

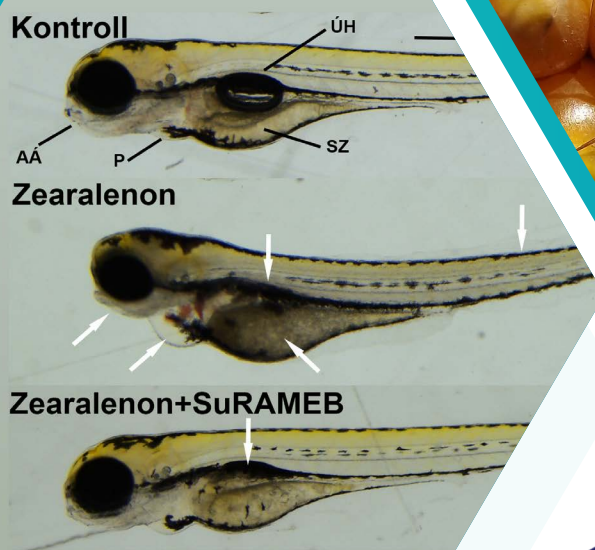
Mikotoxinok és klímaváltozás

Kockázatok és megoldások a biztonságos élelmiszerért

Tanulmánykötet

Szerkesztette: Kovács Melinda

MATE



NEMZETI
LABORATÓRIUM



AGRI-BIOTECH

Mikotoxinok és klímaváltozás

Kockázatok és megoldások a biztonságos élelmiszerért

Mikotoxinok és klímaváltozás

Kockázatok és megoldások a biztonságos élelmiszerért

Tanulmánykötet

Szerkesztette: Kovács Melinda



MATE Press

Gödöllő, 2026

Szerkesztette

Prof. dr. Kovács Melinda, az MTA rendes tagja
Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem
Élettani és Takarmányozástani Intézet

Lektorálták

Dr. Bartók Tibor, Fumizol Kutató, Elemző és Tanácsadó Kft.
Dr. Gócza Elen, MATE Genetika és Biotechnológia Intézet
Dr. Husvéth Ferenc, MATE Élettani és Takarmányozástani Intézet
Dr. Kovács Melinda, MATE Élettani és Takarmányozástani Intézet
Dr. Mézes Miklós, MATE Élettani és Takarmányozástani Intézet
Dr. Olasz Ferenc, MATE Genetika és Biotechnológia Intézet
Dr. Pusztahelyi Tünde, Debreceni Egyetem Mezőgazdaság-, Élelmiszertudományi és Környezetgazdálkodási Kar,
Agrárműszerközpont
Dr. Szabó István, MATE Akvakultúra és Környezetbiztonsági Intézet
Dr. Sente Lajos, CycloLab Kft.
Dr. Szőke Zsuzsanna, MATE Genetika és Biotechnológia Intézet

Borítóterv

Szalai Norbert

Nyelvi lektor

G. Szabó Sára

© Szerzők, 2026

Szerkesztés © Kovács Melinda, 2026

© Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, 2026

A könyvre a Creative Commons 4.0 standard licenc alábbi típusa vonatkozik:
(CC-BY-NC-ND)



A kötetben szereplő ábrák és képek jogszerű felhasználásáért a szerzők felelnek.

A tanulmánykötet megjelenését támogatta

RRF projekt: RRF-2.3.1-21-2022-00007 sz. „Agrár-biotechnológia és precíziós nemesítés az élelmiszerbiztonság-ért” Nemzeti Laboratórium projekt



**NEMZETI
LABORÁTORIUM**



Kiadja

MATE Press,
a Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem imprintje
2100 Gödöllő, Páter Károly u. 1.
Felelős kiadó: Gyuricza Csaba, rektor
Felelős szerkesztő: Horváth Judit
Technikai szerkesztő: Horváth Judit

DOI 10.54597/mate.0191
ISBN 978-963-623-140-8 (pdf)

Tartalom

Előszó.....	7
Toxikus gombák a gabonafélékben – holisztikus megközelítés az élelmiszer-biztonság, a termés- mennyiség és a jövedelmező termelés egyidejű biztosítására (MESTERHÁZY ÁKOS)	9
A mikotoxin-analitikai módszerek fejlődése és alkalmazása – hagyományos és korszerű megközelítések az élelmiszerlánc-biztonság szolgálatában (HAMOW KAMIRÁN ÁRON, PÁRKÁNYI GÁBOR)	59
Mikotoxin-fehérje kölcsönhatások toxikokinetikai vonatkozásai (POÓR MIKLÓS)	113
Alacsony dózisu fumonizin B1 mikotoxin máj- és vesekárosító hatása modell- és háziállatokban (szövetten, lipidek összetételében bekövetkező változások, peroxidatív károsodások) (SZABÓ ANDRÁS, OMERLALFAROU, ALI)	133
Madárembrionológiai, illetve <i>in vitro</i> ősvarsejt-vizsgálatok (LÁZÁR BENCE, ECKER ANDRÁS, TÓTH ARNOLD, TÓTH ROLAND, GÓCZA ELEN)	161
Rejtett veszélyek a korai fejlődés során. Mikotoxinok hatása a preimplantációs embrió molekuláris integritására (BODROGI LILLA, ABURAWASH, RAED ALI)	173
Mikotoxinok hatása a reprodukcióra – állat- és humán egészségügyi kockázatok (SZÓKE ZSUZSANNA, MOLNÁR ZSÓFIA, PLANK PATRIK, NAGYÉRI GYÖRGY, RUFF ESZTER, SÁRA LEVENTE)	187
Tejsavbaktériumokkal a fonalas gombák mikotoxinjai ellen (KOVÁCS SZILVIA, ADÁCSI CINTIA, SZARVAS PÁL, KIRÁLY SZABINA, MIKLÓS IDA, NAMPOOTHIRI, KESAVAN MADHAVAN, PÓCSI ISTVÁN, PUSZTAHELYI TÜNDE)	203
Probiotikus baktériumok jellemzése és felhasználása a mikotoxinok elleni védekezésben (OLASZ FERENC, LIBISCH BALÁZS, KERESZTÉNY TIBOR, VARGA-SZATMÁRI VIKTÓRIA, VARGÁNÉ VISI ÉVA)	223
Ciklodextrinek mint potenciális mikotoxinkötők és védőmolekulák a mikotoxin-indukált toxicitással szemben (POÓR MIKLÓS, CSENKI-BAKOS ZSOLT)	245
Választ jelenthetnek a növényi kivonatok (fitokemikáliák) a mikotoxinok okozta kihívásokra? (KOVÁCS MELINDA, SZABÓ ANDRÁS, OMERLALFAROU, ALI, NAEEM, SHEIK ABDUL, TASKEEN, FATHIMA DOCRAT, MARNEWICK, JEANINE L.)	261
IgY-fejlesztések és élelmiszer-biztonsági alkalmazások – innovációk és jövőbeli kilátások (NAGYÉRI GYÖRGY, MOLNÁR ZSÓFIA, PLANK PATRIK, SZÓKE ZSUZSANNA)	273
Új irányok a mikotoxin-kutatásban (KÖVESI BENJÁMIN, KULCSÁR SZABINA, MÉZES MIKLÓS)	289
Content.....	311

