

# Progesztogén-indukált hatások a nagy mocsári csiga (*Lymnaea stagnalis*) neuroendokrin rendszerében

Fodor István,<sup>a</sup> Zrínyi Zita,<sup>a</sup> Maász Gábor,<sup>a</sup> Urbán Péter,<sup>b</sup> Joris M. Koene,<sup>c</sup> és Pirger Zsolt<sup>a</sup>

fodor.istvan@okologia.mta.hu

<sup>a</sup>ÖK Balatoni Limnológiai Intézet, Adaptációs Neuroetológiai Kutatócsoport, Tihany; <sup>b</sup>PTE SZKK, Bioinformatikai Kutatócsoport, Pécs; <sup>c</sup>Vrije Egyetem TTK, Ökológia tanszék; Amszterdam



## Problémafelvetés

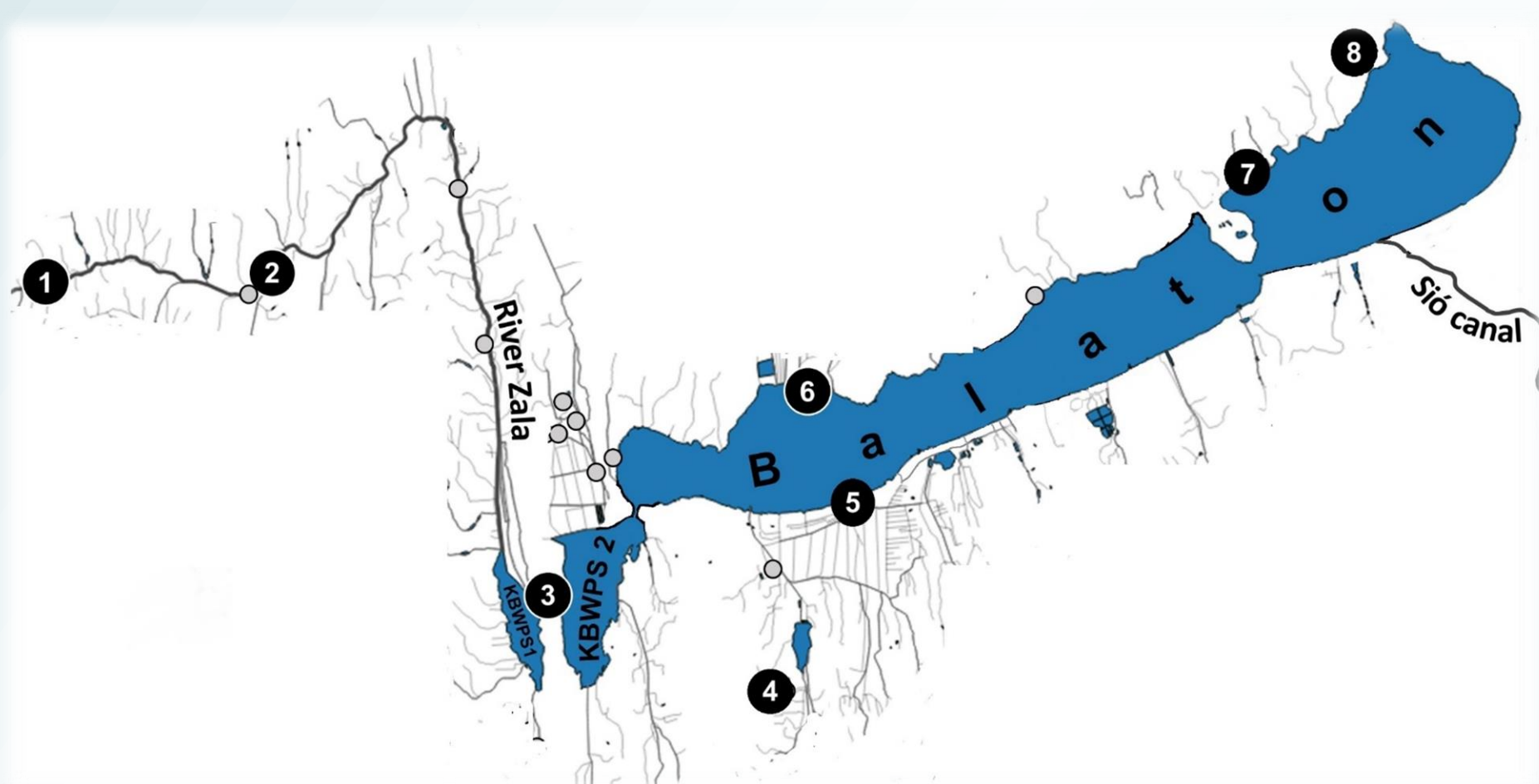
A globalizációval világszerte nagymértékben megnőtt a szintetikus termékek előállítása és használata. A xenobiotikumként funkcionáló farmakológiailag aktív hatóanyagok – például **progesztogének**, mint orális fogamzásgátlók – csoportja egy ezek közül. A széles körű felhasználásból és a relatív alacsony biohasznosulásból (30-60%) adódóan **a szekretált hatóanyagok biológiailag aktív formában kerülnek a szennyvízhálózatba** és érik el a szennyvíztisztító telepeket. Azonban, az általánosan használt **szennyvíztisztítási eljárások nem alkalmasak a legtöbb szintetikus hatóanyag és azok metabolitjainak teljes eltávolítására**, ezért ezek a molekulák aktív formában kijutnak a természetes vizekbe, veszélyeztetve ezzel vizeink élővilágát.



