

The effects of T-2 toxin on animal health, focusing especially on poultry

Literature review

M. Mackei\*  
G. Mátis  
Zs. Neogrády

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

\*E-mail: mackei.mate@univet.hu

# A T-2 toxin hatásai az állati szervezetre, különös tekintettel a baromfira

## Irodalmi összefoglaló

Mackei Máté\*, Mátis Gábor, Neogrády Zsuzsanna

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi összefoglalójukban bemutatják a T-2 toxin általános és különböző szervekre gyakorolt hatásait baromfiban. Annak ellenére, hogy az egyes madárfajok emlős háziállatainkhoz viszonyítva a legtöbb mikotoxinra kevésbé érzékenyek, a problémakör világszerte kiemelt és jelentős kihívást jelent napjaink intenzív baromfitartásában. Az esetek felismerését nagyban megnehezíti, hogy a mikotoxinok számos esetben hosszabb távon, a heveny mérgezést nem meghaladó mennyiségben vannak jelen takarmányainkban, amely bár a termelékenységet jelentősen ronthatja, de a sokszor eltérő és jellegtelen tünetek miatt nem hívják fel egyértelműen magukra a figyelmet.

### SUMMARY

In the present literature review, the authors discuss the various general and specific effects of the T-2 toxin on animal health, focusing on poultry. T-2 toxin is one of the most toxic trichothecene mycotoxin produced by various *Fusarium* species. These are destructive pathogens on cereal crops and other commodities and produce the toxins before and immediately after harvesting. Although most of the bird species are quite resistant to the various mycotoxins, the issue of T-2 toxin contamination has a significant and remarkable importance in the poultry farming and production worldwide. The main targets of the toxin are the rapidly proliferating and differentiating cells and tissues with a high protein turnover, including the small intestines, the liver and immune cells. The toxic effects exerted by T-2 toxin include the inhibition of DNA, RNA and protein synthesis and it can affect the production of immunoglobulins or the humoral immunity as well. These effects can simply lead to immunosuppression, consequently the animals will be highly susceptible to infections caused by facultative pathogens. T-2 toxin furthermore generates reactive oxygen species (ROS) that induce lipid peroxidation which in turn leads to changes in membrane integrity, cellular redox signaling and the antioxidant status of the cells. The detection of the problem can be really difficult, since in numerous cases we can talk about subacute exposure for a longer time. It can affect the productivity of the animals in a negative way, but it does not lead to specific and well recognizable symptoms. As genotoxic and cytotoxic effects indicate that T-2 toxin is highly toxic on animal health, and as it is widespread in cereals and food, profound research of its toxic potential in animals is necessary in the future.

BAROMFI

Napjainkban az egész világon súlyos gondot jelent a takarmányok és az élelmiszerek penészgomba-szennyezettsége. Ezek a gombák másodlagos anyagcsereterméként olyan molekulákat termelhetnek, amelyek bár életbenmaradásukhoz nem elengedhetetlenek, de jelenlétük nagymértékben befolyásolja az őket előállító gomba élettani állapotát. Ilyen anyagcseretermékek lehetnek, pl. növényekre ható növekedési faktorok, baktériumok ellen termelt különféle vegyületek, bizonyos pigmentek, ill. ebbe a csoportba tartoznak a mikotoxinok is. Utóbbiak olyan mérgek, amelyek az állati sejtek szintetizáló folyamataira – főképp a fehérje- és nukleinsav-szintézisre – és egyes sejtalkotók különféle anyagcsere-folyamataira lehetnek hatással. Jelenlegi tudásunk szerint több száz mérgező, gombák által termelt molekulával számolhatunk, az állati takarmányozással összefüggésben figyelmet érdemlő mikotoxinok száma azonban ennél jóval kevesebb (5, 22).

*Az egész világon súlyos gondot jelent a takarmányok és az élelmiszerek penészgomba-szennyezettsége*

## A MIKOTOXINOK JELENTŐSÉGE NAPJAINKBAN

A különféle mikotoxinok kártételével és pontos hatásmechanizmusával foglalkozó intenzív és részletes kutatások az 1960-as években indultak. Ekkor jelent meg ugyanis Angliában a több, mint 100.000 pulyka elhullásához vezető rejtélyes és ismeretlen kórkép (turkey X disease), amelynek hátterében – mint később kiderült – a takarmányba kevert földimogyoró-dara nagymértékű aflatoxin-szennyezettsége állt (1).

Európában napjainkban a ritkábban fellépő heveny mikotoxikózisokkal szemben sokkal inkább jellemző a csekélyebb mértékű, de hosszabb távon fennálló mikotoxin-kitettségek előfordulása, amelynek hatására az állatokban idült és kevésbé specifikus tünetek alakulhatnak ki. Számos esetben leírták a toxinok immunszuppresszív hatását is, vagyis a heveny mérgezést okozó adag alatti jelenlét következtében nagymértékben növekedhet az állatok egyéb, összetett kórokban megbetegedésekkel szembeni fogékonysága (11, 50).