Előszó

A növekvő népesség megfelelő mennyiségű és minőségű, valamint egészséges és biztonságos élelmiszerrel való ellátása az agrárium egyik legnagyobb kihívása. A 2050-re prognosztizált kilencmilliárd ember élelmezését a jelenlegihez képest 70-100%-kal megnövelt élelmiszer-termelés tudja biztosítani. A népesség növekedése és a klímaváltozás mellett a megváltozott életvitel, a demográfiai trendek, az ökoszisztéma károsodása és az apadó vízkészletek is növelik a kihívást és intenzív kutatást igényelnek a növénytermesztésben és az állattenyésztésben egyaránt. Mindezekre a problémákra válaszként egyre nagyobb hangsúlyt kap a körforgásos gazdálkodás, amely az erőforrások hatékony felhasználását, a termelési folyamatok fenntarthatóvá tételét célozza. Ez a szemlélet nemcsak a környezeti terhelés csökkentéséhez járul hozzá, hanem hosszú távon az élelmiszer-ellátás biztonságát és a mezőgazdaság ellenálló képességét is erősíti.

Az élelmiszereink biztonságát fenyegető egyik súlyos tényező az élelmiszerek, illetve alapanyagok mikotoxinokkal való szennyezettsége. A penészgombák által termelt mikotoxinok az élelmiszerekben és a takarmányokban is előforduló, természetes környezetszennyező anyagok, amelyek a világon mindenhol megtalálhatóak és esetenként állat- és humán egészségügyi problémákat okozhatnak. Egy FAO-felmérés szerint a világszerte betakarított termények 25%-a, Európában pedig a betakarított termények 20%-a szennyezett mikotoxinokkal. Az újabb, nagy pontosságú multimikotoxin-analitikai módszerekkel (HPLC/MSMS) végzett felmérések szerint a szennyezettség mértéke akár 80% is lehet, ha figyelembe vesszük a különböző mikotoxin-metabolitokat is.

A klímaváltozás a mikotoxinok okozta problémakört is befolyásolja, mivel a penészgombák elszaporodása és toxintermelése elősorban klimatikus viszonyoktól (hőmérséklet, páratartalom, csapadék) függ, megváltozhat egyes penészgombafajok elterjedése és toxintermelő képessége, azaz a toxinszennyezettség-profilja. Erre jó példa az *Aspergillus flavus* aflatoxin termelése, amely korábban hazai szántóföldi körülmények között nem volt jellemző. A 2012-es kukoricaszennyezettségi adatok felhívták a figyelmet arra, hogy az aflatoxin hazánkban is növekvő kockázatot jelent a jövőben. A hosszan tartó hőség és szárazság a hőstressz következtében csökkenti a növények ellenálló képességét. Fontos tényező az is, hogy a toxinogén penészgombák terjedését a klímaváltozással fokozottabb mértékben megjelenő növény- és terménykárosító rovarvektorok még inkább segítik. Összességében az éghajlatváltozással együtt az eddig megszokott fertőzőedés és toxintermelés profilja megváltozik (más törzsek elszaporodása, más toxinok termelődése válik dominánssá), más lesz az egyes toxinok együttes előfordulásának gyakorisága, új multitoxikus hatásokkal lehet számolni. Mindezek humán egészségügyi veszélyét pontosan megbecsülni szinte lehetetlen, hiszen a kockázat jellege és mértéke függ a szervezetet érő egyéb károsító hatásoktól is, amelyeket szintén érint a klímaváltozás, és amely az ember szervezetének működését közvetlenül is befolyásolja.

A klímaváltozás okozta kihívások mellett nagyon jelentős kockázatot jelentenek az úgynevezett feltörekvő (emerging) mikotoxinok, amelyek szinte mindig jelen vannak *Fusarium*-fertőzöttség esetén, ugyanakkor hatásuk alig ismert, rutinszerűen nem méri a mennyiségüket és szabályozási/javaslati határértékeket sem határoztak meg rájuk. A probléma bonyolultságát növeli a mikotoxinok együttes előfordulása is (multimikotoxikózisok), amelyek együttes hatásának előrejelzése bonyolult. Széleskörű vizsgálatok szükségesek ezen a téren is, új kutatási stratégia, az „omikák” bevonásával. A rutin analitikai módszerekkel ki nem mutatható maszkolt, kötött vagy rejtett mikotoxinok kockázatának becslése szintén folyamatos kutatásokat és fejlesztéseket igényel.

Jelen tanulmánykötet a hazai mikotoxin-kutatásokba nyújt betekintést, új kutatási eredmények bemutatásával, természetesen a teljesség igénye nélkül. A kutatások középpontjában az RRF-2.3.1-21-2022-00007 sz. „Agrár-biotechnológia és precíziós nemesítés az élelmiszerbiztonságért” Nemzeti Laboratórium projekt tudományos programja áll, kiegészítve a programban együttműködő partnerek releváns kutatásaival. Köszönetemet fejezem ki azoknak a külső munkatársaknak, akik a programban közvetlenül nem vettek részt, de munkájuk szervesen kapcsolódik kutatásainkhoz és eredményeik hozzájárulnak a mikotoxinok okozta problémakör jobb megértéséhez.

A tanulmánykötet stílusában heterogén, egyes szerzők már tudományos folyóiratokban megjelent közleményeit, illetve azok átszerkesztett változatát, esetleg részleteit is tartalmazza. Egyes fejezetekben a részletesebb módszertani leírást azok újszerűsége indokolta.

