

ROZWAŻANIA NAD WPŁYWEM NISKODAWKOWEJ MIKOTOKSYKOZY ZEARALENONOWEJ NA AKTYWNOŚĆ OSI PODWZGÓRZOWO- PRZYSADKOWO- GONADOWEJ U LOSZEK

46

Maciej T. Gajęcki, Magdalena Gajęcka

Katedra Prewencji Weterynaryjnej i Higieny Pasz Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Duży odsetek materiałów roślinnych i produktów pochodzenia roślinnego wykorzystywanych przez producentów pasz, jest przyczynkiem ryzyka zatrucia mikotoksynami (substancjami niepożądanymi) ludzi i różnych gatunków zwierząt gospodarskich, a szczególnie świń. W odniesieniu do niewielu mikotoksyn, w tym zearalenonu (ZEN) i jego dwóch metabolitów (α -ZEL i β -ZEL), znane są objawy i konsekwencje zdrowotne wynikające z narażenia organizmu wysokimi dawkami tych związków. Zgodnie z pa-

radygmatem hormezy (1), bardziej istotnym staje się poznanie problemów wynikających z faktu narażenia niskimi dawkami, często spotykanymi w materiałach paszowych, przez dłuższy czas. Badawczo, bardzo interesującym stało się określenie stopnia dysfunkcji organizmu ssaków narażonych czystą substancją macierzystą bez metabolitów, czy zmodyfikowanych mikotoksyn, w szczególności na układ rozrodczy i hormonalny (2-7).

Zgodnie z dotychczasową wiedzą (8) na temat zmian towarzyszących narażeniu niskimi dawkami ZEN, należy stwierdzić, że mogą one powodować

trudne do przewidzenia reakcje uboczne. Wynika to z wielkości dawki, ale również i z czasu trwania narażenia (9). Przy małych dawkach, reakcja organizmu bywa zaskakująca, jak np. może mieć miejsce „niedostrzeżenie obecności mikotoksyny” (10). W przypadku przedłużającego się narażenia ZEN, podawanego *per os*, ma miejsce zwiększanie jego kumulacji w komórkach docelowych (6), czemu towarzyszy efekt kompensacji (11), który polega na zmianie aktywności badanych wskaźników, np. układu rozrodczego (12) lub zmianie aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowej (HPG)



(13), co w efekcie może zaburzać homeostazę układu hormonalnego dojrzewających organizmów. Po nim następuje powrót organizmu do stanu wyjściowego, mimo trwającego w dalszym ciągu narażenia. Oba wspomniane czynniki, jak wielozadaniowość (14) aktywności ZEN i jego znanych metabolitów oraz forma i stopień zaangażowania w odpowiedź organizmu loszek, powinno powodować zwiększenie zainteresowania obecnością niskich dawek ZEN w diecie.

Na podstawie badań własnych (6, 7) chcieliśmy określić, co to jest niska dawka? Wzięliśmy pod uwagę obecność lub brak objawów klinicznych trwającej mikotoksykozy zearalenonowej. W związku z powyższym, interpretując wyniki własne i innych wykorzystaliśmy trzy warianty wielkości dawek. I tak: (I) najmniejsza mierzalna dawka, wchodząca w pozytywną interakcję z organizmem gospodarza, tzw. dawka MABEL (minimal anticipated biological effect level – $< 10 \mu\text{g ZEN/kg mc}$) (15); (II) najwyższa dawka, nie wywołująca objawów klinicznych (stany subkliniczne), czyli dawka NOAEL (no observed adverse effect levels = $10 \mu\text{g ZEN/kg mc}$); oraz (III) najniższa dawka w wartości LOAEL (lowest observed adverse effect level – $> 10 \mu\text{g ZEN/kg mc}$), powodująca wystąpienie objawów klinicznych (8).