A penészgombák a növénytermesztésben, állattenyésztésben és élelmiszeriparban világszerte óriási gazdasági károkat okozó, gyakran nehezen felismerhető problémát jelentenek. Ezt támasztják alá a témában készült legfrissebb felmérések is, amelyek szerint Európában a különféle terményminták mintegy 60–70%-a mikotoxinokkal szennyezett. Ázsia és Amerika bizonyos területein ez az arány még magasabb, akár 80% feletti is lehet (2, 36). Ennek a mennyiségnek csak a komoly kockázatot jelentő hányada kerül megsemmisítésre, a fennmaradó részt pedig élelmiszerként vagy takarmányként felhasználjuk. A mikotoxinok élelmiszerhigiéniai és élelmiszerbiztonsági jelentőségére hívja fel a figyelmet továbbá az a tény is, hogy egyes toxinok (pl. az aflatoxin) az állatok szervezetében felhalmozódva a táplálékláncba is beépülhetnek, így állati eredetű élelmiszerekkel való felvétel következtében az emberi szervezetet is jelentős mértékben károsíthatják (19).

A penészgomba-szennyezettség nem minden esetben jelenti egyben a mikotoxinok jelenlétét is, mivel azok termelésének intenzitását számos külső tényező is befolyásolhatja. Ilyenek lehetnek bizonyos klimatikus tényezők, a hőmérséklet és páratartalom, a pH viszonyok, a takarmányt fertőző gombák pontos faja, a fertőzés időpontja vagy a gabonaszemek sérülésének mértéke. Fontos megjegyezni továbbá, hogy a környezeti tényezők függvényében számos gombafaj akár teljesen eltérő típusú mikotoxintoxinokat is termelhet (6). Az adott szezonra jellemző hőmérsékleti és csapadékvizonyok jelentőségét támasztja alá továbbá egy nemrégiben készített, a hazai sertéstakarmányokban fellelhető mikotoxinokra vonatkozó kutatás is, amelynek eredményei arra mutatnak rá, hogy szélsőségesebb időjárási viszonyok mellett a takarmányok nagyobb mértékű mikotoxin-szennyezettsége várható (35).

*Jellemző a csekély mértékű, de hosszabb távon fennálló mikotoxin-kitettségek előfordulása*

*Európában a különféle terményminták mintegy 60–70%-a mikotoxinokkal szennyezett*

*A környezeti tényezők függvényében számos gombafaj akár teljesen eltérő típusú mikotoxintoxinokat is termelhet*

**A maszkolt és rejtett mikotoxinokat a jelenlegi rutin módszerek nem mutatják ki**

Napjainkban egyre nagyobb figyelmet kapnak az intakt forma mellett az úgynevezett maszkolt és rejtett mikotoxinok. A jelenleg elfogadottnak tekintett besorolás szerint a különféle mikotoxin-származékokat három csoportra oszthatjuk. Ezek a szabad formában jelenlévő mikotoxinok, az úgynevezett mátrixhoz kötött, ill. a kémiai szerkezetükben valamely oknál fogva módosított mikotoxinok. Gyakran ez utóbbi mikotoxin-származékok is nagymértékben toxikusak, de jelentőségüket méginkább növeli, hogy az emberi vagy állati szervezetben lejátszódó detoxifikáló folyamatok és az intesztinális mikrobionta anyagcseréje révén egyaránt visszaalakulhatnak az eredeti összetételű, vagy egyéb, a kiindulási molekulánál lényegesen toxikusabb vegyületekké. További kockázatot jelent, hogy a napjainkban használt vizsgálati módszerek alkalmazásával csak a szabad formában jelenlévő mikotoxinok kimutatása történik meg. A mátrixhoz kötött és szerkezetükben módosult mikotoxinok azonosítása a jelenlegi keretek közt nem valósul meg. Ebből következik, hogy az említett módosulatok az élelmezési-takarmányozási mikotoxinitettségek becslésénél figyelmen kívül maradnak (34).

## A T-2 TOXIN ÁLTALÁNOS TULAJDONSÁGAI ÉS ANYAGCSERÉJE BAROMFIBAN

**A *Fusarium* genusba tartozó szántóföldi penészgombák számos faja termel trichotecén toxinokat**

A mérsékelt éghajlati övben, így hazánkban is széles körben előfordulnak és jelentős gazdasági károkat okoznak a *Fusarium* genusba tartozó szántóföldi penészgombák, amelyek között növénypatogén és szaprobionta fajok is megtalálhatók (22). A nemzetség számos gombafaja által termelt trichotecének viszonylag kisméretű, amfipatikus, szeszkviterpén szerkezetű molekulák, amelyek, mivel a sejtmembránon képesek passzív módon átjutni, könnyen felszívódhatnak a kültakaró felületéről, az emésztőrendszerből és belélegzést követően a tüdőből egyaránt. A trichotecének csoportjába közel 200 mikotoxin sorolható, amelyek szerkezetük szerint további alcsoportokba (A, B, C és D típusú trichotecének) tartozhatnak. Ezek közös jellemzője a 12,13-epoxid gyűrű, mint alapváz, és az ehhez kapcsolódó különféle szubsztitúciós csoportok (42). Bár jelentőségük kisebb, de trichotecénvázas mikotoxinok termelésére a *Fusarium*okon kívül számos egyéb gombafaj is képes, ilyenek pl. a *Cephalosporium*, *Stachybotrys*, *Trichoderma*, *Trichotecium*, *Myrothecium* genusok egyes tagjai (20).

A T-2 toxin a fenti csoportosítás szerint a nem makrociklusos, A típusú trichotecének közé sorolható vegyület. Rendkívül stabil, hőhatásnak és UV-sugárzásnak nagymértékben ellenálló molekula, amely az élelmiszer- és takarmánygyártás folyamata, ill. autoklávozás során sem bomlik el, inaktiválásához 200 °C-on legalább 30–40 percre van szükség (21).

