaglógödörben különféle alcsoportokra különülnek el. Mindkét VR-szupergén család tartalmaz inaktív, ún. "pszeudogéneket", amelyek valószínűleg a divergens evolúció során jöttek létre (80).

SZAGANYAGOK

A szaganyagokkal kapcsolatos kémiai jelek a fő szaglórendszerbe, míg a feromonokkal kapcsolatosak a járulékos szaglórendszerbe jutnak

A feromonok a fajon belüli szociális és szexuális kapcsolatokért felelősek

A kairomonok az állatfajok közötti kommunikációban játszanak szerepet, leginkább a ragadozó és a prédaállat kapcsolatában

A kémiai anyagokat érzékelő kemoszenzoros szervrendszer és a kémiai kommunikációban szerepet játszó jelzőanyagok tanulmányozásával a **feromonológia** foglalkozik. A kemoszenzoros neuronok projekciós pályáin át az információ két, egymással párhuzamos érzékelő rendszerhez jut el: a fő szaglórendszerhez (*Main Olfactory System* – MOS), ill. a járulékos szaglórendszerhez (*Accessory Olfactory System* – AOS). A kémiai jelzőanyagok szerepük alapján csoportba sorolhatóak a következők szerint: szaganyagok, feromonok, kairomonok és interomonok (76). A **szaganyagokkal** kapcsolatos kémiai jelek, amelyek a homeosztázis fenntartásában játszanak szerepet, a fő szaglórendszerbe jutnak. A **feromonokkal** kapcsolatos kémiai információ a járulékos szaglórendszerbe jut. A feromonok segítségével valósul meg a fajon belüli kommunikáció, az egyedek között létesülő szociális és szexuális kapcsolatok során. Feromonális szabályozás alatt áll az egyedek fajtárhoz való kötődése is, amely a szociális és a szexuális kapcsolatok kialakulását alapvetően meghatározza. Emiatt a feromonokat a „szociohormonoknak”, ill. a „szerelem illatának” is nevezik.

A **kairomonokat** a járulékos és a fő szaglórendszer egyaránt érzékeli. A kairomonok olyan feromonanalógok, amelyek az állatfajok közötti kommunikációban játszanak szerepet. A kairomonokat védekezési feromonoknak is nevezik, mert leginkább a ragadozó és a prédaállat kapcsolatában töltenek be meghatározó szerepet. A kairomonok az egyedekben a túléléshez kapcsolódó viselkedésformákat hívják elő, így az menekülést, a lefagyási reakciót, vagy a küzdelmet. Emiatt ezeket a kémiai anyagokat a „veszély illatának” is nevezik („smell of danger”).

Az interomonok másik faj egyedeinek viselkedését vagy élettanát befolyásolják, de nem követelmény, hogy pozitív vagy negatív hatással legyenek akár a kibocsájtó, akár a fogadó félre

A feromonok kimutathatók a nyálból, a vérből, a szövetekből és a légzőszervrendszerből is és már kis koncentrációkban hatékonyak

A „releasing” feromonok serkentik a központi idegrendszert és gyors viselkedésbeli reakciókat váltanak ki

A „primer” feromonok a hormonszintek függvényében befolyásolják a viselkedést

A riasztó feromonok a fajtársakat figyelmeztetik a közelgő veszélyre

Egyes föltételezések szerint az emberi kairomonok negatív hatást gyakorolnak az állatok stressztűrő képességére (38, 70).

Az **interomonok** olyan szaganyagok, amelyek másik faj egyedeinek viselkedését vagy élettanát befolyásolják, de nem követelmény, hogy pozitív vagy negatív hatással legyenek akár a kibocsájtó, akár a fogadó félre (49). Interomon például az anyanyúlban termelődő 2-metil-2-butenal. Ez a vegyület feromonként fajon belül az utódok emlőre találását segíti, azonban interomonként pozitívan hat a választott malacok takarmányfölvételére is (50). Ugyanez a vegyület kutyák esetében mesterséges hangkezelés (mennydörgés) alatt mérsékelte a szívverésszám emelkedését, ill. csökkentette a hangkezelés előtti állapot visszatéréséhez szükséges időt (72)

A FEROMONOK ÁLTALÁNOS JELLEMZÉSE ÉS CSOPORTOSÍTÁSA

A feromonok olyan anyagok, amelyeket az állatok a külvilágra ürítenek, s ez a fajon belüli kommunikáció egyik legősibb formája. A feromonok kimutathatók a nyálból, a vérből, a szövetekből és a légzőszervrendszerből is. A feromonok már kis koncentrációkban hatékonyak (ppb: mg/t, ppt: mg/1000 t, sőt akár ppq: mg/1000000 t koncentrációkban). A legtöbb feromon számos különböző vegyületből áll. A feromon aktivitását annak domináns összetevője, a fő (principal) feromon határozza meg, amelyet a járulékos feromonok szerkezete és aránya módosít (31). RIVARD a feromonoknak két csoportját különbözteti meg:

Az ún. **„releasing”** (kioldó, fölszabadító) **feromonok** serkentik a központi idegrendszert és gyors viselkedésbeli reakciókat váltanak ki. E feromonokra ivari dimorfizmus jellemző. A releasing feromonok szerepet játszanak az egyedi fölismerésben, a fajtársak megkülönböztetésében, az anya-újszülött kapcsolatának kialakulásában, valamint a biztonságos és nyugodt környezet megteremtésében. A releasing feromonok lehetővé teszik a szexuális kapcsolatok kialakulását, így az udvarlást, párzást, a kötődést. Ragadozó, vagy konspecifikus fajtárs (versenyfajtárs) jelenlétében viszont gátolják a reprodukciós viselkedést (76).

Az ún. **„primer”** („begyújtó”) **feromonok** a hormonszintek függvényében befolyásolják a viselkedést. Hatásaik megnyilvánulhatnak az ivaréris serkentésében vagy gátlásában (*Vanderbergh-hatás*), hormonfelszabadulás stimulálásában (*Whitten-hatás*), a beágyazódás megszakadásában (*Bruce-Barton-hatás*), az ivarzási ciklus kialakulásának siettetésében vagy késleltetésében (*Lee-Boot hatás*), ill. a reprodukció gátlásában („*Overcrowding effect*”: *túlszűfoaltsági hatás*) (76).