MESTERHÁZY ÁKOS akadémikus írása ad bevezetést a mikotoxinok gabonafélékben okozott kártételéről, alátámasztva a téma fontosságának elvitathatatlanságát. Ezt egy analitikai módszereket ismertető fejezet követi, amely a módszerek fejlesztéséről és sokrétű alkalmazási lehetőségeikről, illetve alkalmazásuk korlátairól szól.

Ezen bevezetők után öt fejezet foglalkozik toxikológiai kérdésekkel, teljesen új ismereteket feltárva. Az ezeket követő szintén öt fejezet célja néhány, a mikotoxinok kártételét kivédő/megelőző lehetőség ismertetése.

A kötet végén, az utolsó fejezet áttekintést nyújt azokról az aktuális kérdésekről, amelyeket a projekt keretében nem vizsgáltunk, és így az egyes fejezetek nem részleteznek, viszont fontosak a problémakör teljesebb megértése és kezelése szempontjából, mintegy útmutatás a kutatás jövőbeni irányaira.

A kiadványt ajánljuk mindazoknak, akik gyakorlati vagy elméleti munkájuk során találkoznak a problémakörrel, oktatóknak, kutatóknak, az élelmiszer-előállítás teljes vertikumában dolgozóknak.

Kaposvár, 2026. január 7.

Kovács Melinda
Szerkesztő

Toxikus gombák a gabonafélékben – holisztikus megközelítés az élelmiszer-biztonság, a termésmennyiség és a jövedelmező termelés egyidejű biztosítására

Mesterházy Ákos  

Gabonakutató nonprofit Kft., Szegedi Tudományegyetem

Összefoglalás

A világon a toxinszennyezés mértéke gabonáknál 25%, körülbelül 540 millió tonna. A toxikus gombákkal szembeni védekezés hatékony eljárásai ma már a toxinszint lényeges csökkentésére is lehetőséget adnak az éghajlatváltozás ellenére is. A köztermesztésben levő fajták és hibridek között sokszoros ellenállóság-különbség van, de túlnyomó részük (70-80%) járványos években nem védhető, mivel a rezisztencia és a toxinfelhalmozódással szembeni ellenállóság nem kapcsolt, illetve a környezet és a genetika is sokszor eltérően szabályoz, ezért toxinmérések nélkül élelmiszer-biztonságot mérni nem lehet. Ezért ezeket nem szabad köztermesztésbe engedni, illetve onnan ki kell vonni. A fajtaminősítésnek ezt biztosítania kell. A közepes ellenállóságú fajták alkalmazása a legjobb fungicidekkel kombinálva akár 99% DON-csökkentést eredményezhet, és a limit alatt tarthatja a DON-tartalmat. A nemesítésben az alkalmazkodóképesség növelése kulcskérdés. Mivel a toxikus gombák és toxinjaikkal szembeni ellenállóság poligénes, ezért ugyanúgy nagyszámú, 24 vagy efeletti vizsgálat átlagából és szórásából kell kiindulni. 2-3 adat alapján (ez a nemzetközi standard) sem az ellenállásról, annak mértékéről, sem a toxinreakcióról nem lehet érvényes állítást tenni. A talajok termőképességét helyre lehet állítani. A termelési feltételeket tábla- és fajtaszinten optimalizálni kell. A fajta a legfontosabb termelőeszköz, minden egyéb hatást meghatároz, ezért vigyázni kell rá, mint a szemünk világára.

Kulcsszavak: gabonafélék, toxikus gombák, toxinok, rezisztencianemesítés, fajtaminősítés

1. Beköszöntő

A magyar gabonatermelés évek óta válságban van. Az egyoldalú termésnövelés nem jött be, az ötéves nemzeti átlagok búzában 1985–1990 óta nem növekedtek, 5 t/ha körül vannak, annak ellenére, hogy ma 3-400 000 ha-ral kisebb területen van búza, ami túlnyomórészt takarmánybúza. Az orosz és ukrán versenytársak ezt a minőséget olcsóbban tudják előállítani. Míg a bécsi vagy bolognai tőzsdén 1 t 15%-nál nagyobb fehérjetartalmú, kiváló reológiai tulajdonságokkal rendelkező búzát 360-380 Euro/t értéken forgalmaznak (2024) a 12,5-13%-os fehérjetartalmú malmai búza 200 eurót valamivel meghaladó áron, addig nálunk a gabonatőzsde működésképtelen, a minőséget nem fizetik meg, így az állami gazdaságpolitikai beavatkozást igényelne. A minisztérium véleménye szerint nem dolga, hogy beavatkozzon a piacba, holott a KAP és nemzeti agrárpolitika évente sok száz milliárdot költ támogatásra, ami piaci beavatkozás.

Az olcsó ukrán gabona csak felszínre hozta a több évtizedes strukturális problémákat, amelyeket a klímaválság még tovább növelt. Ez részben az egyre gyakoribb aszályokban és hősokkokban, másrészt az ezek következtében fellépő mikotoxinok, például a fumonizinek, aflatoxinok,

T-2/HT-2 toxin, határérték feletti előfordulásában is jelentkezik. A sok millió tonnás termés kiesésén túl ez ma már nemcsak a kukoricában, de búzában is igazolt. Ezzel párhuzamosan a magyar gabonanemesítés egyre kevésbé tudja ellátni feladatát, holott azokat a fajtákat, hibrideket, amelyek a betegségekkel, a mikotoxinokkal és az extrém mértékű hazai felmelegedéssel szemben jobban ellenállnak, részben magyar nemesítésből, részben a nemzetközi kínálatból ki lehet válogatni, azaz a jelenlegi gabonaportfóliót egy sokkal magasabb alkalmazkodóképességű portfólióra kell cserélni. Az, hogy aratáskor a toxinos gabonából nagyjából 1,6 millió tonnát el kell különíteni, a túlnyomórészt raktári minőségromlás pedig legalább 3 millió tonna gabonát érint, elviselhetetlen terhet jelent.