**A közéjük tartozó T-2 toxin stabil, hőhatásnak és UV-sugárzásnak nagymértékben ellenálló molekula**

A T-2 toxin által okozott elváltozások súlyossága több tényezőtől függ, mint pl. a felvétel módja és gyakorisága, a toxinnak való kitettség időtartama, adagja, az érintett állatok életkora, ivara, egészségi állapota vagy egyéb mikotoxinok jelenléte. Ez utóbbi azért is lényeges, mert az egyidejűleg jelen lévő mikotoxinoknak additív vagy akár szinergista hatásuk is lehet az érintett szervezetben. Brojlercsirkék esetében ilyen jellegű szinergizmust (egyes kísérletekben azonban ezzel ellentétesen, antagonizmust) figyeltek meg pl. aflatoxin és ochratoxin-A (15), ill. aflatoxin és T-2 toxin együttes jelenléte esetén (16). Egy 2011-ben készült átfogó meta-analízis több mint 100 korábbi közlemény eredményeit vizsgálva számos, olykor egymásnak ellentmondó eredményt ír le, több esetben is említést téve a különféle mikotoxinok közötti antagonista hatásokról is (13).

Fontos megjegyezni továbbá, hogy hazánkban jelenleg a takarmányok T-2 toxinnal és egyéb trichotecénekkal való együttes szennyezettségére vonatkozóan az MTA Állatorvos-tudományi Bizottsága által elfogadott javaslatában található határértékek az irányadók. Ennek értelmében úgynevezett tolerálható, depresszív és toxikus adagokról beszélhetünk. Tolerálható koncentrációjú T-2

toxint tartalmazó takarmány etetése biztonságosnak tekinthető, az esetleges állategészségügyi problémák nem kapcsolhatók a toxin jelenlétéhez. Ha azonban a takarmány az ajánlásban megadott határértéknél nagyobb koncentrációban tartalmazza a T-2 toxint, depresszív dózisiról beszélhetünk. Ilyenkor a takarmány felhasználása már kockázatos, az teljesítménycsökkenéssel és termelés kieséssel járhat. Amennyiben a takarmány T-2 toxintartalma meghaladja a toxikus mennyiséget, annak etetése egyáltalán nem javasolt, az közvetlen és akár igen súlyos állategészségügyi károkat okozhat. Fontos megjegyezni továbbá, hogy az aktuális ajánlásban a takarmányban fellelhető T-2, HT-2, diacetoxiscirpenol és nivalenol együttes koncentrációjára vonatkozólag is szerepelnek határértékek. Az említett határértékeket a táblázat foglalja össze (23).

**TÁBLÁZAT.** Az MTA Állatorvos-tudományi Bizottsága által javasolt T-2 toxinra és T-2 toxin, HT-2 toxin, diacetoxiscirpenol, nivalenol együttes koncentrációjára vonatkozó határértékek baromfi takarmánykeverékekben (23)

**TABLE.** The maximum limits of T-2 toxin in poultry feedstuff recommended by the Institute for Veterinary Medical Research of the Hungarian Academy of Sciences (23)

	T-2 TOXIN	
	Depresszív koncentráció (mg/kg)	Toxikus koncentráció (mg/kg)
Brojler (baromfi)	0,3	0,6
Tojó (tyúk, pulyka, víziszárnyas)	0,25	0,8

	T-2 TOXIN, HT-2 TOXIN, DIACETOXISCIRPENOL, NIVALENOL EGYÜTTESEN	
	Depresszív koncentráció (mg/kg)	Toxikus koncentráció (mg/kg)
Brojler (baromfi)	0,6	1,2
Tojó (tyúk, pulyka, víziszárnyas)	0,3	1,6

### A toxin szervezetben történő lebomlásának pontos menete napjainkban is intenzíven kutatott terület

A toxin szervezetben történő lebomlásának pontos menete napjainkban is intenzíven kutatott terület. Fontos megemlíteni, hogy a reakciókban különböző állatfajokban más és más enzimek játszanak központi szerepet, így emlős fajokhoz viszonyítva madarak esetében is számos eltérés tapasztalható. A fő lebontási módok a hidrolízis, hidroxiláció, kisebb mértékben pedig a deepoxidáció, ill. a glükuronid-konjugáció. A lebomlás összetett folyamata során a T-2 toxinból HT-2 toxin, valamint neoszolaniol, T-2 triol és T-2 tetraol, valamint számos egyéb köztes és végtermék keletkezik, amelyek főképp az epén keresztül ürülnek ki a szervezetből. A különböző anyagcseretermékek toxicitásban nagyfokú eltérések tapasztalhatók (47). A HT-2 a T-2 toxinhoz hasonlóan erősen toxikus vegyületnek tekinthető, míg a továbbiak már sokkal kevésbé toxikusak az állati szervezetre (42, 43, 44). Az Európai Bizottság a jelenleg aktuális, különböző gabonafélékre és gabonatermékekre vonatkozó 2013/165/EU ajánlása ennek figyelembevételével nem csak a T-2 toxinra, hanem a T-2 és HT-2 toxinra vonatkoztatott együttes indikatív értékeket határoz meg. Az eddigi kutatások alapján a lebontás folyamatában csirkében a citokróm P450 (CYP) enzimes család tagjai közül a CYP1A5 és CYP3A37 enzimek játszanak kulcsszerepet (30, 44, 49).