A **riasztó feromonok** csoportja kiemelkedő tagját képezi a nagyjából 30 ismert feromoncsoportnak. Ezek a vegyületek a fajtársakat figyelmeztetik a közelgő veszélyre. A másik állat limbikus rendszerére, neuroendokrin és egész autonóm idegrendszerére hatnak, félelemre jellemző vegetatív és viselkedésbeli reakciókat váltanak ki. HAUSER és mtsai patkányokban tanulmányozták a kellemetlen tapintási, látási és hanghatások következtében termelt feromonokat. A stressztényezők hatására patkánycsoportokban védekező viselkedésformák alakultak ki: tapintási inger hatására a stresszforrásnak a „megtámadása”, ill. menekülési reakció, a látási és a hangingerek hatására pedig intenzív mosakodás, valamint lefagyási reakció alakult ki (31).

A VNO SZEREPE A VISELKEDÉSÉBEN ÉS AZ ÚN. FLEHMEN-REAKCIÓ

Az egerekben a VNO-hám mélyebb rétegében (a V1R-szupergén család szintjén) a neuronok fokozottabban érzékenyek és szelektívek az egerek által kibocsátott feromontermészetű vegyületekre (7, 44). A VNO mintegy 50 különböző, feromon-

Rágcsálókban a fajon belüli kémiai kommunikáció jelentős mértékben befolyásolja a szaporodási viselkedést és az agressziót

Páratlanujjú patásokban és macskafélékben a Flehmen-reakció elősegíti az illékony feromonmolekulák orrüregbe jutását

tulajdonságú kémiai anyagot érzékel. Egerek esetén két nagy géncsalád aktiválja a VNO érzőidegsejtjeit és idézi elő a hím egyedek sztereotíp agresszív viselkedését. Ez a két géncsalád a fő vizeletfehérjék (*major urinary proteins – MUPs*), és a külső elválasztású mirigyek által termelt fehérjék (*exocrine-gland-secreting peptides – ESPs*) géncsaládjá (70). Az ESP-anyagok az állatok a felületekhez való dörögölözése során rakódnak le és a jelzőanyag szerepét töltik be. A VNO-ban jelen lévő FPR-receptorfehérjéket (*formyl peptide receptor-like proteins*) egyes baktériumok által termelt fehérjék aktiválják. Az FPR-receptorokat kifejező neuronok révén az állatok a beteg fajtársak állapotával kapcsolatos információkat érzékelhetik (76). Rágcsálókban a fajon belüli kémiai kommunikáció jelentős mértékben befolyásolja a szaporodási, ill. az ivarra jellemző viselkedést, valamint a fajtársak közötti agressziót (39, 86). A nőivarú hörcsögök hüvelyváladéka olyan fehérjetermesztető, kisméretű lipidmolekulával komplex kötésben lévő vegyületet (afrodizin) tartalmaz, amely a hím hörcsögök vomeronazális szervében szöveti reakciókat okoz és fokozza a párzási viselkedést (10, 36).

Patkányokban az orrüreg mirigyei által termelt protein (*vomeromodulin*) köti meg a VNO-t ingerlő szaganyagokat és átviszi a feromonmolekulát a membrán apicalis oldalára (42). A felnőtt hím egerek vizeletével kiválasztódó kémiai jelzőanyag fölgyorsítja az ivaréretet a nőstényekben (*Vanderbergh-hatás*); a felnőtt nőstény egerek vizeletével kiválasztódó kémiai jelzőanyag pedig a nem ivarérett fajtársakban késlelteti a pubertást. A VNO eltávolítása után az ilyen feromon-közvetítette kommunikáció nem jön létre (45). Szűz hím hörcsögök nem mutatnak párzási viselkedést, ha azokat vomeronazális szervüktől kísérletesen megfosztják (56). A VNO-tól megfosztott hím egerekben csökkent a párzási, ill. az agresszióra jellemző viselkedés, ugyanis a nőstény egér vizeletének jelenlétében sem tapasztaltak emelkedést az LH-, ill. a tesztoszteron-vérszintben, ellentétben az intakt VNO-val rendelkező egyedekkel (14, 16). A VNO-tól megfosztott, szexuálisan naív hörcsögökben, intracerebrális GnRH-injekció hatására a párzási viselkedésbeli rendellenességek megszűnnek (57, 58, 93). A VNO már az intrauterin életben is működhet (32). A patkánymagzatok az amnionfolyadékából képesek a szaganyagokat fölvenni. A patkányok esetén a prenatális és a korai posztnatális élet során, a fő és a járulékos szaglódudor egyaránt szerepet játszhat a szaganyagok érzékelésében (15).

Páratlanujjú patásokban és macskafélékben egy olyan sajátos viselkedésformát (**Flehmen-reakció**, 2. és 3. ábra) lehet megfigyelni, amely elősegíti az illékony feromonmolekulák orrüregbe jutását, így a receptor-molekulakomplex kialakulását a VNO-ban (30, 67). A Flehmen-reakció során az állatok fölemelik a fejüket, hátrahúzzák az ajkukat és jellegzetes grimaszszerű arc kifejezést mutatnak (5, 37, 43, 81, 92).



2. ÁBRA. A Flehmen-reakció tigrisben (*Panthera tigris*)

FIGURE 2. The Flehmen-reaction in a Sumatra tiger (*Panthera tigris*)
Forrás: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1c/Sumatratiiger-004.jpg>



3. ÁBRA. A Flehmen-reakció csődörben (*Equus caballus*)

FIGURE 3. The Flehmen-reaction in a stallion (*Equus caballus*)
Forrás: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/51/Flehmen-ResponseHorse.jpg>

A FEROMONOK HATÁSA AZ IMMUNOLÓGIAI FOLYAMATOKRA

FOLSTAD és KARTER (21), valamint MOSHKIN és mtsai (65) vizsgálataik alapján megfogalmazták az immunműködés „hátrányának” hipotézisét („immunocompetence handicap hypothesis”): hím állatokban az ivari működés során termelődő androgének csökkentik az immunrendszer működését, továbbá az immunválaszt a nőstény egyedek feromonjai is hátrányosan befolyásolják (47, 48, 64). SMITH kimutatta, hogy hím egerekben, feromonhatás következtében a *Babesia microtival* fertőzött egyedekben csökken a humorális immunválasz erőssége (83). A jelenségnek evolúciós jelentősége van, ugyanis csak a még csökkentett immunválasszal is egészségesen maradt hímeknek van szaporodási esélye. Habár a hím egyedekben a nőstények feromonjai inkább az immunválasz átrendeződését (immunorendistribúció) és nem teljes immunszuppressziót okoznak. A feromonok által előidézett adaptív immunitás (leukocytamigráció) bizonyos kórokozókhoz szemben elősegíti a rezisztenciát, a csökkent mértékű humorális immunitás viszont más kórokozók esetében mérsékelheti az immunvédelem erősségét.