Z racji, że ZEN jest mikoestrogenem, to obowiązujący paradygmat dawka–odpowiedź został zakwestionowany przez „hipotezę niskiej dawki” (8). Dotyczy to

w szczególności związków chemicznych hormonalnie aktywnych (16). Ta niejednoznaczna współzależność między dawką a reakcją, nie pozwala na prostą czyli bezpośrednią monotoniczną ekstrapolację, czy metaanalizę oceny ryzyka reakcji (objawów klinicznych czy wyników laboratoryjnych) przez przeniesienie z wysokiej dawki na niską (7). Z drugiej strony, toksyczność ZEN, wiąże się z jego budową chemiczną, która pozwala mu wchodzić w reakcję z receptorami sterydowymi, które są obecne w wielu narządach wewnętrznych. Ponadto ZEN, może przekraczać barierę krwio–mózgową i może wpływać na neurony w ośrodkowym układzie nerwowym. Wykazano, że ekspozycja na ZEN prowadzi do nieprawidłowej syntezy czynników neuronalnych i enzymów w neuronach mózgu. Z racji, że funkcje reprodukcyjne u swni (w tym i loszek w okresie pokwitania), są kontrolowane przez złożone sieci regulacyjne, które integrują sygnały obwodowe i wewnętrzne, wpływając na ośrodki mózgowo regulujące oś rozrodczą np. HPG (17). Z kolei, brak możliwości odbioru sygnału z racji wiązania się ZEN i/lub jego metabolitów ze swoistymi receptorami na komórkach gonadotropinowych przysadki mózgowej, powoduje wstrzymywanie biosyntezy i uwalniania dwóch gonadotropin (luteinizing hormone, LH; follicle-stimulating hormone, FSH) (18), z równoległym zmniejszeniem amplitudy pulsu LH (19). LH i FSH, które są nie-

Considerations on the effect of low-dose zearalenone mycotoxicosis on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG) in prepubertal gilts

The aim of the review was to analyse whether low-dose and long-term zearalenone mycotoxicosis has an effect on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in selected tissues of the reproductive system in gilts during puberty. From various types of studies, that there was a deposition of the parent substance and the tested metabolites in the tested tissues. Values decreased gradually and proportionally as exposure continued. The results obtained suggest that zearalenone and its metabolites are deposited in all tested tissues despite low doses of exposure. The presence of zearalenone in the evaluated tissues may be a factor that inhibits the somatic development of tissues of the reproductive system and at the same time negatively affects the neuroendocrine coordination of reproductive competences of gilts during puberty.

Keywords: zearalenone, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, prepubertal gilts.

odzwonne do rozwoju i utrzymania gonad, a tym samym dla płodności, wiążą się z receptorami na gonadach, w celu regulacji np. sterydogenezы.

Hipotezą było, czy niskie dawki ZEN wpływają hamująco na rozwój somatyczny tkanek układu rozrodczego w wyniku wyhamowywania aktywności HPG loszek (19), co przyczynia się do bezpośredniego negatywnego wpływu na neuroendokrynną koordynację kompetencji reprodukcyjnych (20) u loszek w okresie pokwitania?

Próba wyjaśnienia

Analizy ilościowe ZEN, α -ZEL i β -ZEL w wybranych tkankach, związanych z HPG i z układem rozrodczym oraz poziomy estradiolu (E_2) i progesteronu (P_4) u loszek, stwarzają problemy interpretacyjne, z racji braku podobnych rozważań, co zmusiło nas do ekstrapolacji na ten temat.