### A TOXIN RÉSZLETES HATÁSMECHANIZMUSA AZ ÁLLATI SZERVEZETBEN

### A T-2 toxin más gombafajokra, növényekre, rovarokra és az összes háziállatra is jelentős hatást fejt ki

A T-2 toxinnak számos hatása lehet a különféle szervekre, szövetekre. Az eddigi kutatások és tapasztalatok azt mutatják, hogy a toxin más gombafajokra, növényekre, rovarokra és az összes háziállatra is jelentős hatást fejt ki. Baromfi esetében az emlősfajokhoz hasonlóan genotoxikus, citotoxikus, teratogén és immunmoduláló hatásokról egyaránt beszélhetünk. A T-2 toxin károsítja az emésztőrendszert,

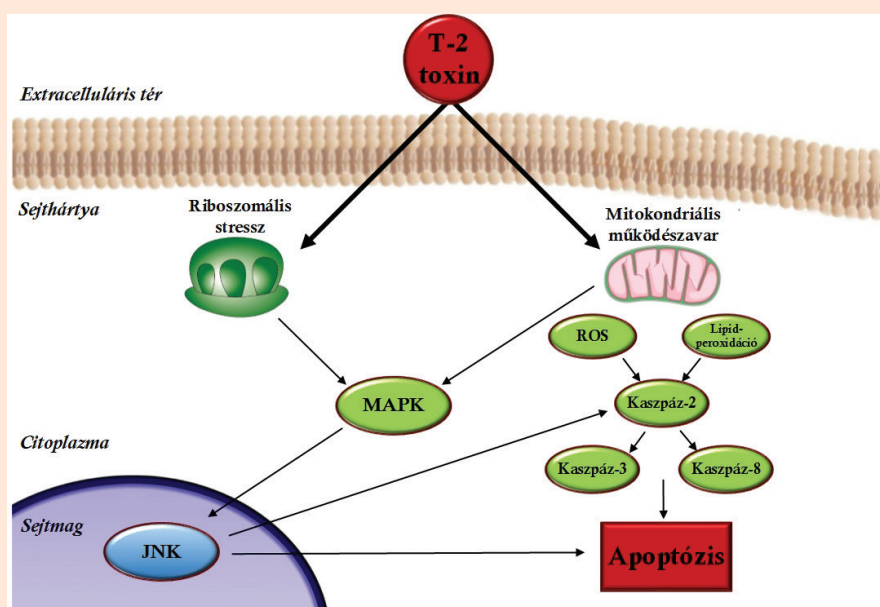
**A toxin gátolja a DNS-, RNS- és fehérjeszintézist, károsítja az emésztőrendszert, a máj és egyéb parenchymás szervek sejtjeit**

**A T-2 toxin hatására a legérzékenyebbek az aktívan osztódó sejtek**

a máj és egyéb parenchymás szervek sejtjeit, de mindezek mellett hatással van az idegrendszerre és a kültakaró állapotára is (28, 33).

A toxin gátolja a DNS-, RNS- és fehérjeszintézist, hatását leginkább a riboszómák szintjén fejtí ki. Akadályozza továbbá a mitokondriális elektrontranszportot, valamint befolyásolja a sejtciklust és *in vivo*, ill. *in vitro* körülmények között egyaránt apoptózist indukál (37). A T-2 toxin a fehérjeszintézis folyamatán belül az iniciáció szakaszát gátolja, ellentétben a szintén trichotecénvázas deoxinivalenollal és trichotecinnel. Utóbbiak a termináció, ill. a láncépítés folyamatát akadályozzák meg a sejtben (31).

A T-2 toxin hatására sokkal érzékenyebbek az aktívan osztódó sejtek, pl. az emésztőrendszer, a lép, máj, csontvelő vagy a Bursa Fabricii sejtjei. A hatására bekövetkező sejtpusztulás előidézésében egyes MAPK- (mitogén aktiválta protein-kináz) kaszkádok, így a JNK- (c-Jun N-terminális kináz) és a p38 protein-kináz út játszanak szerepet, de a folyamat pontos háttere egyelőre nem teljesen tisztázott. Fontos megemlíteni továbbá, hogy az említett MAPK és JNK jelátviteli útvonalakon keresztül a toxin egyes gének expressziójának mértékére is jelentős hatással van (8, 10, 41, 45). További eredmények azt mutatták, hogy a T-2 toxin kiváltotta apoptózisban a kaszpáz-2 útvonal tölt be kulcsszerepet, és a folyamat nem kizárólag a mitokondriális útvonalon, hanem a kaszpáz-8 és kaszpáz-3 mediálta kaszkádon keresztül megy végbe (ábra) (14).