Ez egyúttal szuverenitási probléma is, hiszen, ha versenyképes magyar nemesítés híján kizárólag külföldi fajtákra leszünk utalva, az élelmiszer-biztonság és az élelmiszer-ellátási biztonság veszélybe kerülhet. Többek között ezért is kell a fajtaminősítést helyzetbe hozni, hogy az összes alkalmazkodóképességhez (biotikus és abiotikus) szükséges tulajdonságot mérni, ezzel a termelés legfontosabb biológiai alapját biztosítani tudja. A másik oldalról helyzetbe kell hozni a magyar nemesítést, mert elvileg nekünk kellene tudni, hogy pontosan milyen ökológiai körülményekhez kell alkalmazkodni, és milyen minőségi paramétereknek kell megfelelni a piacképesség és eladhatóság érdekében. Ezzel, bárhol jön a fajta, meg tudnánk határozni, hogy melyik az, amely a legkisebb kockázattal a köztermesztésbe engedhető.

*Ehhez egy komplex mezőgazdasági reform kell. Ennek kivitelezése, annak mélységétől függően, 3-700 milliárd Ft többletbevételt jelentene évente a sokkal jobb minőség és a lényegesen kisebb veszteség következtében. Ehhez azonban jól szervezett termelési és nemesítési láncra lenne szükség. A mezőgazdaság kutatás- és tudományigényes ágazat. Súlyos nemzeti és szuverenitási érdek, hogy ez legyen a fejlődési pálya, és visszanyerjük elvesztett piacainkat és exportáljuk azt a tudást, amely ma még megvan. Az átalakított támogatásoknak változatlan vagy növekvő mértékben maradniuk kell, de ennek sokkal inkább kellene szolgálnia a termelés hatékonyságának növelését, mint ma. A holisztikus gondolkodás és szervezés éppen ezért létkérdés. A kínai és brazil együttműködések, az 2025 elején általunk alapított *International Innovation Research and Education Foundation* is ezt a célt szolgálja. Ez a tanulmány ennek a programnak a mikotoxinokkal kapcsolatos problémáira összpontosít, amelyben a világ egyik legjobb laborja voltunk. Abban reménykedünk, hogy ez a munka a jövőben is tovább folyhat.*

Áttekintést adunk a mikotoxin-problémák élelmiszer-biztonsági, takarmánybiztonsági, nemesítési, genetikai, növényvédelmi és módszertani területen elért eredményekről, amelyek Szegedet az egyik legfontosabb nemzetközi kutatóhellyé tették. Ezek meghatározóak mind az élelmiszer-, mind a takarmánytermelés modernizálásához.

2. Bevezetés

A toxikus gombák problémaköre világszintű gond, nagyon összetett problémakör. Igen sok területre terjed ki, amely részben mikológiai probléma, azaz arról szól, hogy milyen fajok okozzák. Ez kórtani kérdés, hiszen ezen belül le kell írni a tüneteket és a tünetek eltérését különböző fajtákon és rezisztenciaszinteken is elemezni kell. A betegség-ellenállóság kulcskérdés, ezért ezen a területen a nemesítésnek is van feladata. A járványtani aspektus ugyancsak lényeges, mert a járványok terjedése nemcsak egy adott időpont fertőzöttségére utal, hanem annak dinamikája is fontos, mert a betegségfejlődésen túl a toxintermelést is befolyásolhatja. Az agrotechnika, a környezet hatása igen fontos, vagyis erre is ki kell térni a növénytermelés területén. A járványok előrejelzésének pontossága is fontos, amihez viszont számos adatra van szükség. A mikotoxinok igen sok (kb. félezer) vegyületet jelentenek, de közülük talán tíz sorolható a legfontosabbak közé,

gyakorlatilag azok, amelyekhez kötelező határérték van. Emiatt az élelmiszer-biztonság és takarmánybiztonság is kulcskérdés, és a toxinok élettani hatását is ismerni kell úgy az emberben, mint a gazdasági állatokban. Ma már a molekuláris genetika majdnem minden szakterületet átszöött, emiatt ez is fontos. A gazdaságossági és költségproblémák is döntőek, annak érdekében, hogy el tudjuk dönteni, melyek azok a legfontosabb problémák, ahol a kutatás viszonylag gyorsan tud akár igen jelentős eredményeket elérni. Magyarországon napjainkban a gabonaféléken a toxikus gombákra helyeződött a legnagyobb kutatási energia. Ez nagyjából Szegeden folyt, de igen fontos a martonvásári kutatómunka is, amely egyrészt a régi magyar fajták vizsgálatával fedezett fel rezisztenciaforrásokat, másrészt a QTL- (quantitative trait locus) kutatásban is fontos eredményeket értek el. Emellett a nemesítési anyag szűrése is folyamatos, ami hozzájárult a martonvásári fajták sikerességéhez (SZUNICS és SZUNICS, 1992; SZUNICS és MTSAL, 1997; PUSKÁS és MTSAL, 2002; PUSKÁS 2013). Ez a kiadvány összegzi azokat az eredményeket, amelyeket a magyar kutatás eddig elért, másrészt a jövő feladatait is megkísérli felvázolni. Azt reméljük, hogy ezzel a kiadvánnyal mind a felhasználók, az érdeklődők, és még inkább a döntéshozók figyelmét is sikerül a témára irányítani. Ez természetesen jelentős kutatási forrásokat igényel, amelyek többnyire nem állnak rendelkezésre. Emiatt a témakör nemzetgazdasági, stratégiai és politikai jelentőségét is fel kell vázolnunk. Ez a mi, azaz a kutatók feladata, mert ezt más nem fogja helyettünk elvégezni, a szükséges szaktudás ugyanis máshol nem áll rendelkezésre.

A tanulmány 55 év következetes kutatásának rövid összefoglalását adja, amely számos aspektust vett figyelembe a kórtan, a nemesítés, az élelmiszer-biztonság, a toxikológia, az egészségügy, az agronómia, a növényvédelem, és a gabonatermelési reformig bezárólag. Ezek összes fontos elemét integrálását tartjuk holisztikus módon szem előtt, hogy a szemestermény-termelés jelenleg közel kétharmados veszteségét egyharmaddal csökkenteni lehessen. Ezzel egyben a jelenlegi nyolcmilliárd ember felett akár további négy milliárdnak is kenyeret és állati terméket adva.