Wartości stężeń ZEN i jego metabolitów, w siódmym dniu narażenia, w badanych tkankach należy jednak postrzegać, jako efekt toczących się procesów biotransformacji w organizmie loszek w okresie pokwitania, które nie wywołują hiperestrogenizmu, ale uzupełniają fizjologiczne niedobory endogennych sterydów, u tych zwierząt (20). Jest to fakt dość problematyczny, ponieważ u loszek w okresie pokwitania ten niedobór endogennych sterydów jest stanem normalnym, a narażenie ZEN przełamuje tę sytuację. Rodzi się jednak pytanie, w jaki sposób? Można to postrzegać, jako formę dostosowania się organizmu żeńskiego w okresie pokwitania do stałego narażenia na bardzo niskie dawki egzogennych substancji sterydopodobnych. Podczas narażenia organizmu loszek niską dawką typu MABEL, stwierdziliśmy brak metabolitów ZEN. Prawdopodobnie z racji niskiej podaży endogennych hormonów sterydowych i obecność zbyt niskich wartości egzogennego tzw. „free ZEN” (20). Ten ostatni, kumulował się w układzie rozrodczym, w bardzo wysokich wartościach, a nawet w podwzgórze i przysadce mózgowej w niższych wartościach. Czyli można byłoby sugerować, że procesy biotransformacji ZEN na poziomie jelit i w naczyniach krwionośnych całego organizmu przebiegały „wolniej” niż proces przechwytywania ZEN przez receptory sterydowe. Potwierdzają to również wartości czynnika przeniesienia. Towarzyszyła temu bardzo widoczna dominacja wartości stężeń E_2 we wszystkich grupach doświadczalnych w porównaniu

z grupą kontrolną. Równolegle, wartości stężeń testosteronu (T_4) we wszystkich terminach narażenia były dużo niższe w porównaniu z grupą kontrolną i utrzymywały się na podobnym poziomie przez cały okres narażenia.

Przy pozostałych wartościach narażenia, typu NOAEL i LOAEL, w podwzgórze i przysadce mózgowej, następował proporcjonalny spadek ilościowy ZEN, tak z upływem czasu narażenia, jak i odpowiednio do wartości dawki narażenia. Wyniki te potwierdziły współzależność między HPG a jajnikiem oraz co jest bardziej istotne, że ZEN ma bezpośredni negatywny wpływ na neuroendokrynną koordynację kompetencji reprodukcyjnych (21).

We krwi obwodowej loszek narażonych dawką MABEL, metabolitem dominującym był α -ZEL (8). Zaistniała sytuacja, mogła być wynikiem „zwiększonego popytu” organizmu gospodarza na związki o wysokiej aktywności sterydowej, a nie tylko estrogenowej, jakimi legitymują się α -ZEL i ZEN, a nie β -ZEL. Uzupełniają one fizjologiczne niedobory endogennych hormonów sterydowych niezbędnych do funkcjonowania organizmu. Jak również z faktu tworzenia wysoce stabilnych kompleksów ZEN i α -ZEL z albuminami, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania (22). Ponadto, siódmy dzień narażenia jest terminem końcowym dla procesów adaptacyjnych, a zwłaszcza odporności adaptacyjnej, podczas narażenia ZEN. Równocześnie, jako substancja zaburzająca gospodarkę hormonalną (EDCs), spełnia między innymi rolę substratu regulującego poziom ekspresji genów kodujących dehydrogenazy hydroksysterydowej, które są swego rodzaju przełącznikami molekularnymi, dopuszczającymi do modulacji prereceptorów hormonów sterydowych (23). Równolegle jest przyczynkiem spowolnienia procesów proliferacyjnych w komórkach ziarnistych, proporcjonalnie do dawki oraz prowokuje procesy apoptotyczne w jajniku (24). Towarzyszy temu recyrkulacja wątrobowo-jelitowa, która spowalnia wydalanie miktotoksyn (25). Ma również specyficzne odniesienie do mikrobioty jelitowej (3), polegające na wzroście wartości logarytmicznych określonych mikrobiotów w dystalnym odcinku jelit loszek, w układzie statycznym jak i dynamicznym.

ZEN może przenikać barierę krwionośno-mózgową, podobnie jak inne EDCs (26) i modyfikować funkcje podwzgórze i przysadki. Jeśli tak, to może wpływać i wpływa negatywnie na centralne i obwodowe tkanki układu rozrodczego.