Hím állatokban az ivari működés során termelődő androgének csökkentik az immunrendszer működését

A FEROMONHATÁSÚ SZAGANYAGOKHOZ KAPCSOLÓDÓ VISELKEDÉSFORMÁK RÁGCSÁLÓKBAN

A feromonhatású szaganyagok a rágcsálók viselkedésében alapvető szerepet töltenek be. Így az egérkolóniákban a feromonok kiemelt jelentősége a csoport stabilitásának fenntartásában nyilvánul meg. Egerek esetén, a feromonok hatására kialakuló viselkedésformák az alábbiak szerint foglalhatók össze (76, 94): csak egy egyedet ér stresszhatás, s a többi egér is elmenekül; az ellentétes ivarú egyedek egymás számára vonzóak; a laktáló nőstények vonzzák a kölykeiket, ami lehetővé teszi azt, hogy a fiókák fölismérjék az anyjukat. Idegen nőstények feromonjai egy másik nőstény egyedben agresszív viselkedést váltanak ki. Idegen hímek szaganyagai a másik hím egyedben agresszív viselkedést váltanak ki. Idegen hímek illata az éppen megtermékenyített nőstény egyedekben megakadályozzák az implantációt (*Bruce-Barton hatás*). Egy adott kolónia hím egyedei feromonokat termelnek és adnak le annak érdekében, hogy csökkentse az agressziót a csoportban, valamint, hogy távolartsák az idegen hímekeket a territóriumuktól. A csoportban tartott nőstények hím jelenlétének hiányában nem lendülnek ciklusba, bennük tartós anösztrusz alakul ki (*Lee-Boot hatás*). Ha egy anösztruszos nősténycsoportba bekerül egy hím egyed, akkor annak jelenlétében a nőstény egyedek ciklusba lendülnek (*Whitten-hatás*). A növendék nőstény egerek ivarérése felnőtt hím egyed szagának jelenlétében hamarabb következik be (*Vanderbergh-hatás*). A túl nagy egyedsűrűség gátolja a szaporodási viselkedést, mert a káros a feromonok fölhalmozódnak a légtérben (*Overcrowding effect*, vagy *behaviour sink phenomenon*). Az említett feromonhatásokat patkányok esetén is meg lehet figyelni, azonban a Whitten-hatás érvényesülése kevésbé kifejezett (94).

Egérkolóniákban a feromonoknak kiemelt jelentősége van a csoport stabilitásának fenntartásában

A KAIROMONOK HATÁSA A RÁGCSÁLÓK VISELKEDÉSÉRE

A kairomonok előnyt jelentenek azon állatfajok számára, amelyek érzékelik azokat és hátrányt jelenthetnek azoknak az állatfajoknak a számára, amelyek termelik a kairomonokat (95). Természetes környezetben a prédaállatok a ragadozókat hang-, látási és szagigerek révén képesek érzékelni, amelynek hatására a prédaállat félelemre utaló magatartást mutat. A viselkedésbeli változások tanulmányozásához a ragadozó szaganyagát mint a félelem forrását használják föl (89). A ragadozó szaganyagai által kiváltott, félelemre adott, nem szerzett válaszre-

A kairomonok előnyt jelentenek azon állatfajok számára, amelyek érzékelik, és hátrányt jelenthetnek azoknak az állatfajoknak, amelyek termelik azokat

A macska szagának jelenléte a patkányokban sajátos, védekező viselkedési reakciókat vált ki: elrejtőznek és körülkémlelik környezetüket

akciók kiváltásához gyakran alkalmaztak gereztnát, bőrt, bélsarat, anális mirigyváladékot, vagy a bélsár egy összetevőjét (1). A macska szagának jelenléte a patkányokban sajátos, védekező viselkedési reakciókat vált ki. Ilyen viselkedés az elrejtőzés és a környezet körülkémlelése (4, 18). Ezzel egyidejűleg, a nem védekező viselkedés (lokomotoros, vagyis mozgásaktivitás, tisztálkodás-önápolás) mértéke csökken. A macska szagának jelenlétében a patkányokban vérnyomásemelkedés is tapasztalható (18). Igazolták, hogy az élő macska jelenléte a patkányok számára egy „teljes ragadozóinger” („predátor stimulus”), amely erőteljes félelmet (rejtőzködés, lefagyási reakció) vált ki. Ezzel szemben a macska szaganyaga önmagában csak „részleges predátorstimulus”, amely inkább csak szorongást vált ki, emiatt a patkányok körülkémlelik a környezetüket (3, 4). DIELENBERG és mtsai a macska szagának hatására kialakult védekező reakciók szövettani háttere *c-fos* immunhisztokémiai eljárás alapján a központi idegrendszerben a *hypothalamicus* régiók aktiválódása (18). Szelektív aktiválódást lehetett megfigyelni a medialis posteroventralis (MePV) amygdalában, amely a vomeronasalis amygdala része. STAPLES és mtsai ismételt macskaszaghatást követően ugyancsak a *hypothalamicus* régiók, valamint a *caudalis putamen*, a *nucleus accumbens* és a *ventrolateralis periaqueductalis* régió aktiválódását mutatták ki a patkányok központi idegrendszerében. A macska kairomonja feromonhatású vegyület, amelyet a patkány VNO-ja érzékel (85). A szorongásoldók csökkentették a macska szagára adott védekező reakciókat (18). BUTLER és mtsai vizsgálatai szerint a görény szaganyaga kairomonként a patkányokban ugyancsak előhívja a specifikus védekező magatartást, amelyért az amygdala aktiválódása a felelős (12).

Patkánykísérletben a róka szaganyagának hatására erőteljes lefagyási reakciókat lehet megfigyelni