**ÁBRA.** A T-2 toxin oxidatív stressz általi toxicitásának feltételezett sejtben belüli folyamata

A T-2 toxin által kiváltott apoptózis háttérében (egyéb feltételezett útvonalak mellett) a jelentősen megemelkedett mértékű oxidatív stressz okozta rendellenességek állnak. A reaktív oxigéngyökök (ROS) nagymértékű felszabadulása, a fokozott lipidperoxidáció, valamint a riboszomális stressz együttes hatására egyes, a sejt pusztulását előidéző jelútvonalak aktiválódhatnak. Ilyenek a MAPK (mitogén aktiválta protein-kináz) és JNK (c-Jun N-terminális kináz) mediálta, génexpressziót befolyásoló kaszkád, ill. pl. a kaszpáz-2, -3, és -8 közvetítette jelátviteli útvonalak

**FIGURE.** Speculated mechanism of oxidative stress-mediated cellular toxicity of T-2 toxin

The causes of the T-2 toxin generated apoptosis, among other presumed pathways, are the cellular disorders caused by the highly increased oxidative stress. Under the effect of reactive oxygen species (ROS), increased level of lipid peroxidation and ribotoxic stress response, apoptosis inducing cellular signaling pathways, such as MAPK (mitogen-activated protein kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinase), caspase-2, -3, and -8 mediated pathways can be activated

**A toxin immunszupresszív hatással van az állati szervezetre, a vakcinázások eredményességét is befolyásolhatja**

**Kisebb koncentrációjú toxinterhelés esetén bizonyos esetekben immunstimuláns hatást tapasztaltak**

**Károsítja az emésztőrendszer nyálkahártyáját**

**Súlyos májkárosodást idézhet elő**

**A T-2 toxinnak egyes esetekben idegrendszert károsító hatásai is lehetnek**

## A TOXIN IMMUNMODULÁLÓ HATÁSAI

Számos esetben megállapították, hogy a toxin immunszupresszív hatással van az állati szervezetre, egyes kutatások azonban – ezzel látszólag ellentétes módon – immunstimuláns hatásról számoltak be (26). A tapasztalt különbségek a felvétel módjától, a toxin mennyiségétől és a kitettség időtartamától egyaránt függenek. A tapasztalatok szerint immunszupresszió szinte minden esetben jelentkezik, ha a szervezetet heveny módon, nagy mennyiségű T-2 toxinterhelés éri. Ilyenkor gyakori a csontvelő, a lép és a nyirokszervek elfajulása, sorvadása, valamint a lymphocyták depléciója (17). Következésképpen megnő a fakultatív patogén kórokozók iránti fogékonyság, amely további károsodást, esetleg elhullást, ezekből kifolyólag pedig jelentős termelés kiesést eredményez (50).

Szintén nagyon lényeges, hogy a T-2 toxin jelenléte a vakcinázások eredményességét is befolyásolhatja. Ezekben az esetekben csökkent ellenanyag-titerek lehetnek tapasztalhatók olyan nagy gazdasági súlyú betegség esetén is, mint pl. a baromfipestis vagy a Marek-betegség (17, 18). Más kutatók ezzel szemben arról számoltak be, hogy elnyújtott, kisebb koncentrációjú toxinterhelés esetén bizonyos esetekben immunstimuláns hatást tapasztaltak. Ilyenkor a szérum IgA- és IgE-koncentrációja lényegesen megnő, amelynek hátterében a gyulladással járó válasz kiváltásában és az egyes immunfolyamatok működésében szerepet játszó génszakaszok átmeneti aktivációja állhat (26). Fontos azonban megjegyezni, hogy a témába vágó kutatások túlnyomó részét ezidáig főleg laboratóriumi kísérleti állatokon végezték el, így az, hogy a T-2 toxin baromfiban egészen pontosan milyen módon, milyen mechanizmusok károsítása vagy elősegítése révén fejti ki immunmoduláló hatását, nem teljesen tisztázott.

## A T-2 TOXIN ÁLTAL BAROMFIBAN OKOZOTT ELVÁLTOZÁSOK EGYES SZERVEKBEN, SZERVRENDSZEREKBEN

Az emésztőcsatornában a toxin kis adagban is izgatja, károsítja a nyálkahártyát, ami a táplálóanyagok csökkent mértékű felszívódásához és a takarmányértékesítő-képesség romlásához vezethet. Hatására elhalásos területek alakulnak ki a csőr környéki bőrön, a szájszögletben és szájgaratüregben, a zúzógyomorban, ill. a gyomor-bélrendszer egyéb területein vagy a májban (7). A toxin felvett mennyiségének jelentős hányada érintetlenül halad át a bélcsatornán, a fennmaradó mennyiség viszont gyorsan felszívódik és 24 óra eltelte után szinte teljes mértékben metabolizálódik. Az enterohepatikus körforgás miatt a bélrendszerben és a májban gyakran fokozott károsodás figyelhető meg (48, 49). Kisebb terhelés esetén nyálkahártya-irritáció, súlyosabb esetben pedig heveny hurutos bélgyulladás és híg, vízszerű hasmenés is kialakulhat (9).

*In vivo* körülmények között a toxin legfőbb célpontja a máj, ahol a fehérjék szintézisének jelentős hányada zajlik. Hatására zsíros necrobiosisos elfajulás, májdystrophia, valamint egyéb regresszív elváltozások alakulhatnak ki. A fehérjésintézis gátlása miatt bekövetkező általános hatásokon túl a májsejtek xenobiotikum-transzformáló kapacitása is megváltozik, amelynek hátterében a mikroszomális monooxygenáz enzimszisztéma gátlása áll (20, 25). A toxin fokozza a reaktív oxigénvegyületek (ROS) képződését, lipidperoxidációs folyamatokat idéz elő, amely a membránintegritás változását eredményezi, ill. a glutation-rendszer aktivitását is nagymértékben befolyásolhatja (24, 29, 44). Továbbá, brojlercsirkében az ezirányú kutatások leírták, hogy a T-2 terhelés a malondialdehid (a lipidperoxidációs folyamatok terminális szakaszának specifikus markere) májbeli koncentrációját is szignifikánsan növelte (3). A fentiekkel ellentétben, több esetben is megfigyelték,