Az MTA tagjai közül sokan kötődnek a toxikus gombák különböző témaköreire, néhány éve még nyolcan voltak. Ma ez a szám öt, bár további növénytermesztési, állattenyésztő, állatorvos, biotechnológus és közgazdász akadémikusok is kötődnek a témakörhöz, de nem közvetlen kutatási együttműködések révén. Itt említjük például a kimenetet az egészségügy (humán és állat), a közgazdaság, a vegyipar, a biológiai ipar, és további élet- és nem élettudományok felé is, hiszen a hatalmas adattömeget feldolgozni az MI segítségével is meg kell tudni oldani. Ebben nemcsak a hazai, hanem a nemzetközi együttműködésre is számítunk, a kínai, brazil és BRICS-kapcsolatok fejlesztése is ebbe az irányba mutat.

3. A termelési lánc gyengeségei és következményei

A gabonafélék toxikus gombákkal szembeni kitettsége, a kisebb-nagyobb gyakorisággal előforduló járványok következtében bekövetkezett mennyiségi és minőségi károk (mikotoxin-szennyezettség és egyéb minőségi paraméterek) globálisan is igen jelentős károkat okoznak. A FAO a betakarított termés 25%-át tartja toxinszennyezettnek (PARK és MTSAL, 1999; ESKOLA és MTSAL, 2019). A 2018-as globális termés esetében (2102 millió t), így 525 millió tonna toxinfertőzött rész vagy hiányzik, vagy értékcsökkent és jelentős részben használhatatlan. Ezekből az adatokból nem derül ki, hogy mennyi volt ebből az aratáskor már szennyezett hányad, azaz szántóföldi eredetű. Ez, ahogy MESTERHÁZY és MTSAL. (2020a) adataiból látható, a határérték feletti terményszázalék aránya 10%-ra tehető, azaz 210 millió tonnát érint. A többi kis különbséggel megfelel a fenti becsléseknek. Ez részben a nem megfelelő raktározási körülményeknek köszönhető, másrészt pedig azért, mert aratáskor nincs toxinmérés, ezért, ha a termés 10-20%-a szennyezett, akkor ez a raktárban akár a termés 50%-át is elszennyezheti. Saját felmérésünk nemcsak a learatott termést és annak

sorsát vette figyelembe, hanem az aratás előtti veszteségeket is. Kis különbséggel a növényvédelmi irodalom ezt a kárt egyharmadra becsüli (kórokozó, állati kártevő, gyom) (MESTERHÁZY ÉS MTSAI. (2020a). Ugyanide csoportosítottuk az abiotikus stresszeket, mint például a hősokk, aszály stb. elemet is, bár a dolgozatban a 3%-os aratási veszteséget külön vettük, most ezt is integráltuk az egyharmadba, hiszen a raktárba ez már meg sem érkezik. Ennek alapja az a megfontolás, hogy az aszályos, száraz években a mikotoxinok előfordulása nem jellemző (kivéve az aflatoxinokat és fumonizineket, ezek jelentősen növekedni tudnak). Ez az egyharmad a tényleges terméshez hozzáadva mutatja a globális *termelési kapacitását, ami 3153 millió tonna (2018)*. A teljes termelési lánc vesztesége pedig közel 2000 millió tonna. Ha valami fenntarthatatlan, akkor ez az, és a bolygó korlátozott erőforrásainak eszement pazarlása. *Ezért a mi feladatunk ennek a veszteségnek a csökkentése.* Az aratás előtti veszteségek csökkentése egyértelműen termésnövekedéssel és minőségjavulással jár, különösen, ha a minőségi fajtákat részesítjük előnyben, az aratás utáni beavatkozások pedig a megtermett termés minőségének megőrzését szolgálják. Mindkettő a gazdaságosság és jövedelmezőség akár megduplázódását jelentheti.

A forró, azonnali beavatkozást igénylő lánchelyek: 1. Nemesítés, fajtaminősítés, egyéb kórokozókkal szembeni ellenállóság, biotikus és abiotikus stresszrezisztencia. 2. Biológiai talajművelés megteremtése, víztakarékos öntözés, ami azt jelenti, hogy a csatornarendszerben legalább egy éven át tárolni kell a vizet, valamilyen alagsövezés, vakonddrénezés szükséges, hogy a víz mindenhol eljusson. 3. Minőséget megtartó aratás, akár rendre aratás és kombájnnal a tökéletesen érett szemet gyorsan ki lehet csépelni. Minden betakarított tételt ellenőrizni kell mikotoxinszennyezettségre és azokat elkülönítve tárolni. Ehhez a fóliaalagutas technológia a legjobb, ami akár a tábla szélén is működtethető, a gyors mikotoxin-mérést pedig már a kombájnrítés alatt el lehet végezni. A különböző mikotoxin-tartalmú tételeket külön kell kezelni. Kritikus a raktározás, ahol folyamatos online ellenőrzés szükséges, ehhez szükség van manipulációs képességre, amelynek alapján a kritikus tételeket 24 órán belül kezelni lehet, kellenek továbbá üres silók vagy fóliaalagutak, ahol a kezelt terményt biztonságosan tovább lehet tárolni. Végül a tárolás során pusztul el a termés nagyobb része, ezt 20%-ra becsültük. Ha a fent említett közel 2000 millió tonna veszteséget a negyedével csökkenteni tudnánk, az ma megoldaná további 3-4 milliárd ember teljes ellátását. Az 50%-os csökkenés is valószínű, ez pedig már azt jelenti, hogy jelentős területeket lehetne kockázat nélkül visszaerdősíteni. Technológia már erre is rendelkezésre áll. Természetesen ennek a munkának az itt tárgyalt toxinproblémák megoldása egyik előfeltétele, ennek hiányában a többi feladat teljesítése is gondokkal fog járni.