Kérdéses, hogy a róka bélsarában lévő TMT (2,4,5-trimetil-tiazolin) predátorstimulusként, vagy inkább repellens, taszító szagú anyagként befolyásolja a rágcsálók viselkedését. Patkánykísérletben a róka szaganyagának hatására erőteljes lefagyási reakciót lehet megfigyelni (91). A TMT hatására patkányokban emelkedik a vér ACTH-, majd kortikoszteronszintje (17, 63). Hím patkányokban a TMT által okozott tesztoszteronszint-csökkenés kifejezett lefagyási reakciót vált ki (40). Patkányokban a TMT a medialis prefrontalis cortexben az *A10*-dopaminneuronokat aktiválja és a stresszreakció a *c-fos*-gén fokozott kifejeződése révén jön létre (74). TMT fölhasználásával kimutatták, hogy patkányokban a bazális magvak és a mediális amygdala alapvető fontosságú szerepet tölt be a félelem-kiváltotta nem szerzett válaszreakciók kialakulásában (66). Egerekben megfigyelték, hogy a tömény, szintetikus TMT inkább repellens hatást gyakorol a viselkedésre; a rókaürülék (s a benne jelen lévő TMT) viszont az egerek viselkedésében predátoringerként mutatkozik (27). Vizsgálták az egerek a róka bélsárra, szintetikus TMT-re, valamint toluénre adott viselkedési válaszát, intranasalis cink-szulfát adása előtt és után. A ragadozók szaganyagai általában vegyesen aktiválják a *nervus olfactorius* és a *nervus trigeminus* (8), a cink-szulfát pedig átmeneti anosmiát (szaglásvesztést) okoz (19, 53), ugyanis a *n. olfactorius* aktiválódását gátolja. Az irritációra adott érzékenység, a *n. trigeminus* aktivációja az anosmia révén nem szűnik meg. A toluén pedig olyan irritatív anyag, amely a *n. trigeminus* aktiválja (35). HACQUEMAND és mtsai (27) kimutatták, hogy az intranasalis $ZnSO_4$ -perfúzióknak erőteljes hatása volt az egereknek a predátor szagára (TMT, rókabélsár szaga) adott, félelem-közvetítette viselkedésére (elkerülés, lefagyás, mozgás gyorsasága). A toluén esetén a hatás nem érvényesült, amelyből az következik, hogy a toluén által aktivált *n. trigeminus* a $ZnSO_4$ vagy nem hat, vagy hamarabb regenerálódnak az idegsejtek, mint a *n. olfactorius* esetén. Cink-szulfát alkalmazása után, az egerek a TMT-t és a toluént azonos mértékben kerülték el, mert mindkettőnél az épen maradt *n. trigeminus* gyakorolt hatás érvényesült, ugyanakkor a rókabélsarat kevésbé kerülték el. A **lefagyás** a legkifejezettebb félelem által kiváltott válaszreakció a rágcsálókban. Cink-szulfát alkalmazása előtt, a szintetikus TMT szignifikánsan erősebben fokozta a lefagyási reakciót, mint a rókabélsár szaga,

vagy a toluén. Cink-szulfát-adagolás után a toluén mint irritatív anyag, lefagyást idézett elő a *n. trigeminus* aktiválása révén, ellentétben a rókabélsár szagával. A rókabélsár szagának jelenlétében a lefagyás hiánya arra utal, hogy a rókabélsár szaga tisztán a *n. olfactoriusra* hat, a *n. trigeminusra* nem. A rókák által termelt illékony TMT mellett a hiúzok által termelt illékony fenil-etilamin, valamint a macskák, valamint patkányok által termelt nem illékony MUP anyagok az egekben félelemre utaló, ill. averzív viselkedést váltottak ki (20, 70).

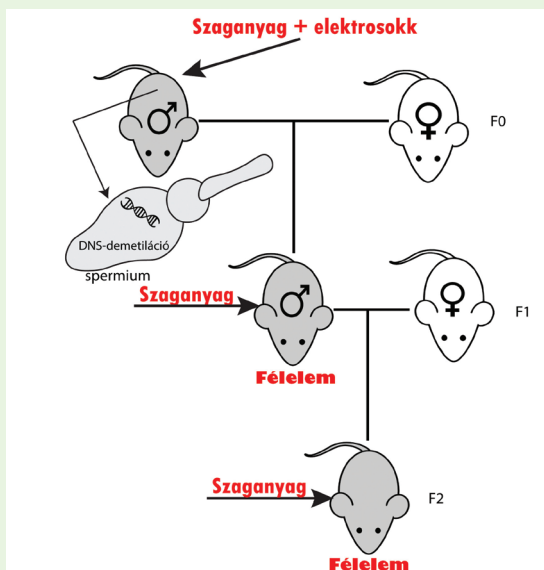
A SZAGANYAGOKRA ADOTT VELESZÜLETETT REAKCIÓ ÉS AZ EPIGENETIKA KAPCSOLATA

A veleszületett félelem kialakulásában epigenetikai öröklődést feltételeznek, azaz olyan tényezőket, amelyek nem érintik a DNS bázissorrendjét

A veleszületett félelem kialakulásában epigenetikai öröklődést feltételeznek. Az epigenomika a tulajdonságok olyan öröklődési formája, amely nem érinti a DNS bázissorrendjét (6). Bizonyos stresszorok hatásai nemcsak az azoknak közvetlenül kitett egyedekben, hanem azok utódaiban is megjelenhetnek. Ennek hátterében epigenetikai folyamatok zajlanak. Az epigenetikai tényezők a DNS-metiláció, a hisztonfehérjék szerkezeti módosulásai (acetiláció és deacetiláció), a kromatin állományátrendeződése, valamint a nem kódoló RNS (nc-RNS), vagy mikroRNS (miRNS) kialakulása (82) révén szabályoznak.

Az epigenetikai folyamatok a környezeti hatások következtében módosíthatják a gének működését az agyban, ill. más szövetekben. Ha ezek a változások a csíravonalakban történnek, akkor a környezeti hatások eredményeként a spermiumban, ill. a petesejtben is létrejöhetnek epigenetikai változások, s ezeket a tulajdonságokat a csírasejtek át is örökíthetik az utódgenerációkba (88, 4. ábra). Ez az elmélet ugyan vitatott (28, 75), de mégis föltételezik, hogy létezik egy nem hagyományos genetikai információátviteli folyamat, amely a csíravonallal átörökíti az utódgenerációkba az adott környezeti hatásra létrejövő fenotípusos változásokat (26).