**A toxinhatás egyik első jele lehet baromfifajok esetében a romló testtömeg-gyapodás, az állatok szétnövése, a tojástermelés zavarai**

hogyan bár a trichotecének *in vivo* és *in vitro* módon is egyértelműen károsították a vizsgált sejteket, szöveteket, de fokozott oxidatív terhelés jelei (ROS-emelkedés, fokozott lipidperoxidáció), vagy, a több kísérletben tapasztalt HSP-70 (70 kilodalton tömegű hősokkfehérje) szintjében történő emelkedés nem voltak tapasztalhatók (12, 28). Ennek hátterében a különböző kutatások módszertani eltérései és az alkalmazott adagok közötti különbségek állhatnak.

A T-2 toxinnak egyes esetekben idegrendszeret károsító hatásai is lehetnek, amelynek hátterében részben a vér-agy gát károsodása, részben pedig a szerotonin központi idegrendszerbeli mennyiségének változása állhat (40). A szerotoninszintézishez triptofán aminosavra és triptofán-hidroxiláz enzimre van szükség. Mivel a toxinterhelés hatására a fehérjeszintézis zavart szenved, így megnő a vérben található aminosavak koncentrációja, és ebből kifolyólag emelkedik az agyban elérhető triptofán mennyisége is. A folyamat következtében végül intenzívebbé válik a szerotoninszintézis, így pedig a szerotoninerg neuronok aktivitása. Leírták továbbá, hogy az agyban a fenti folyamatokkal egyidejűleg megnövekszik a dopamin és csökken a norepinefrin koncentrációja is (32). A neurotranszmitterek szintjén kialakuló változások miatti klinikai tünetek, mint a takarmány visszautasítás, bizonytalan mozgás, esetleg hányás, rendszerint állományszinten jelentkeznek (46).

Bár emlősökhöz viszonyítva ritkábban és lényegesen nagyobb adag hatására, de madarakban is megfigyelhető elhalásos bőrgyulladás, ill. más, a kültakarón tapasztalható helyi jellegű elváltozás, pl. a lábak depigmentációja vagy a bőrfüggelékek cianózisa. Az állatokon tollképződési és tollasodási zavarok alakulnak ki, amelyek miatt a madarak borzoltak, csapzottak lehetnek. Az elváltozás leginkább a szárnyakon figyelhető meg (7). A T-2 toxin dermatotoxikus hatása iránti fokozott érzékenységet figyeltek meg barabari kacsában is (27).

A T-2 mérgezés tünetei nagyban hasonlítanak az emlősök esetében tapasztalhatóakra, különbség csak az előfordulás gyakoriságában és súlyosságában nyilvánul meg. A toxikózis egyik első jele lehet baromfifajok esetében a romló testtömeg-gyapodás, az állatok szétnövése, a tojástermelés visszaesése, a tojások tömegének, ill. a héj szerkezetének, pigmentáltságának megváltozása (4, 38). További jelek a tojások összetételében tapasztalható változások (alacsonyabb vitamin-, fehérje- és ásványianyag-tartalom), valamint a keltethetőség romlása, a tüszőérés lassulása, a petetüsző-elfajulás és -repedés, valamint az ebből következő hashártyagyulladás is (39).

A mikotoxinok és az általuk okozott károk napjaink takarmány- és élelmiszerbiztonságának egyik legnagyobb kihívását jelentik. A probléma súlya világszerte növekszik, amelynek hátterében egyebek mellett a termesztett növényeink számára súlyos stresszhatást jelentő időjárás szélsőségek gyakoribbá és súlyosabbá válása áll. Mivel hazánkban inkább a csekélyebb mértékű, de folyamatosan és hosszabb távon fennálló mikotoxin-szennyezettség jelenléte gyakoribb, így állatállományainkban nehezen azonosítható, nem specifikus tünetek alakulhatnak ki. Ilyenek lehetnek – az ekkor esetlegesen fellépő enyhébb szervi elváltozások mellett – a csökkenő takarmányfelvétel, vagy az immunszuppresszió, amelyek állományszinten már önmagukban is óriási gazdasági károkat jelentenek a baromfityenyésztésben és tartásban egyaránt. A problémakör megkerülhetetlen és nehezen kezelhető, ezért a szerzők meggyőződése, hogy az egyes mikotoxinok – és így a T-2 toxin – molekuláris szintű hatásainak minél pontosabb megismerése a jövő szempontjából is fontos információkkal szolgálhat.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az irodalmi összefoglaló az Emberi Erőforrások Minisztériuma 9877-3/2015/FEKUT azonosítószámú támogatási szerződésének keretében megvalósult új kutatási téma részeként készült.