## Célkitűzések

- (1) A Balatonban és vízgyűjtőiben található hormonmaradványok kvantitatív és kvalitatív mérése.
- (2) A mért koncentrációk alapján a hatóanyagok környezeti kockázatának becslése.
- (3) Megvizsgálni, hogy a kimutatott anyagok környezeti szempontból releváns koncentrációban milyen hatással vannak a nagy mocsári csiga (*Lymnaea stagnalis*) neuroendokrin rendszerére.

## 1 Balatonban és vízgyűjtőiben található progesztogén szennyezések kimutatása és környezeti kockázatának becslése



Mintavételi hely	DROSPIRENON	LEVONOGESTREL	PROGESTERON
1. Zalalövő	<LOQ	<LOQ	2.74 (0.12)
2. Zalaegerszeg	<LOQ	<LOQ	4.91 (0.24)
3. Balatonhídvég	1.54 (0.03)	1.29 (0.09)	10.17 (1.17)
4. Marcali	<LOQ	3.14 (0.04)	1.38 (0.03)
5. Balatonfenyves	4.30 (0.30)	2.45 (0.01)	13.67 (0.31)
6. Szigliget	<LOQ	<LOQ	1.81 (0.03)
7. Balatonfüred	<LOQ	<LOQ	1.00 (0.01)
8. Balatonalmádi	<LOQ	<LOQ	2.27 (0.10)

$$RQ = MEC/PNEC$$

RQ: kockázati hányados  
MEC: maximális környezeti koncentráció  
PNEC: becsült hatástalan legnagyobb koncentráció

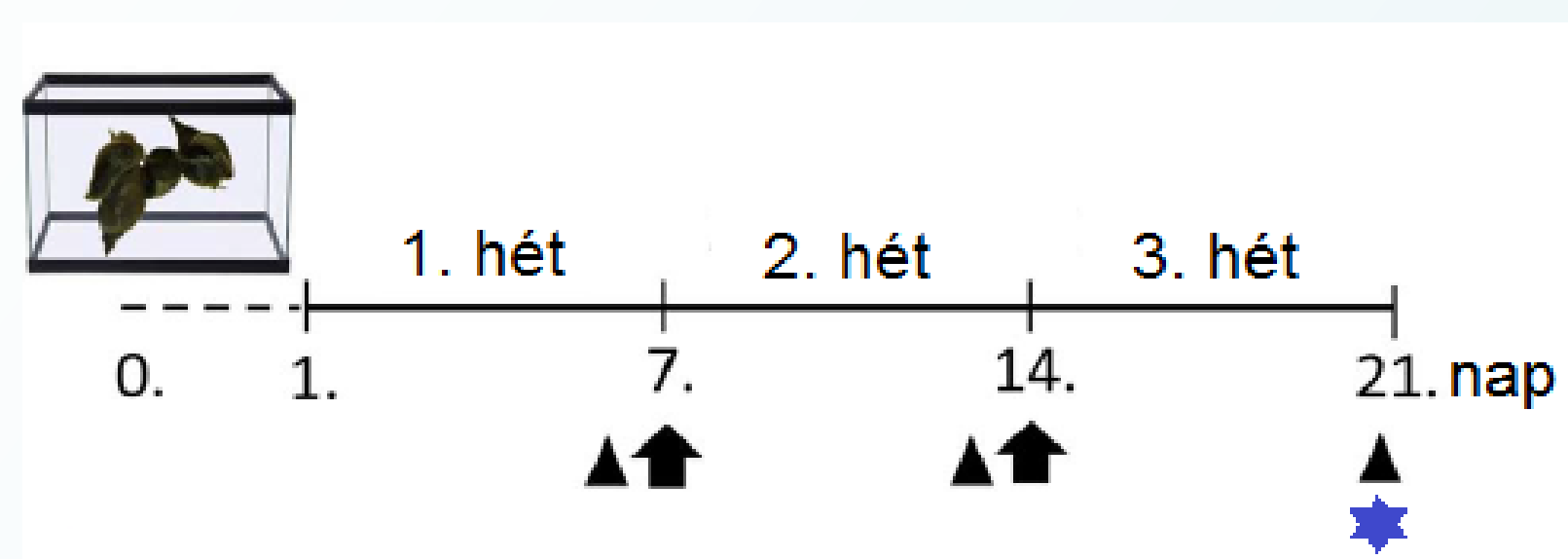
**Drospirenon – nincs adat**  
**Levonogestrel – RQ: 4.16E-03 – Kockázat: alacsony**  
**Progesteron – RQ: 1.79E-03 – Kockázat: alacsony**