W konfrontacji z badaniami innych autorów (27), ZEN dezintegruje funkcje biologiczne w procesie uwalniania neuroprzekazników, które zapewniają fizjologiczną homeostazę, np. poziomu FSH (17). Jak również poprzez blokowanie szlaków neuroaktywnej interakcji ligand-receptor (41), czy szlaków sygnałowych wapnia (28) na poziomie mitochondriów. W efekcie ma miejsce ujemne sprzężenie zwrotne, które w konsekwencji dalszej powoduje początkowo spadek produkcji sterydów (23), a w końcowych terminach ich wzrost. Można również inaczej przedstawić zaistniałą sytuację – jako efekt blokady aktywności HPG, której towarzyszy wzrost stężenia P_4 , co może podwyższać receptywność endometrium i wywoływać określone zmiany morfometryczne w układzie rozrodczym (20).

Przedstawiona analiza, wskazywałaby na wysycenie estrogeno-wrażliwych tkanek ZEN (już w siódmym dniu narażenia proporcjonalnie do dawek narażenia) i spowodowanie zmian, wobec fizjologicznego stanu, jakimi są „ponad fizjologiczne poziomy hormonalne”, w którym znajdują się dojrzewające loszki, czemu towarzyszy odwrotnie proporcjonalna korelacja między wartościami stężeń sterydów (20, 29). Należałoby również zwrócić uwagę na fakt, że w siódmym dniu narażenia ma miejsce najsilniejsza odpowiedź organizmu loszek w okresie pokwitania (w formie wysycenia receptorów nie tylko estrogenowych czy zablokowania szlaków neuroaktywnej interakcji ligand-receptor) na fakt narażenia ZEN. W kolejnych terminach narażenia (w 14. i 42. dniu) wartości kumulacji ZEN są dużo niższe, prawdopodobnie z racji, że są to bardzo niskie dawki narażenia, a stan aktywności fizjologicznej organizmu już tylko podtrzymuje procesy współtowarzyszące miktotoksykozie zearalenonowej. Wykonana ekstrapolacja dowodzi, że oceniana ilościowo miktotoksyna w badanych tkankach wpływa na aktywność HPG loszek w każdej badanej dawce, z racji jego właściwości wielokierunkowych (14).

Analizując przedstawione wartości stężeń i czynniki przeniesienia dla α -ZEL i β -ZEL, za pomocą średnich matematycznych, można dostrzec pewną prawidłowość. Wartości badanych metabolitów, są odwrotnie proporcjonalne wobec tych samych wskaźników substancji macierzystej, z wyjątkiem jajnika. W badanych tkankach układu nerwowego metabolity ZEN kumulowały się stopniowo i odwrotnie proporcjonalnie do dawki narażenia i terminu narażenia. Przedstawiona sytuacja dowodzi w sposób pośredni,

że ZEN wraz z α -ZEL (czyli dwie mikotoksyny o największej mocy estrogenowej) unieczynniły (zablokowały) receptory estrogenowe w badanych odcinkach układu rozrodczego, uzupełniając się. Z drugiej strony, ZEN prawdopodobnie spowalniał syntezę i wydzielanie FSH w przysadce mózgowej świń. Czyli miało miejsce blokowanie wydzielania FSH, które powodowało hamowanie produkcji sterydów płciowych typu P₄ czy testosteronu (19, 23) i prawdopodobnie wzmacniało procesy konwersji sterydów w E₂, czemu towarzyszyło wzmocnienie żerności i odkładanie się substancji energetycznych (2). W związku z tym, wyhamowanie pulsacyjnej aktywacji HPG loszek, powodowało spowolnienie rozwoju gonad i wydłużenie okresu pokwitania, ale również wszelkich funkcji reprodukcyjnych.