Így amennyiben a kiindulási (F0) generációt valamilyen környezeti stressz éri, a kialakuló viselkedési reakciót meghatározó epigenetikai információkat a spermium, vagy petesejt tovább örökítheti az F1 generációra. Ha a hatás az F1 generáció egyedjeinek csírasejtjeiben is érvényesül, akkor a tulajdonságot tovább örökítik az F2 generáció egyedjeinek. A hatás tehát több generáción át öröklődik, ezért ún. „multigenerációs” hatásnak (**multigenomika**) nevezzük (82). Ennek föltétele tehát, hogy a módosító tényező a magzati fejlődés meghatározott, a csírasejtek kialakulásának időszakában – az ún. *ablakidő* – legyen jelen. Ha egy adott generációt nem ért közvetlen környezeti hatás, de az általa kiváltott reakciót mégis meg lehet figyelni a generáció egyedjei esetén, akkor ún. „traszgenerációs” öröklődésről beszélhetünk, a tulajdonságot a szülői generáció csírasejtjei örökítették át az utódokba. A környezeti stresszhatások és az epigenetikai öröklődés összefüggéseinek tanulmányozása céljából SUPERMAN és mtsai vizsgálatában patkányok esetében a korai posztnatális életkorban megnyilvánuló anyai gondoskodás hatására olyan epigenetikai program alakult ki az utódok agyában, ami lehetővé teszi, hogy később a felnőtt nőstény utódok is jó anyai tulajdonságokkal rendelkezzenek. Ha viszont az anyai generációt környezeti stresszhatás érte és az utódaik a posztnatális életkorban rossz anyai gondoskodásban részesültek, akkor következményesen olyan epigenetikai program alakult ki az utódok agyában, ami miatt később a fel-



4. ÁBRA. Az epigenetikai öröklődés egy mechanizmusa. A külső inger (szag) és fájdalom összekapcsolása az utódgenerációkban (F1 és F2) a korábban semleges szaganyagtól való félelmet eredményezett

FIGURE 4. A mechanism of epigenetic inheritance. After having connected to pain, an environmental stimulus (the previously neutral odour) may cause fear in the next generations (F1 and F2)

nőtt nőstény utódok szintén rossz anyai tulajdonságokkal rendelkeztek (87). Yao és mtsai patkányokban három generáción keresztül vizsgálták, hogy a környezeti stressz hogyan váltja ki a betegségek epigenetikai öröklődését. Az F3 generációban az utódok testtömege csökkent és viselkedésbeli fejlődésük megváltozott. A vemhességi idő mindegyik generációban csökkent, amely a koraszülés kockázatát növelte. Az F2 generáció egyedeinek agyában és méhében a nem kódoló RNS-ek (ncRNS) és meghatározott mikroRNS-ek fejeződtek ki. A vemhes nőstényekben a stressz olyan epigenetikai változásokat okozott, amelyek hatására emelkedett a koraellés kockázata az utódgenerációkban is (97).

Az epigenetikai tulajdonságok meghatározó szerepet töltenek be a laboratóriumi rágcsálók élettanában és viselkedésében, így pl. a veleszületett félelem tanulmányozásában is. A szagokkal szembeni veleszületett félelemre építve viselkedésmoделlek alakíthatók ki, ill. a gyakorlatban veszély nélkül alkalmazható rágcsálóriasztó fejleszthető.

A szagokkal szembeni veleszületett félelemre építve veszély nélkül alkalmazható rágcsálóriasztó fejleszthető

FEROMONTERÁPIA

A feromonológia klinikai vonatkozásait a gyakorlat során a feromonterápiában alkalmazzák, amelynek célja az állatjóllét javítása, nyugtatás, ill. a ciklusindukció (76). A feromonhatású vegyületek meg tudják változtatni az állatok érzelmi állapotát, amelynek eredményeként a félnék állatok félelemérzete elmúlik. A feromonterápiának számos előnye van, köztük az, hogy a feromonokat könnyű adagolni, fajspecifikusak, majdnem azonnali a hatásuk, ugyanakkor nincsenek mellékhatásaik. A feromonterápia során a feromonokat az állat élőhelyének légkörébe bocsátják be egy párolgató segítségével (spré), vagy feromonnal átitatott nyakörv fölhelyezésével (59). A feromonterápiát először abból a célból alkalmazták, hogy az állatok védekezésre irányuló viselkedésformái helyett a szaporodási viselkedését hívják elő. Két kísérlet során tehéneknek az ivarzás ideje alatt termelődő feromonjait sikeresen alkalmazták a bikák libidójának serkentésére, valamint annak elérésére, hogy a mesterséges termékenyítés céljából spermavételre váró bikák nyugodtabbak, ezáltal könnyebben kezelhetőek legyenek (73, 78). Szűz kocasüldők ivarzását a Δ -4-androszten tartalmú sprével szinkronizálni lehet. Egyes fajokban – így például húsevőkben, rágcsálókban – a feromonok képesek előhívni az ún. „édes otthon hatást” (sweet home smell). Ennek alapja, hogy a jól ismert territórium megjelölésében szerepet játszó feromonok idegen, stresszhatással bíró helyzetekben is képesek a megszokott környezethez kapcsolódó nyugalomra "emlékeztetni". Kutyaik esetében az édes otthon hatás úgy alakul ki, hogy laktáció alatt az anyaállatok olyan feromont termelnek, amely nyugtató hatással van a kölykökre. Ez a DAP – dog apeasal pheromon – az emlőmirigyek váladékában található. A DAP-ot kutyaik esetén sikerrel lehet alkalmazni stresszhatás esetében. Alkalmazható például dajkásítás során, a szocializáció és tanítás időszakában, ill. a szeparációs stressz csökkentése céljából, amikor a kutyát egyedül hagyják. Használható emellett tűzijáték vagy vihar okozta stressz csökkentésére, autóval való utazás esetén, az állatorvosi rendelőben vagy állatkórházban tett látogatáskor, valamint kennelekben és menhelyeken a szociális stressz mérsékelésére. Az édes otthon hatást a feromonok macskáknál is előhívják. A macskáknál a facialis mirigyük által termelt feromon segítségével az ismert területet megjelölik, ezáltal kialakítják a saját territóriumukat és létrehozhatnak maguk körül egy „biztonságos illatú”, zárt környezetet. A kandúrok vizeletében pedig egy kéntartalmú területjelölő aminosav, a *felidin* található. Az édes otthon hatás macskáknál is sikerrel alkalmazható a stressz és szorongás csökkentése céljából, például költözés, állatorvosi rendelőben tett látogatás, másik macskával való összeszoktatás esetén (22).

A feromonhatású vegyületek meg tudják változtatni az állatok érzelmi állapotát, amelynek eredményeként a félnék állatok félelemérzete elmúlik

Szűz kocasüldők ivarzását a Δ -4-androszten tartalmú sprével szinkronizálni lehet

Kutyaik és macskáknál esetében megfelelő feromonokkal előhívható az „édes otthon hatás”

Az együtt tartott laboratóriumi rágcsálók esetében, a nagy egyedsűrűség és a nem megfelelő légcserre káros hatással van a szaporodási viselkedésre (nem érvényesül a „smell of love”-hatás), félelmet vált ki (növeli a „smell of danger”-hatást, és csökkenti a „sweet-home” hatást). A levegő kicserélésére szolgáló HEPA-filter ("high efficiency particulate air") nem szűri ki a feromonokat és légszennyező vegyületek (ammónia, szén-dioxid) egy része is főlalmozódik a teremben. A legelőnyösebb megoldás az IVC (individually ventilated cage) helyett a helyi kiáramlásos ktrecczellőztetési rendszer (exhaust ventilated cages, EVC) (77, 79).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők ezúton is megköszönik az Állatorvostudományi Egyetem (KK-UK-2016 39P04ÁI02) támogatását és Kiss JÓZSEFNÉ OLAH EDIT könyvtárosnak az önzetlen segítségét.