1. Ábra. Mintavételi pontok a Balaton területéről.

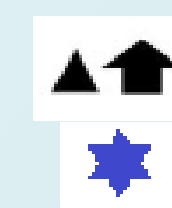
1. Táblázat. Progesztogén koncentráció értékek (ng/L) a különböző mintavételi pontokon.

2. Ábra. Hatóanyagok környezeti kockázatának becslése.

## 2 A *L. stagnalis* krónikus progesztogén kezelése



Oxygenált, alacsony réztartalmú víz  
Konstans 20°C (±1 °C)  
12:12 órás fény-sötétség ciklus



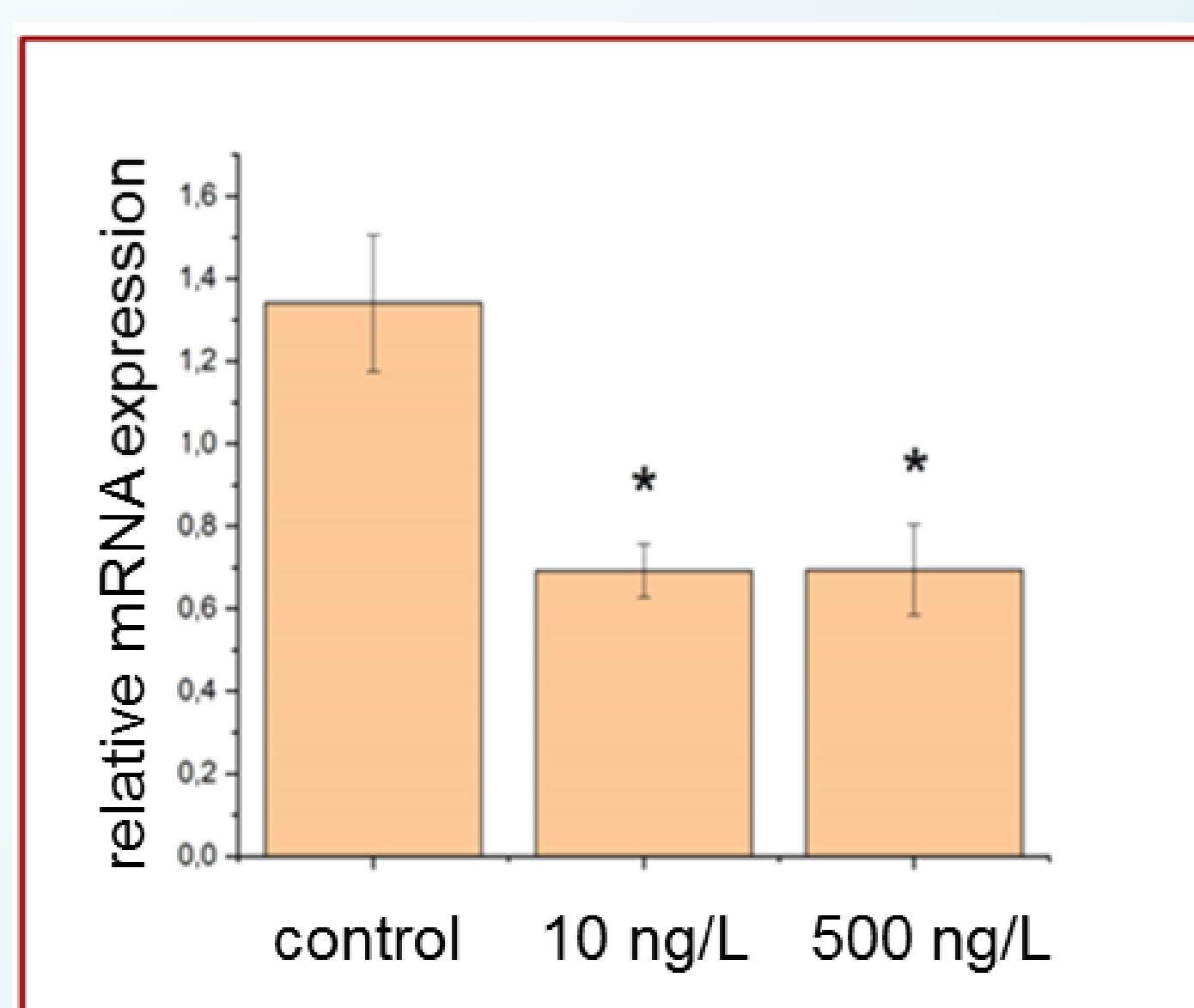
Koncentráció visszamérés és vízcseré  
Mérések molekuláris-, egyed- és populáció szinten