Porównując wartości stężeń ZEN i α -ZEL oraz wartości czynnika przeniesienia obu badanych mikotoksyn, nasuwa się kolejne pytanie – dlaczego w siódmym dniu narażenia przy dawce MABEL dominantą jest ZEN, a w 42. dniu narażenia dominantą jest α -ZEL? Można jedynie przypuszczać, że początkowo organizm będący w „ponad fizjologicznym poziomie hormonalnym” wykorzystuje maksymalnie obecność tzw. „free ZEN” (20), a dopiero później włączają się procesy biotransformacji i nadmiar „free ZEN” ulega biotransformacji np. do α -ZEL, który jest wykorzystywany przez wolne receptory estrogenowe lub do blokady HPG, czyli wspólnie stają się epigenetycznymi przełącznikami dojrzewania (23). Początkowo tego rodzaju przełącznikiem jest ZEN (przez pierwszy tydzień narażenia), a później wspólnie ZEN i α -ZEL. Jaką rolę ma do spełnienia β -ZEL, trudno jest stwierdzić w chwili obecnej.

Z przedstawionego przeglądu wynika, że oceniana mikotoksyna i jej metabolity mogą być jednym z czynników wpływających hamująco na rozwój somatyczny tkanek układu rozrodczego w wyniku wyhamowywania aktywności HPG loszek (19), co przyczynia się do bezpośredniego negatywnego wpływu na neuroendokrynną koordynację kompetencji reprodukcyjnych (21, 30) u loszek w okresie pokwitania. Z punktu widzenia hodowców jest to jednak zjawisko korzystne, ponieważ w wyniku niskodawkowej mikotoksykozy zearalenonowej, organizm loszek w okresie pokwitania, wykorzystuje bardziej składniki pokarmowe paszy na rozwój somatyczny (najsilniej w grupie z dawką MABEL), niż na rozwój układu rozrodczego i przygotowywanie się do dojrzałej reprodukcji. ●