IRODALOM

1. APFELBACH, R. – BLANCHARD, C. D. et al.: The effects of predator odors in mammalian prey species: A review of field and laboratory studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2005. 29. 1123–1144.
2. XEL, R.: The molecular logic of smell. *Sci. Amer.*, 1995. 273. 154–159.
3. BLANCHARD, D. C. – BLANCHARD, R. J.: Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Ann. Rev. Psychol.*, 1988. 39. 43–68.
4. BLANCHARD, R. J. – BLANCHARD, D. C.: Attack and defense in rodents as ethoexperimental models for the study of emotion. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psych.*, 1989. 13. 3–14.
5. BLAND, K. P. – JUBILAN, B. M.: Correlation of flehmen by male sheep with female behaviour and oestrus. *Anim. Behav.*, 1987. 35. 735–738.
6. BOLDOGKŐI Zs.: Epigenomika, 27. előadás. URL: <http://web.med.u-szeged.hu/mdbio/hun/anyagok/2011-2012/1.felev/smge/13/4.Epigenomika-word.pdf>; 2011.
7. BOSCHAT, C. – PÉLOFI, C. et al.: Pheromone detection mediated by a V1R vomeronasal receptor. *Nature Neurosci.*, 2002. 5. 1261–1262.
8. BRAND, G.: Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neurosci. & Biobehav. Rev.*, 2006. 30. 908–917.
9. BRANN, J. H. – DENNIS, J. C. et al.: Type-specific inositol 1,4,5-trisphosphate receptor localization in the vomeronasal organ and its interaction with a transient receptor potential channel, TRPC2. *J. Neurochem.*, 2002. 83. 1452–1460.
10. BRIAND, L. – TROTIER, D. – PERNOLLET, J. C.: Aphrodisin, an aphrodisiac lipocalin secreted in hamster vaginal secretions. *Pep-tides*, 2004. 25. 1545–1552.
11. BUCK, L. – AXEL, R.: A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 1991. 65. 175–187.
12. BUTLER, R. K. – SHARKO, A. C.: Activation of phenotypically-distinct neuronal subpopulations of the rat amygdala following exposure to predator odor. *Neuroscience*, 2011. 175. 133–144.
13. CHOI, G. B. – STETTLER, D. D. et al.: Driving opposing behaviors with ensembles of piriform neurons. *Cell*, 2011. 146. 1004–1015.
14. CLANCY, A. N. – COQUELIN, A. et al.: Sexual behavior and aggression in male mice: involvement of the vomeronasal system. *J. Neurosci.*, 1984. 4. 2222–2229.
15. COPPOLA, D. M. – MILLAR, L. C.: Stimulus access to the accessory olfactory system in the prenatal and perinatal rat. *Neurosci.*, 1994. 60. 463–468.
16. OQUELIN, A. – CLANCY, A. N. et al.: Pheromonally induced release of luteinizing hormone in male mice: involvement of the vomeronasal system. *J. Neurosci.*, 1984. 4. 2230–2236.
17. DAY, H. E. – MASINI, C. V. – CAMPEAU, S.: The pattern of brain c-fos mRNA induced by a component of fox odor, 2,5-dihydro-2,4,5-trimethylthiazoline, in rats, suggests both systemic and processive stress characteristics. *Brain Res.*, 2004. 1025. 139–151.
18. DIELENBERG, R. A. – MCGREGOR, I. S.: Defensive behavior in rats towards predatory odors: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2001. 25. 597–609.
19. DUCRAY, A. – BONDIER, J. R. et al.: Recovery following peripheral destruction of olfactory neurons in young and adult mice. *European J. Neurosci.*, 2002. 15. 1907–1917.
20. FERRERO, D. M. – LEMON, J. K. et al.: Detection and avoidance of a carnivore odor by prey. *PNAS*, 2011. 108. 11235–11240.
21. FOLSTAD, I. – KARTER, A. J.: Parasites, bright males, and the immunocompetence handicap. *Am. Naturalist*, 1992. 139. 603–622.
22. FRANK, D. – BEAUCHAMP, G. – PALESRTINI, C.: Systematic review of the use of pheromones for treatment of undesirable behavior in cats and dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2010. 236. 1308–1316.
23. FRIEDRICH, R. W. – KORSCHIG, S. I.: Chemotopic, combinatorial, and noncombinatorial odorant representations in the olfactory bulb revealed using a voltage-sensitive axon tracer. *J. Neurosci.*, 1998. 18. 9977–9988.
24. GHOSH, S. – LARSON, S. D. et al.: Sensory maps in the olfactory cortex defined by long-range viral tracing of single neurons. *Nature*, 2011. 472. 217–220.
25. GREER, C. A.: Structural organization of the olfactory system. In: GETCHELL, T. V. – DOTY, R. L. et al. (Eds.): *Smell and Taste in Health and Disease*. Raven. New York, 1991. 65–81.