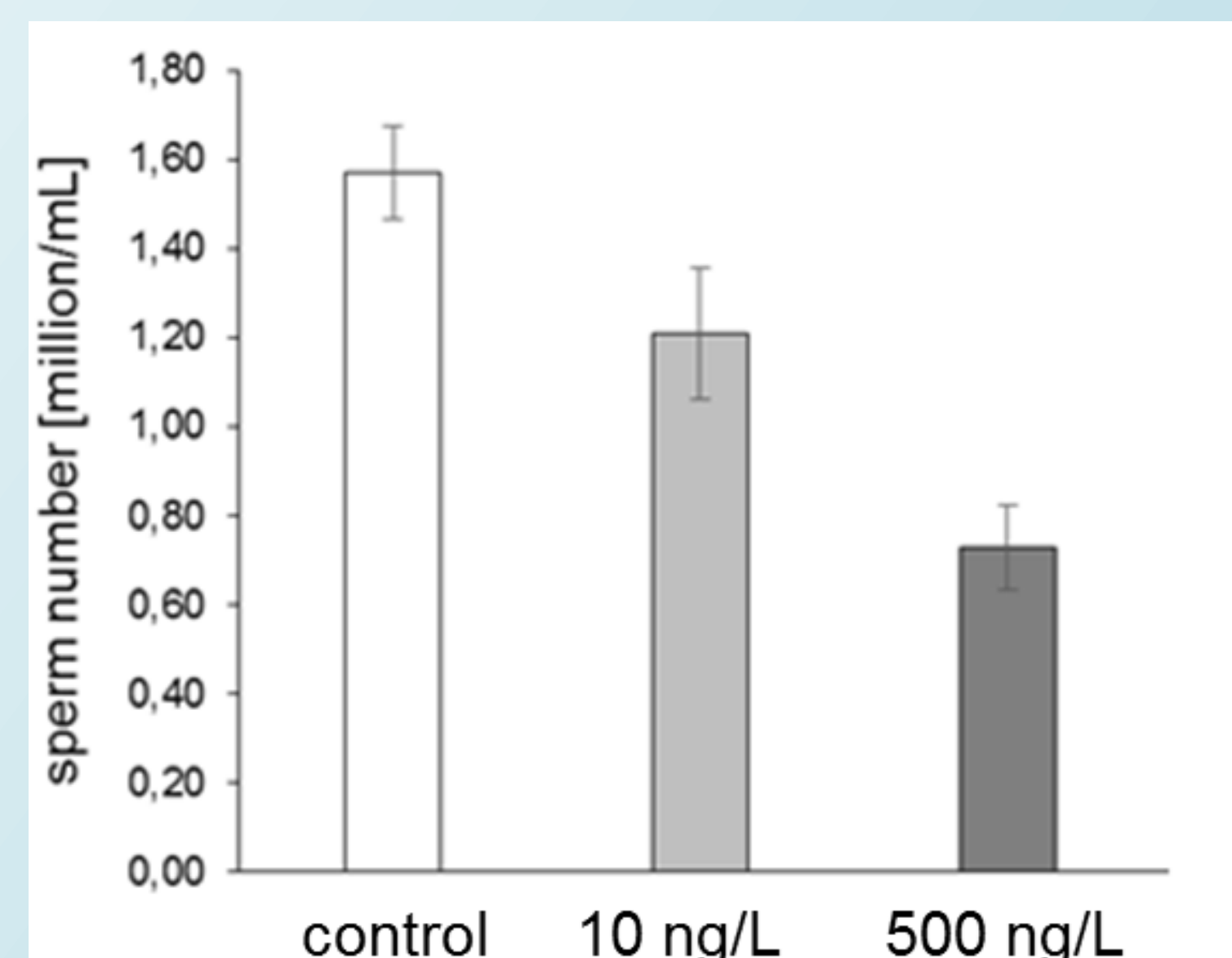
*Lymnaea stagnalis*

3. Ábra. A kísérletekhez a nagy mocsári csiga - mint ökotoxikológiában is széles körben használt gerinctelen OECD modellállat – felnőtt, laboratóriumban tenyésztett egyedeket használtuk. Az állatokat 21 napig progesztogén (progesteron, drospirenon, levonogestrel) keverék terhelésének tettük ki (kontroll, 10 és 500 ng/l kezelési csoportok). A kezeléseket után vizsgáltuk a molekuláris- (corazonin génexpresszió), egyed- (spermiumszám) és populáció (utódszám) szinten történő változásokat.

## 3 Hormonkezelés okozta változások a neuroendokrin rendszerben molekuláris-, egyed és populáció szinten



4. Ábra. Molekuláris szintű változás: A corazonin – reprodukciót (is) mediáló multifunkcionális neuropeptide – expressziójának csökkenése a központi idegrendszerben.



5. Ábra. Egyed szintű változás: Spermium szám csökkenés az egyedekben.

		peteszám		
control	petezsák minősége (%)	63.94±3.70		
		Jó	Közepes	Rossz
		77.80	16.60	5.60
10 ng/L	peteszám	148.00±5.10 **/***		
	petezsák minősége (%)	Jó	Közepes	Rossz
		72.00	4.00	24.00

2. Táblázat. Populáció szintű változás: A potenciális utódszám nem csökken, ugyanakkor az életképes utódok aránya negatívan változik.

## Összefoglalás

- (1) Azonosítottuk a Balatonban és vízgyűjtőiben található hormonmaradványokat.