Piśmiennictwo

- Calabrese E. J.: Hormesis: Path and Progression to Significance. „Int. J. Mol. Sci.”, 2018, 19, 2871, doi: 10.3390/ijms19102871.
- Rykczevska A., Gajęcka M., Dąbrowski M., Wiśniewska A., Szcześniewska J., Gajęcki M. T., Zielonka Ł.: Growth performance, selected blood biochemical parameters and body weight of pre-pubertal gilts fed diets supplemented with different doses of zearalenone (ZEN). „Toxicol.”, 2018, 152, 84–94, https://dx.doi.org/10.1016/j.toxicol.2018.07.013.
- Cieplińska K., Gajęcka M., Dąbrowski M., Rykczevska A., Zielonka Ł., Lisieska-Zołnierczyk S., Bulińska M., Gajęcki M. T.: Time-dependent changes in the intestinal microbiome of gilts exposed to low zearalenone doses. „Toxins”, 2019, 11, 296, doi: 10.3390/toxins11050296.
- Cieplińska K., Gajęcka M., Nowak A., Dąbrowski M., Zielonka Ł., Gajęcki M. T.: The genotoxicity of caecal water in gilts exposed to low doses of zearalenone. „Toxins”, 2018, 10 (9), 350, https://doi.org/10.3390/toxins10090350.
- Gajęcka M., Majewski M. S., Zielonka Ł., Grzegorzewski W., Onyszek E., Lisieska-Zołnierczyk S., Juśkiewicz J., Babuchowski A., Gajęcki M. T.: Concentration of Zearalenone, Alpha-Zearalenol and Beta-Zearalenol in the Myocardium and the Results of Isometric Analyses of the Coronary Artery in Prepubertal Gilts. „Toxins”, 2021, 13, 396, https://doi.org/10.3390/toxins13060396.
- Mról M., Gajęcka M., Przybyłowicz K. E., Sawicki T., Lisieska-Zołnierczyk S., Zielonka Ł., Gajęcki M. T.: The Effect of Low Doses of Zearalenone (ZEN) on the Bone Marrow Microenvironment and Haematological Parameters of Blood Plasma in Pre-Pubertal Gilts. „Toxins”, 2022, 14, 105, https://doi.org/10.3390/toxins14020105.
- Mról M., Gajęcka M., Brzuzan P., Lisieska-Zołnierczyk S., Leski D., Zielonka Ł., Gajęcki M. T.: Carry-Over of Zearalenone and Its Metabolites to Intestinal Tissues and the Expression of CYP1A1 and GSTM1 in the Colon of Gilts before Puberty. „Toxins”, 2022, 14, 354, https://doi.org/10.3390/toxins14050354.
- Gajęcka M., Zielonka Ł., Gajęcki M.: Activity of zearalenone in the porcine intestinal tract. „Molecules”, 2017, 22, 18, doi: 10.3390/molecules22010018.
- Celi P., Verlhac V., Pérez C. E., Schmeisser J., Kluentner A. M.: Biomarkers of gastrointestinal functionality in animal nutrition and health. „Anim. Feed Sci. Tech.”, 2019, 250, 9–31, https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2018.07.012.
- Dąbrowski M., Obremski K., Gajęcka M., Gajęcki M., Zielonka Ł.: Changes in the subpopulations of porcine peripheral blood lymphocytes induced by exposure to low doses of zearalenone (ZEN) and deoxynivalenol (DON). „Molecules”, 2016, 21, 557, doi: 10.3390/molecules21050557.
- Bryden W. L.: Mycotoxin contamination of the feed supply chain: Implications for animal productivity and feed security. „Anim. Feed Sci. Tech.” 2012, 173, 134–158, https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2011.12.014.
- Llorens P., Herrera M., Juan-García A., Payá J. J., Moltó J. C., Ariño A., Juan C.: Biomarkers of Exposure to Zearalenone in In Vivo and In Vitro Studies. „Toxins”, 2022, 14, 291, https://doi.org/10.3390/toxins14050291.
- Szeliga A., Meczekalski B.: Kisspeptin Modulation of Reproductive Function. „Endocrines”, 2022, 3, 367–374, https://doi.org/10.3390/endocrines3030029.
- Lathe R., Kotelevtsev Y.: Steroid signaling: Ligand-binding promiscuity molecular symmetry, and the need for gating. „Steroids”, 2014, 82, 14–22, doi: 10.1016/j.steroids.2014.01.002.
- Knutsen H.-K., Alexander J., Barregård L., Bignami M., Brüschweiler B., Ceccatelli S., Cottrill B., Dinovi M., Edler L., Grasl-Kraupp B., Hogstrand C., Hoogenboom L., Nebbia C. S., Petersen A., Rose M., Roudot A.-C., Schwerdtle T., Vleminckx C., Vollmer G., Wallace H., Dall’Asta C., Dänicke S., Eriksen G.-S., Altieri A., Roldán-Torres R., Oswald I. P.: Risks for animal health related to the presence of zearalenone and its modified forms in feed. „EFSA J.” 2017, 15 (7), 4851, doi:10.2903/j.efsa.2017.4851.