## IRODALOM

1. BENNETT, J. W. – KLICH, M.: Mycotoxins. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003. 16. 497–516.
2. BHAT, R. – RAI, R. V. et al.: Mycotoxins in food and feed: present status and future concerns. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 2010. 9. 57–81.
3. BÓCSAI, A. – PELYHE, C. – ZÁNDOKI, E. – ANCSIN, Z. – SZABÓ-FODOR, J. – ERDÉLYI, M. – MÉZES, M. – BALOGH, K.: Short-term effects of T-2 toxin exposure on some lipid peroxide and glutathione redox parameters of broiler chickens. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 2016. 100. 520–525.
4. CHI, M. S. – MIROCHA, C. J. et al.: Effects of T-2 toxin on reproductive performance and health of laying hens. *Poult. Sci.*, 1977. 56. 628–637.
5. DESJARDINS, A. E. – HOHN, T. M. et al.: Trichothecene biosynthesis in *Fusarium* species: chemistry, genetics, and significance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 1993. 57. 595–604.
6. DEVREESE, M. – DE BACKER, P.: Overview of the most important mycotoxins for the pig and poultry husbandry. *Vlaams. Diergen. Tijds.*, 2013. 82. 171–180.
7. DOBOS-KOVÁCS M.: Mycotoxicosisok. In: DOBOS-KOVÁCS M. (szerk.): *Házi madarak kórbonctana*. MÁOK Kft. Budapest. 2014. 425–429.
8. EL GOLLI, E. – HASSEN, W. et al.: Induction of Hsp 70 in Vero cells in response to mycotoxins cytoprotection by sub-lethal heat shock and by Vitamin E. *Toxicol. Lett.*, 2006. 166. 122–130.
9. ESCRIVÁ, L. – FONT, G. et al.: *In vivo* toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: A review. 2015. 78. 185–206.
10. FANG, H. – WU, Y. et al.: T-2 toxin induces apoptosis in differentiated murine embryonic stem cells through reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathways. *Apoptosis*, 2012. 17. 895–907.
11. FARKAS J. – BECZNER J. – SZEITZÉ SZABÓ M. – KOVÁCS M. – VARGA J. – VARGA L.: A Kárpát-medence éghajlatváltozásának kihatása élelmiszer-biztonságunkra. *Magy. Tud.*, 2013. 174. 147–158.
12. FRANKIČ, T. – PAJK, T. et al.: The role of dietary nucleotides in reduction of DNA damage induced by T-2 toxin and deoxynivalenol in chicken leukocytes. *Food Chem. Toxicol.*, 2006. 44. 1838–1844.
13. GRENIER, B. – OSWALD, I. P.: Mycotoxin co-contamination of food and feed: Meta-analysis of publications describing toxicological interactions. *World Mycotoxin J.*, 2011. 4. 285–313.
14. HUANG, P. – AKAGAWA, K. et al.: T-2 toxin initially activates caspase-2 and induces apoptosis in U937 cells. *Toxicol. Lett.*, 2007. 170. 1–10.
15. HUFF, W. E. – DOERR, J. A.: Synergism Between Aflatoxin and Ochratoxin A in Broiler Chickens. *Poult. Sci.*, 1981. 60. 550–555.
16. HUFF, W. E. – HARVEY, R. B. et al.: Toxic Synergism Between Aflatoxin and T-2 Toxin in Broiler Chickens. *Poult. Sci.*, 1988. 67. 1418–1423.
17. KAMALAVENKATESH, P. – VIARAMUTHU, S. et al.: Immunopathological effect of the mycotoxins cyclopiazonic acid and T-2 toxin on broiler chicken. *Mycopathologia*, 2005. 159. 273–279.
18. KUFUOR-MENSAH, E. – REED, S. et al.: Effects of T-2 Toxin on Turkey Herpesvirus-Induced Vaccinal Immunity Against Marek's Disease. *Avian Dis.*, 2016. 60. 56–62.
19. LACZAY P.: Biológiai eredetű szennyezőanyagok – Mikotoxinok. In: LACZAY P. (szerk.): *Élelmiszerhigiéniá – Élelmiszerlánc-biztonság*. Mezőgazda Kiadó. Budapest, 2015. 100–104.
20. LI, Y. – WANG, Z. et al.: T-2 toxin, a trichothecene mycotoxin: review of toxicity, metabolism, and analytical methods. *J. Agric. Food Chem.*, 2011. 59. 3441–3453.
21. MAURICE, O. M.: Mycotoxins. *Mycol., Res.*, 1983. 100. 513–523.
22. MOSS, M. O.: Mycotoxin review – 2. *Fusarium*. *Mycologist*, 2002. 16. 158–161.
23. MTA ÁLLATORVOS-TUDOMÁNYI BIZOTTSÁGA: Mikotoxin határértékek takarmánykeverékekben. *Állatteny. Takarm.*, 2013. 52. 393–396.
24. NAKADE, M. – PELYHE, Cs. – KÖVESI, B. – BALOGH, K. – KOVÁCS, B. – SZABÓ-FODOR, J. – ZÁNDOKI, E. – MÉZES, M. – ERDÉLYI, M.: Short-term effects of T-2 toxin or deoxynivalenol on glutathione status and expression of its regulatory genes in chicken. *Acta Vet. Hung.*, 2018. 66. 28–39.
25. OSSELAERE, A. – LI, S. J. et al.: Toxic effects of dietary exposure to T-2 toxin on intestinal and hepatic biotransformation enzymes and drug transporter systems in broiler chickens. *Food Chem. Toxicol.*, 2013. 50. 150–155.
26. PESTKA, J. J. – ZHOU, H. R. et al.: Cellular and molecular mechanisms for immune modulation by deoxynivalenol and other trichothecenes: unraveling a paradox. *Toxicol. Lett.*, 2004. 153. 61–73.
27. RAFAI, P. – PETERSSON, H. – BATA, Á. – PAPP, Z. – GLÁVITS, R. – TUBOLY, S. – VÁNYI, A. – SOÓS, P.: Effect of dietary T-2 fusariotoxin concentrations on the health and production of white Pekin duck broilers. *Poult. Sci.*, 2000. 79. 1548–1556.
28. REZAR, V. – FRANKIČ, T. et al.: Dose-dependent effects of T-2 toxin on performance, lipid peroxidation, and genotoxicity in broiler chickens. *Poult. Sci.*, 2007. 86. 1155–1160.
29. ROCHA, O. – ANSARI, K. et al.: Effects of trichothecene mycotoxins on eukaryotic cells: a review. *Food. Addit. Contam.*, 2005. 22. 369–378.
30. SHANG, S. – JIANG, J. et al.: Chicken cytochrome P450 is the key enzyme for metabolizing T-2 toxin to 3'OH-T-2. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013. 14. 10809–10818.
31. SHIFRIN, V. I. – ANDERSON, P.: Trichothecene mycotoxins trigger a ribotoxic stress response that activates c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase and induces apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 1999. 274. 13985–13992.
32. SMITH, T. K.: Recent Advances in the Understanding of *Fusarium* trichothecene mycotoxicoses. *J. Anim. Sci.*, 1992. 70. 3989–3993.
33. SOMOSKŐI B. – KERESZTES Zs. – SOLTÍ L. – KOVÁCS M. – CSEH S.: A T-2 mikotoxin hatása egérembriók korai fejlődésére. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2012. 134. 614–619.
34. SZABÓ-FODOR J.: A módosított, a mátrixhoz kötött és intakt mikotoxinok egységes fogalomrendszere és a mátrixhoz kötött mikotoxinok alternatív meghatározása. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2016. 138. 115–123.
35. SZABÓ-FODOR J. – BÓTA B. – MIHUCZ G. – SÜLYOK M. – TENKE J. – KOVÁCS M.: Hazai sertéstakarmányok multi-mikotoxin szennyezettségének felmérése. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2018. 140. 349–360.
36. TASCHL, I. – JENKINS, T.: Biomin Mycotoxin Survey. 2017.