26. GROSSNIKLAUS, U. – KELLY, W. G. et al.: Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it? *Natural Rev. Gen.*, 2013. 14. 228–235.
27. HACQUEMAND, R. – JACQUOT, L. – BRAND, G.: Comparative fear-related behaviors to predator odors (TMT and natural fox feces) before and after intranasal ZnSO₄ treatment in mice. *Frontiers Behav. Neurosci.*, 2010. 4. 1–6.
28. HAJKOVA, P. – ERHARDT, S. et al.: Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells. *Mechan. Develop.*, 2002. 117. 15–23.
29. HALPERN, M. – MARTINEZ-MARCOS, A.: Structure and function of the vomeronasal system: an update. *Progr. Neurobiol.*, 2003. 70. 245–318.
30. HART, B. L. – LEEDY, M. G.: Stimulus and hormonal determinants of flehmen behavior in cats. *Horm. Behav.*, 1987. 21. 44–52.
31. HAUSER, R. – MARCZAK, M. et al.: A preliminary study for identifying olfactory markers of fear in the rat. *Lab. Animal Europe*, 2008. 8. 32–36.
32. HUDSON, R. – DISTEL, H.: Induced peripheral sensitivity in the developing vertebrate olfactory system. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1998. 855. 109–115.
33. IGARASHI, K. M. – IEKI, N. et al.: Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex. *J. Neurosci.*, 2012. 32. 7970–7985.
34. ISHII, T. – HIROTA, J. – MOMBAERTS, P.: Combinatorial coexpression of neural and immune multigene families in mouse vomeronasal sensory neurons. *Current Biol.*, 2003. 13. 394–400.
35. JACQUOT, L. – POURIÉ, G. et al.: Effects of toluene inhalation exposure on olfactory functioning: behavioral and histological assessment. *Toxicol. Letters*, 2006. 165. 57–65.
36. JANG, T. – SINGER, A. G. – O'CONNELL, R. J.: Induction of c-fos in hamster accessory olfactory bulbs by natural and cloned aphrodisin. *Neuroreport*, 2001. 12. 449–452.
37. JOHNSON, E. W. – RASMUSSEN, L.: Morphological characteristics of the vomeronasal organ of the newborn asian elephant (*Elephas maximus*). *Anat. Rec.*, 2002. 267. 252–259.
38. JOHNSTON, R. E.: Chemical Communication in Rodents: from Pheromones to Individual Recognition. *J. Mammal.*, 2003. 84. 1141–1162.
39. KEVERNE, E. B.: Pheromones, vomeronasal function and gender-specific behavior. *Cell*, 2002. 108. 735–738.
40. KING, J. – DE OLIVEIRA, W. – PATEL, N.: Deficits in testosterone facilitate enhanced fear response. *Psychoneuroendocrinology*, 2005. 30. 333–340.
41. KOBAYAKAWA, K. – KOBAYAKAWA, R. et al.: Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. *Nature*, 2007. 450. 503–508.
42. KRISHNA, N. S. R. – GETCHELL, M. L. et al.: Differential expression of vomeromodulin and odorant binding protein, putative pheromone and odorant transporters in the developing rat nasal chemosensory mucosae. *J. Neurosci. Res.*, 1995. 40. 54–71.
43. LADEWIG, J. – PRICE, E. O. – HART, B. L.: Flehmen in male goats: Role in sexual behavior. *Behav. Neural Biol.*, 1980. 30. 312–322.
44. LEINDERS-ZUFALL, T. – LANE, A. P. et al.: Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature*, 2000. 405. 792–796.
45. LEPRI, J. J. – WYSOCKI, C. J. – VANDENBERGH, J. G.: Mouse vomeronasal organ: Effects on chemosignal production and maternal behavior. *Physiol. & Behav.*, 1985. 35. 809–814.
46. IMAN E. R. – COREY, D. P. – DULAC, C.: TRP2: A candidate transduction channel for mammalian pheromone sensory signaling. *PNAS*, 1999. 96. 5791–5796.
47. LITVINOVA, E. A. – GARMS, A. I. et al.: Adaptive redistribution of the immune defense in response to sexual pheromones. *Zh. Obshei Biologii*, 2009. 70. 21–29.
48. LITVINOVA, E. A. – MOSHKIN, M. P. et al.: Female scent mobilizes leucocytes to airways in BALB/c male mice. *Integrative Zool.*, 2009. 4. 285–293.
49. MCGLONE, J. J. – THOMPSON, W. G. – GUAY, K. A.: Case Study: The pig pheromone androstenone, acting as an interomone, stops dogs from barking. *Prof. Anim. Scientist*, 2014. 30. 105–108.
50. MCGLONE, J. J. – THOMPSON, G. – DEVARAJ, S.: A natural interomone 2-methyl-2-butenal stimulates feed intake and weight gain in weaned pigs. *Animal*, 2016. 13. 1–3.
51. LOCONTO, J. – PAPES, F. et al.: Functional expression of murine V2R pheromone receptors involves selective association with the M10 and M1 families of MHC class Ib molecules. *Cell*, 2003. 112. 607–618.
52. LUCAS, P. – UKHANOV, K. et al.: A diacylglycerol-gated cation channel in vomeronasal neuron dendrites is impaired in TRCP2 mutant mice: mechanism of pheromone transduction. *Neuron*, 2003. 40. 551–561.
53. MCBRIDE, K. – SLOTNICK, B. – MARGOLIS, F. L.: Does intranasal application of zinc sulfate produce anosmia in mouse? An olfactometric and anatomical study. *Chem. Senses*, 2003. 28. 659–670.
54. MENDO, B. P. M. – CARR, V. M. M. et al.: Ultrastructural localization of G-proteins and the channel protein TRP2 to microvilli of rat vomeronasal receptor cells. *J. Comp. Neurol.*, 2001. 438. 468–489.
55. MEREDITH, M.: Vomeronasal organ. In: KNOBIL, E. – NIELL, J. D. (Eds): Encyclopedia of reproduction. Academic Press. New York, 1999. 1004–1014.
56. MEREDITH, M.: Vomeronasal organ removal before sexual experience impairs male hamster mating behavior. *Physiol. Behav.*, 1986. 36. 737–743.
57. MEREDITH, M. – FERNANDEZ-FEWELL, G.: Vomeronasal system, LHRH, and sex behaviour. *Psychoneuroendocrinology*, 1994. 19. 657–672.
58. MEREDITH, M. – HOWARD, G.: Intracerebroventricular LHRH relieves behavioral deficits due to vomeronasal organ removal. *Brain Res. Bull.*, 1992. 29. 75–79.
59. MILLS, D.: Pheromonotherapy: theory and applications. *In Practice*, 2005. 27. 368–373.
60. MIYAMICHI, K. – AMAT, F. et al.: Cortical representations of olfactory input by trans-synaptic tracing. *Nature*, 2011. 472. 191–196.
61. MORI, K. – SAKANO, H.: How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? *Ann. Rev. Neurosci.*, 2011. 34. 467–499.
62. MORI, K. – TAKAHASHI, Y. K. et al.: Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. *Physiol. Rev.*, 2006. 86. 409–433.
63. MORROW, B. A. – ELSWORTH, J. D. – ROTH, R. H.: Fear-like biochemical and behavioral responses in rats to the predator odor, TMT, are dependent on the exposure environment. *Synapse*, 2002. 46. 11–18.