A magyar helyzet – a fenti arányokkal átszámolva (1. táblázat) – szerint az aratás előtti veszteség 8 millió tonna. Ez nemesítéssel a biotikus és abiotikus ellenállóság javítása révén hosszabb távon, 4-5 év alatt, 4 millió tonnára csökkenhetne. A talajművelési reform pedig segíthetné a termésnövelést. A nemesítésnek összességében 25-30%-os eredményjavító hatása lenne, ez körülbelül 4 millió tonna körüli plusz termést jelent. A raktározás, azaz, ha csak egészséges szemekkel töltjük fel a tárolókat és a terményt meg tudjuk őrizni eredeti minőségében, esetleg javítani is, akkor a 3,2 millió tonna értékcsökkent áru helyett jól fizető árunk lenne. Az aratási mikotoxinszennyezettség csak az érzékeny fajták kizárása révén minimum egymillió tonnás javulással járna. Azzal számolunk, hogy a többi veszteségforrás csökkenése révén, a 14,8 millió tonna 7,5 millió tonnára csökkenthető. Egyelőre nem mennénk tovább, de tudományos tartalék biztosan van. A 7,5 millió tonna plusz értékes termés (többször és megtartott minőség) akár évi 700 milliárd plusz bevételt jelenthetne a gazdálkodóknak. A 9,1 millió tonna ma is meglévő termés minőségi javulása is hozhat jelentős többletet, a búzánál ez akár 30-40% lehet, a többinél kisebb, de ha takarmányértékben előre lépünk, itt is lehetne árnövekedést elérni, amellyel 2-300 milliárd is

lehetségesnek látszik. *A gazdasági állatok kiváló termelési adatokat csak hibátlan takarmánnyal tudnak elérni. Az állatok is megérdemlik a Michelin-kiszolgálást.*

Ez eddig csak az alapanyag-termelés. De az élelmiszeripar, a kereskedelem is hozzátesz az értéklánchoz, és háromszoros szorzóval számolva (az USA-szoró tízszeres) akár 2700 milliárd plusz érték keletkezhet. Van hova fejlődnünk.

1. táblázat. Magyarország szemestermény (búza, kukorica, árpa, tritikálé, rozs, zab) -termelése 2018-ban, az aratás előtti és utáni veszteségek együttes felmérése millió tonnában (MT)

Tétel	MT	Terméskapacitás %	Aratott termés %
Kihasználható kapacitás	24,0	100	
Aratott termés	16,0	67	100
Aratás előtti veszteség (biotikus [^a tox. gomba 3%], abiotikus, aratási 3%, összesen 33%)	8,0	33	-
Tárolási veszteség (^a tox. 7–14%, egyéb 6–13%)	3,2	13	20
Határérték feletti mikotoxin-szennyezettség aratáskor	1,6	7	10
Ipari, kereskedelmi és egyéb fogyasztói veszteség	2,1	9	13
Összes veszteség	14,9	62	43
Tényleges egészséges szemfelhasználás	9,1	38	57

^atox. = toxikus

(Forrás: Mesterházy és mtsai. [2020] alapján)

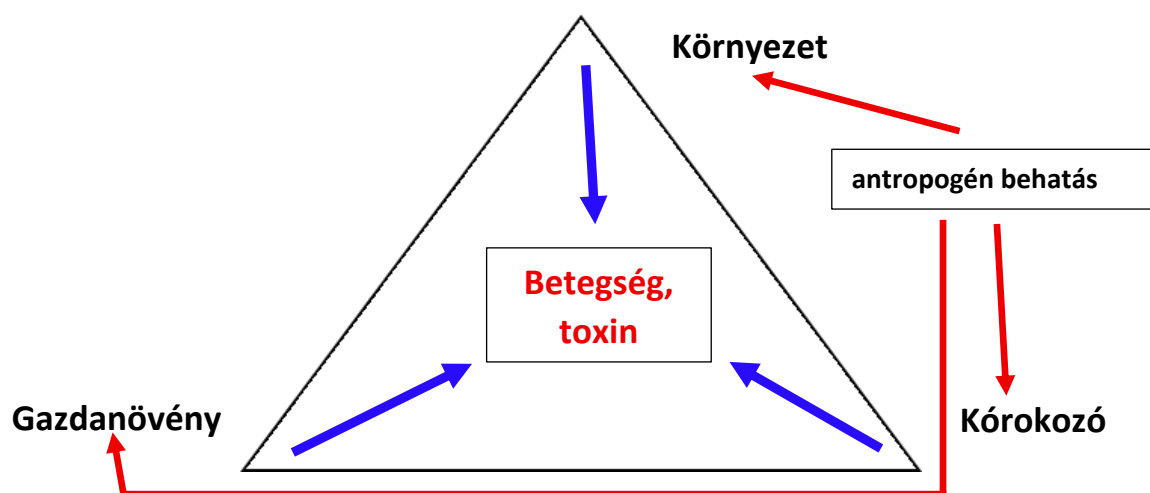
A növényes *Fusarium*-program Magyarországon a Növényvédelmi Kutató Intézetben kezdődött 55 évvel ezelőtt, majd 1972-ben ez a rész áttelepült Szegedre. Mint oly sok más esetben, búzában is egy nagy országos járvány (1970) indította el a munkát. A járvány tapasztalatait KÜKEDI (1971) összegezte, megállapítva, hogy igen súlyos járványhelyzetben minden táblán kialakult a súlyos fertőzés, az elővetemény és más, egyébként előnyös, agronómiai beavatkozások legfeljebb késleltették a járvány kitörését. 55 évvel ezelőtt indított egy belső szemfertőzőttséget vizsgáló kutatómunkát a Nébih jogelődje (OMMI), amely máig tart. Ez az adatsor csak részben van publikálva, de érdemes lenne az egészet közzétenni.

Magyarországon búza-szemfertőzőttségről és -csírabetegségről először HUSZ (1925) számolt be, MANNINGER (1927) pedig *Fusarium*ról és hópenésről tett említést. Az elő komoly járványról LELLEY (1965) tudósított először egy Dél-Magyarországot sújtó járvány okán. A kukoricában HUSZ (1942) két új kukoricabetegségről számolt be. A 60-as-70-es években a szárkorhadást tekintették a fontosabbnak, mára ez sokkal kisebb gond, viszont megnőtt a csőpenész jelentősége, mert az egészséges száron nem volt patológiás vízleadás, ez pedig akár 50%-kal is megnövelte fogékony hibrideknél a csőpenész-fertőzőttséget (MESTERHÁZY ÉS MTSAI., 2000). A 60-as és a 70-es években a fogékony jugoszláv és amerikai hibridek okoztak súlyos járványokat és tömeges zearalenon-mérgezéseket állatokban, kiemelten sertésekben, de minden gazdasági állatfajban akkora volt a kár, hogy az elindította a magyar kutatást is. A fumonizinek, a DON és az aflatoxinok csak évtizedekkel később váltak problémává, de ezekkel szemben a hazai kutatás már fel tudta venni a kesztyűt. Ezek a tenyészállományokban jelentettek kiemelt kockázatot, ami máig tart, és bár ma már sokkal többet tudunk róla, mint akkor, de a gyakorlatban mégis úgy látszik, mintha alig mozdult volna előre a helyzet, sőt a forróbb és szárazabb nyarak a korábban ismeretlen szántóföldi eredetű aflatoxinokat is napi problémává tették.