- Vandenberg L. N., Colborn T., Hayes T. B., Heindel J. J., Jacobs D. R., Lee D.-H., Shioda T., Soto A. M., vom Saal F. S., Welshons W. V., Zoeller R. T., Myers J. P.: Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. „Endoc. Rev.”, 2012, 33, 378–455, doi: 10.1210/er.2011-1050.
- Zhao S., Guo Z., Xiang W., Wang P.: The neuroendocrine pathways and mechanisms for the control of the reproduction in female pigs. „Anim. Reprod.”, 2021, 18 (4), e20210063, https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2021-0063.
- Wan B., Yuan X., Yang W., Jiao N., Li Y., Liu F., Liu M., Yang Z., Huang L., Jiang S.: The Effects of Zearalenone on the Localization and Expression of Reproductive Hormones in the Ovaries of Weaned Gilts. „Toxins”, 2021, 13, 626, https://doi.org/10.3390/toxins13090626.
- Genchi V. A., Rossi E., Lauriola C., D’Oria R., Palma G., Borrelli A., Caccioppoli C., Giorgino F., Cignarelli A.: Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. „Int. J. Mol. Sci.”, 2022, 23, 8194, https://doi.org/10.3390/ijms23158194.
- Gajęcka M., Zielonka Ł., Babuchowski A., Gajęcki M. T.: Exposure to Low Zearalenone Doses and Changes in the Homeostasis and Concentrations of Endogenous Hormones in Selected Steroid-Sensitive Tissues in Pre-Pubertal Gilts. „Toxins”, 2022, 14, 790, https://doi.org/10.3390/toxins14110790.
- Rykczevska A., Gajęcka M., Onyszek E., Cieplińska K., Dąbrowski M., Lisieska-Zołnierczyk S., Bulińska M., Babuchowski A., Gajęcki M. T., Zielonka Ł.: Imbalance in the Blood Concentrations of Selected Steroids in Prepubertal Gilts Depending on the Time of Exposure to Low Doses of Zearalenone. „Toxins”, 2019, 11, 561, doi: 10.3390/toxins11000561.
- Li X., Lin B., Zhang X., Shen X., Ouyang H., Wu Z., Tian Y., Fang L., Huang Y.: Comparative transcriptomics in the hypothalamic-pituitary-gonad axis of mammals and poultry. „Genomics”, 2022, 114, 110396, https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2022.110396.
- Faisal Z., Vörös V., Fliszár-Nyúl E., Lemli B., Kunsági-Máté S., Poór M.: Interactions of zearalenone, α -zearalenol, β -zearalenol, zearalenone-14-sulfate, and zearalenone-14-glucoside with serum albumin. „Mycotoxin Res.”, 2020, 36, 389–397, https://doi.org/10.1007/s12550-020-00404-w.
- Mucci A., Clemente E.: The Role of Genetics in Central Precocious Puberty: Confirmed and Potential Neuroendocrine Genetic and Epigenetic Contributors and Their Interactions with Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs). „Endocrines”, 2022, 3, 433–451, https://doi.org/10.3390/endocrines3030035.
- Liu X. L., Wu R. Y., Sun X. F., Cheng S. F., Zhang R. Q., Zhang T. T., Zhang X. F., Zhao Y., Shen W., Li L.: Mycotoxin zearalenone exposure impairs genomic stability of swine follicular granulosa cells in vitro. „Int. J. Biol. Sci.”, 2018, 14 (3), 294–305, doi: 10.7150/ijbs.23898.
- Hennig-Pauka I., Koch F. J., Schaumberger S., Woechtl B., Novak J., Suljok M., Nagl V.: Current challenges in the diagnosis of zearalenone toxicosis as illustrated by a field case of hyperestrogenism in suckling piglets. „Porc. Health Manage.”, 2018, 4 (18), 1–9, https://doi.org/10.1186/s40813-018-0095-4.
- Gonkowski S., Gajęcka M., Makowska K.: Mycotoxins and the Enteric Nervous system. „Toxins”, 2020, 12 (7), 461, https://doi.org/10.3390/toxins12070461.
- He J., Wei C., Li Y., Liu Y., Wang Y., Pan J., Liu J., Wu Y., Cui S.: Zearalenone and alpha-zearalenol inhibit the synthesis and secretion of pig follicle stimulating hormone via the non-classical estrogen membrane receptor GPR30. „Mol. Cell. Endocrinol.”, 2018, 461, 43–54, https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.08.010.
- Gajęcka M., Przybylska-Gornowicz B.: The low doses effect of experimental zearalenone (ZEN) intoxication on the presence of Ca²⁺ in selected ovarian cells from pre-pubertal bitches. „Pol. J. Vet. Sci.”, 2012, 15, 711–720, doi: 10.2478/v10181-012-0108-1.
- Lawrenz B., Melado L., Fatemi H.: Premature progesterone rise in ART-cycles. „Reprod. Biol.”, 2018, 18 (1), 1–4, https://doi.org/10.1016/j.repbio.2018.01.001.

Maciej T. Gajęcki, e-mail: gajeci@uwmm.edu.pl