- (2) Meghatároztuk a hatóanyagok környezeti kockázatát. Annak ellenére, hogy a kapott kockázati hányados alapján az elméleti kockázat alacsony, számos publikáció bizonyítja, hogy ezen hatóanyagok folyamatos és szimultán együttléte negatívan befolyásolja a gerinctelen és gerinces vízi élőlényeket.
- (3) Kimutattuk, hogy a progesztogének befolyásolják a nagy mocsári csiga neuroendokrin rendszerét, már a 10 ng/L-es, környezeti szempontból releváns átlagos koncentrációban.
- (4) A hormonok hatására csökken a corazonin expresszió molekuláris szinten, illetve csökken a spermiumszám az egyedek szintjén. Ennek ellenére a potenciális utódszám megnő populáció szinten. Ez azzal magyarázható, hogy a kezelésekre hatására az egyedek energiaallokációja a nőstény reprodukciós vonal és a peterakás irányába tolódik, ugyanakkor a csökkent spermiumszám ellenére is van nekik elég, mivel 2 hónapig képesek tárolni a partnerektől kapott spermiumokat, illetve fel tudják használni a sajátjukat. Ugyanakkor a potenciális utódszám növekedés ellenére csökken az életképes utódok száma, mivel a hormonkezelések hatására a petezsákban jelentős minőségi romlás figyelhető meg.
- (5) A progesztogének spermiumszám csökkentő hatása önmagában nem okoz ökológiai kockázatot, az együttes hatásuk viszont igen.