Ebben a tanulmányban a búza és kukorica toxikus gombáival kapcsolatos eddigi új ismereteket foglaljuk össze, egyrészt a nemzetközi színvonalhoz képest, másrészt a gyakorlat segítségének szempontjából.

Ha a Web of Science vagy a Scopus keresőjébe beírjuk a wheat és *Fusarium* kulcsszavakat, 8-10000 dolgozat jelenik meg, ha azonban finomítjuk a keresést akár fungicid, rezisztencia stb. irányba, akkor már sokkal kevesebb lesz a találat, és ha kellő kutatási tapasztalat van a hátunk mögött, biztosan találni fogunk olyan fontos kérdéseket, amelyekre a sok ezer cikkben egyszerűen nincs válasz, mert a kérdést fel sem tették. A kukoricában ennek nagyjából a fele jön össze, mivel a nemesítés túlnyomórészt magánkézben van és nem publikáció-, hanem profitcentrikus. Az a több száz hibrid, amit a nemzetközi kínálatból teszteltünk, 10-15% kivételével egy vagy több toxikus gombával szemben fogékony, azaz, ha van is ilyen jellegű munka, annak túl sok látszata nincs. Minden cégnél előfordul kiemelkedően jó és igen érzékeny hibrid. A nagyszámú dolgozat ellenére igen sok a megoldatlan probléma, mert a tudomány publikációcentrikus, a nemesítőnek viszont jó fajtát kell létrehoznia, de a rengeteg közleményből használható információt saját tapasztalat híján csak módjával lehet beszerezni. Mivel nemesítőként ismerem a problémákat, kutatóként is fel tudom tenni a kérdéseket, így valószínűbb, hogy a gyakorlatban is fontos előrelépés lehetőségét teremtettük meg az elmúlt fél évszázadban.

Végül, ide illesztjük a jól ismert betegségháromszöget, amely védekezés alapelehetőségeit mutatja (LEVEAU, 2024), de a jelenség felismerése 1909-re megy vissza, és első háromszöges változata MCNEW (1960) nevéhez fűződik. Ehhez nyugodtan hozzá tehetjük az antropogén tényezőt FISCHL (2008) megfogalmazása szerint, amely mindhárom főtenyezőt alapjaiban befolyásolja, vagyis a védekezés így már összes meghatározó tényezőjét figyelembe veszi. Ezeket a módosításokat itt átvezettük. Ma már ismert a kórokozó populáció variabilitása, a gazdanövény sokféle, ellenállóságot befolyásoló tulajdonsága és a környezetváltozás okozta változások is végigmennek az egész rendszeren, ahol egyidejűleg több betegséget is figyelembe kell venni, a toxintermelő gombáknál a toxinokkal is számolni kell, és az emberi beavatkozások lehetőségei is lényegesen megnöttek a korábbiakhoz képest, vagyis egyre tudásintenzívebb lesz a munka. Ezért is szomorú, hogy a kórtani, nemesítési és növényvédelmi kutatások lassan eltűnnek a magyar palettáról.



1. ábra. A betegségháromszög

(Forrás: LEVEAU [2024] és FISCHL [2008] alapján)

4. Búza

4.1. Kórokozók

A kórokozók jellegére már számos leírás született, voltak szaprofiták, nekrotrófok, gyengültségi paraziták, hogy csak a legfontosabbakat említsem. Ma viszont már számos közlemény van (pl. DING ÉS MTSAL, 2011), amely szerint a *F. graminearum* hemi-biotróf, vagyis a gazda-kórokozó közötti biológiai kapcsolat létrejötte után biotróf életmódot folytat, mint a rozsdák, és körülbelül három nap után vált át nekrotróf életmódra. Az összes további fajról ilyen információ nem áll rendelkezésre. Ezek a felfogások csak arra jók, hogy eltereljék a figyelmet a tulajdonképpeni alapproblémáról, miszerint egyszerűen a fogékonyság a probléma, aminek megoldása a feladat, és nem az, hogy egyes fogékony fajták viselkedését próbáljuk, egyébként nem bizonyítható feltételezésekkel megmagyarázni. Például mi a gyengültségi kórokozó, ha a tábla egyébként tíz tonnás termést adna? Ellenpélda a levél- és sárgarozsda, amelyek a magas N-ellátás miatt tömegesen jelennek meg érzékeny fajtákon, míg N-éhező növényeken alig fordulnak elő. Ebben az esetben senki sem beszél gyengültségi kórokozókról. Ez kitűnően látszott dr. Harmati István tartamkísérleteiben Fülöpszálláson. A környezet, a táplálás és az ellenállóképesség a betegségek és járványok alakulását alapvetően meghatározza. Elég a betegségháromszögre utalni (AGRIOS, 1997, LEVEAU, 2024), ami ezt a komplex viszonyrendszert megpróbálja egyszerűen érthetővé tenni.

Az elmúlt száz évben a *Fusarium* fajok rendszertana több alapvető változáson ment keresztül, ezért egy adott faj esetében számos szinonimát is ismernünk kell, ha különböző fajok előfordulását tényszerűen ismerni szeretnénk. Mára nagy vonalakban már kialakultak az új vonalak, és nagyszámú új *Fusarium* fajt is azonosítottak, nagyrészt a molekuláris technikák fejlődése révén. A búzánál a magyar mikológia legalább 16 fajt írt le, az előfordulási arányok évről-évre ingadoznak, de a *F. graminearum* és a *F. culmorum* dominanciája egyértelmű. A szegedi felvételezés annyiban tér el a többiekétől, hogy mi csak tünetes kalászból vagy tünetes szemekből izolálunk gombát, mert bennünket az érdekelt, hogy kórokozóként melyikkel kell számolni. A két említett két fajon túl a 4024 izolátumból 1-2%-ban *F. avenaceum*, *F. moniliforme*, *F. semitectum*, *F. sporotrichioides* és *F. acuminatum* fordult elő (MESTERHÁZY, 1984a). Ez egyébként mindenhol így van, legfeljebb a fontossági rangsorok változnak (2. táblázat) (BOTTALICO és PERRONE, 2002), de nem idézhető minden vonatkozó forrás. Azóta számos új elemmel bővült a paletta, de a lényegen nem változtat. E dolgozatnál a *F. graminearum* felosztása további tízen felüli fajra már megtörtént (TÓTH ÉS MTSAL, 2004; 2005). Ezek nemesítési jelentősége ismeretlen, mindössze egy fontos szegedi dolgozat íródott a tárgyban (TÓTH ÉS MTSAL, 2008) amely szerint ezeknek nemesítési jelentősége nincs. A táblázatnak két tanulsága van. Ugyanaz a faj számos eltérő toxint is termelhet, ezért a faj ismerete nem jelenti a termelt toxinok jelenlétének pontos előrejelzését, de ez fordítva is igaz, egy adott toxin alapján nem tudjuk a gombaforrást pontosan megmondani, még akkor sem, ha bizonyos valószínűséggel igen.