37. THOMSON, W. L. – WANNEMACHER, R. W.: In vivo effects of T-2 mycotoxin on synthesis of protein and DNA in rat tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1990. 105. 483–491.
38. TÓBIÁS, S. – RAJIC, I. – VÁNYI, A.: Effect of T-2 toxin on egg production and hatchability in laying hens. *Acta Vet. Hung.*, 1992. 40. 47–54.
39. VÁNYI, A. – GLÁVITS, R. – BATA, Á. – KOVÁCS, F.: Pathomorphological changes caused by T-2 trichothecene fusariotoxin in geese. *Acta Vet. Hung.*, 1994. 42. 447–457.
40. WANG, J. – FITZPATRICK, D. W. et al.: Effects of T-2 toxin on blood-brain barrier permeability monamine oxidase activity and protein synthesis in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 1998. 36. 955–961.
41. WU, J. – JING, L.: T-2 toxin induces apoptosis in ovarian granulosa cells of rats through reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. *Toxicol Lett.*, 2011. 202. 168–177.
42. WU, Q – DOHNAL, V. et al.: Metabolic pathways of trichothecenes. *Drug. Metab. Rev.*, 2010. 42. 250–267.
43. WU, Q. – DOHNAL, V. et al.: Trichothecenes: structure-toxic activity relationships. *Curr. Drug. Metab.*, 2013. 14. 641–660.
44. WU, Q. – HUANG, L. et al.: A comparison of hepatic in vitro metabolism of T-2 toxin in rats, pigs, chickens and carp. *Xenobiotica*, 2011. 41. 863–873.
45. WU, Q. H. – WANG, X. et al.: Oxidative stress-mediated cytotoxicity and metabolism of T-2 toxin and deoxynivalenol in animals and humans: an update. *Arch. Toxicol.*, 2014. 88. 1309–1326.
46. WYATT, R. D. – COLWELL, W. M. et al.: Neural disturbances in chickens caused by dietary T-2 toxin. *Appl. Microbiol.*, 1973. 26. 757–761.
47. YANG, S. – DE BOEVRE, M. et al.: Metabolism of T-2 Toxin in Farm Animals and Human In Vitro and in Chickens In Vivo Using Ultra High-Performance Liquid Chromatography- Quadropole/Time-of-Flight Hybrid Mass Spectrometry Along with Online Hydrogen/Deuterium Exchange Technique. *J. Agric. Food Chem.* 2017. 65. 7217–7227
48. YOSHIZAWA, T. – SWANSON, S. P. et al.: T-2 metabolites in the excreta of broiler chickens administered 3H-labeled T-2 toxin. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1980. 39. 1172–1177.
49. YUAN, Y. – ZHOU, X. et al.: T-2 toxin is hydroxylated by chicken CYP3A37. *Food Chem. Toxicol.*, 2013. 62. 622–627.
50. ZIPPRIN, R. L. – ELISSALDE, M. H.: Effect of T-2 toxin on resistance to systemic Salmonella typhimurium infection of newly hatched chickens. *Am. J. Vet. Res.*, 1990. 51. 1869–1872.

Közlésre érkező: 2018. márc. 8.