64. MOSHKIN, M. P. – AKINCHINA, L. V. et al.: Modulation by female sent immunity, endocrine status and aggressiveness in ICR male mice. *Immunologia*, 2004. 6. 350–354.
65. MOSHKIN, M. P. – GERLINSKAYA, L. A. – EVSIKOV, V. I.: The role of the immune system in behavior strategies of reproduction. *J. Repr. Develop.*, 2000. 46. 341–365.
66. MÜLLER, M. – FENDT, M.: Temporary inactivation of the medial and basolateral amygdala differentially affects TMT-induced fear behavior in rats. *Behav. Brain Res.*, 2006. 167. 57–62.
67. MÜLLER-SCHWARZE, D.: The chemical ecology of ungulates. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 1991. 29. 389–402.
68. NAGAYAMA, S. – ENERVA, A. et al.: Differential axonal projection of mitral and tufted cells in the mouse main olfactory system. *Front. Neural Circuits*, 2010. 4. 120.
69. PANTAGES, E. – DULAC, C.: A novel family of candidate pheromone receptors in mammals. *Neuron*, 2000. 28. 835–845.
70. PAPES, F. – LOGAN, D. W. – STOWERS, L.: The vomeronasal organ mediates interspecies defensive behaviours through detection of protein pheromone homologs. *Cell*, 2010. 141. 692–703.
71. PÉREZ-GÓMEZ, A. – STEIN, B. et al.: Signaling mechanisms and behavioral function of the mouse basal vomeronasal neuroepithelium. *Front. Neuroanat.*, 2014. 8. 54–60.
72. PIRNER, G. M. – MCGLONE, J. J.: Rabbit maternal pheromone delivered in ointment decreases heart rate in domestic dogs during a simulated thunderstorm. *J. Anim. Sci.*, 2016. 94. 206.
73. PRESICCE, G. A. – BROCKETT, C. C. et al.: Behavioural responses of bulls kept in artificial breeding to sounds presented for olfaction, taste or with topical nasal application. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 1993. 37. 273–284.
74. REDMOND, A. J. – MORROW, B. A. et al.: Selective activation of the A10, but not A9, dopamine neurons in the rat by the predator odor, 2,5-dihydro-2,4,5-trimethylthiazoline. *Neurosci. Lett.*, 2002. 328. 209–212.
75. REIK, W. – DEAN, W. – WALTER, J.: Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*, 2001. 293. 1089–1093.
76. RIVARD, G. F.: Applied pheromonology to improve animal welfare. In: Proceedings of the CEELA-II-2012 Conference. Pro Scientia Veterinaria Hungarica. Budapest, 2012. 19–27.
77. RIVARD, G. F.: Designing Your New Animal Facility Part II: Integration of Engineering. *Controls Anim. Facility Design*, 2004. 43. 64–70.
78. RIVARD, G. F. – KLEMM, W. R.: Sample contact required for complete bull response to oestrus pheromone in cattle. In: MacDONALD, D.W. – MULLER-SCHWARZE, D. – NATYNCZUK, S.E. (Eds): Chemical signals in vertebrates. Oxford Press. Oxford, UK, 1990. 627–633.
79. RIVARD, G. F. – NEFF, D. E. et al.: A novel vented microisolation container for caging animals: microenvironmental comfort in a closed-system cage for mice. *Contemp. Topics*, 2000. 39. 22–27.
80. RODRIGUEZ, I. – DEL PUNTA, K. et al.: Multiple new and isolated families within the mouse superfamily of V1R vomeronasal receptors. *Nature Neurosci.*, 2002. 5. 134–140.
81. SASADA, H. – KANOMATA, K. et al.: Flehmen induction with goats by the urine of twenty animal species. In: 11th Int. Congr. Anim. Repr. Art. Insem. Univ. Coll. Dublin, Ireland, 1988. 4. 12–16.
82. SKINNER, M. K.: Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance. *BMC Med.*, 2014. 12. 1–5.
83. SMITH, F. V. – BARNARD, C. J. – BEHNKE, J. M.: Social odours, hormone modulation and resistance to disease in male laboratory mice (*Mus musculus*). *Anim. Behav.*, 1996. 52. 141–153.
84. SOSULSKI, D. L. – BLOOM, M. L. et al.: Distinct representations of olfactory information in different cortical centres. *Nature*, 2011. 472. 213–216.
85. STAPLES, L. G. – MCGREGOR, I. S. – HUNT, G. E.: Long-lasting Fos-B/ Δ FosB immunoreactivity in the rat brain after repeated cat odor exposure. *Neurosci. Letters*, 2009. 462. 157–161.
86. STOWERS, L. – LOGAN, D. W.: Olfactory mechanisms of stereotyped behavior: on the scent of specialized circuits. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2010. 20. 274–280.
87. SUDERMAN, M. – MCGOWAN, P. O. et al.: Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *PNAS*, 2012. 109. 17266–17272.
88. SZYF, M.: Lamarck revisited: epigenetic inheritance of ancestral odor fear conditioning. *Nature Neurosci.*, 2014. 17. 2–4.
89. TAKAHASHI, L. K. – NAKASHIMA, B. R. et al.: The smell of danger: a behavioral and neural analysis of predator odor-induced fear. *Neurosci. & Biobehav. Rev.*, 2005. 29. 1157–1167.
90. UCHIDA, N. – TAKAHASHI, Y. K. et al.: Odor maps in the mammalian olfactory bulb: domain organization and odorant structural features. *Nature Neurosci.*, 2000. 3. 1035–1043.
91. WALLACE, K. J. – ROSEN, J. B.: Predator odor as an unconditioned fear stimulus in rats: elicitation of freezing by trimethylthiazoline, a component of fox feces. *Behav. Neurosci.*, 2000. 114. 912–922.
92. WEEKS, J. W. – CROWELL-DAVIS, S. L. – HEUSNER, G.: Preliminary study of the development of the Flehmen response in *Equus caballus*. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 2002. 78. 329–335.
93. WESTBERRY, J. M. – MEREDITH, M.: Pre-exposure to female chemosignals or intracerebral GnRH restores mating behavior in naive male hamsters with vomeronasal organ lesions. *Chem. Senses*, 2003. 28. 191–196.
94. WOLFENSOHN, S. – LLOYD, M.: Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare. Oxford University Press. Oxford, 1994. 61–63.
95. WYATT, T. D.: Pheromones and Animal Behaviour: Communication by Smell and Taste. Cambridge Univ. Press. Cambridge, UK, 2003. 1–22.
96. XUE, R. – VAN ZIJL, P. C. M. et al.: In Vivo Three-Dimensional Reconstruction of Rat Brain Axonal Projections by Diffusion Tensor Imaging. *Magn. Res. Med.*, 1999. 42. 123–127.
97. YAO, Y. – ROBINSON, A. M. et al.: Ancestral exposure to stress epigenetically programs preterm birth risk and adverse maternal and newborn outcomes. *BMC Med.*, 2014. 12. 121.

Közlésre érkező: 2017. júli. 11.