A probléma az, hogy mindenki egy kalap alá veszi ezeket a gombafajokat, mintha igazolt volna a rezisztencia kapcsoltsága. Ilyen adat a néhány *F. graminearum*/*F. culmorum* összehasonlításra túl csak Szegedről van (MESTERHÁZY, 1995; 2002; 2020; 2024a; MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 1999; 2005; 2015). A sok faj együttes jelenléte világi jelenség, vagyis azzal a feltételezéssel él a tudományos közösség, hogy a rezisztencia a különböző fajokkal szemben kapcsolt, holott azt nem igazán tudjuk. Az alap kutatás szempontjából ma a DNS-munka jobban értékelt, ennek a tudásnak a hiánya viszont a probléma megoldását teszi beláthatatlanná.

2. táblázat. Toxintermelő *Fusarium* fajok búzaszemekből Európában

Faj	Földrajz	Európa		Mikotoxin
	Észak-Közép	Dél		
<i>F. graminearum</i> Schwabe	+++	+++		DON, NIV, ZEN, AcDON, FUS
<i>F. avenaceum</i> (Fr.) Sacc.	+++	++		MON, BEA, ENS
<i>F. culmorum</i> (W.G. Smith) Sacc.	+++	++		DON, ZEN, ZOH, NIV
<i>F. poae</i> (Peck) Wollenw.	+++	+		NIV, BEA, DAS, FUS, ENS
<i>F. equiseti</i> (Corda) Sacc.	+++	+		DAS, ZEN, ZOH
<i>F. tricinctum</i> (Corda.) Sacc.	+	+		MON
<i>F. cerealis</i> (Cooke) Sacc. (<i>F. crookwellense</i> , Burgess,	+	±		NIV, FUS, ZEN, ZOH
<i>F. sporotrichioides</i> Scherb.	+	±		T2, HT2, T2ol, NEO
<i>F. acuminatum</i> Ellis and Everhart	±	±		T2, NEO
<i>F. subglutinans</i> Wollenw. and Reinking	±	-		MON
<i>F. solani</i> (Mart.) Sacc.	±	-	-	
<i>F. oxysporum</i> Schlecht.	±	-	-	

AcDON = Monoacetyl-dezoxinivalenol (3-AcDON, 15-AcDON); BEA = Beauvericin; DAS = Diacetoxiscirpenol; DON = Dezoxinivalenol (Vomitoxin); ENS = Enniatinok; FUS = Fusarenon-X (4-Acetyl-NIV); HT2 = HT-2 toxin; MON = Moniliformin; NEO = Neosolaniol; NIV = Nivalenol; T2 = T-2 toxin; T2ol = T-2 tetraol; ZEN = Zearalenon; ZOH = zearalenolok (α és β metabolitok). A fajokat BOOTH (1971; 1977), valamint LESLIE ÉS SUMMERELL (2006) szerint néhány helyen korrigáltuk.

(Forrás: BOTTALICO ÉS PERRONE, 2002).

A rezisztencianemesítés több mint 100 éves hagyománya a betegségtünetek csökkentésére, illetve a tünetmentesség elérésére irányult. Ez számos nem toxintermelő gomba okozta betegség-nél bevált, sokszor kiváló eredménnyel. A toxintermelésnél az alapfeltételezés az, hogy a kevesebb tünet automatikusan kevesebb toxint jelent, a tünetmentesség pedig toxinmentességet. Természetesen vannak olyan genotípusok, ahol ennek van alapja, de a genotípusok jelentős részében többéves kísérleteknél négy izolátummal szemben is sokszoros különbségek voltak az 1% fertőzöttségre jutó toxintartalom között (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 1999; 2015; 2025). Ezen túl a toxintermelő fajok túlnyomó része alacsony fertőzőképességgel rendelkezik, ami ugyancsak szokatlan feladat a nemesítés részére (MESTERHÁZY, 2002; MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 1999; 2005; 2015; 2025). Toxintermelési összehasonlító adatok egyszerűen nem léteznek, kivétel a *F. graminearum* és *F. culmorum* DON adatai, amelyek igen közeli rokonok azonos toxinspektrummal, de izolátumonként vannak eltérések.

A T-2 és HT-2 toxin a kötelező határértékű toxinok közé soroltatott, így erről is illene valamit tudni. Fontos lenne ismerni például, hogy a *F. graminearum* és *F. sporotrichioides* gombával szembeni rezisztencia ugyanaz-e. Nem mindegy, hogy akkor egy gombával lehet-e mindkettő ellen selektálni, vagy azt külön kell elvégezni. A DON-szabályozás meg a betegségtünet-szabályozás sokszor genetikailag eltér, de van eltérő környezeti dinamika is, amiről jóformán alig tudunk valamit, de úgy teszünk mintha ilyen gond nem lenne. Emellett például az *Aspergillus flavus*, amelynek aflatoxinjai már a búzában is megjelentek Magyarországon (BERÉNYI ÉS MTSAL, 2024), a HT-2 toxin gyakran határérték feletti koncentrációjával ugyancsak figyelmet érdemelnének (BERÉNYI ÉS MTSAL, 2024). Ezeknél már igazolt, hogy a betegséglefolyás és a toxintartalom nem egy esetben stresszfüggő is, azaz a száraz hőség és aszály lényegesen megnövelheti a toxinszennyezést, a júniusi 35 °C körüli hőmérsékletek ezért veszélyesek lehetnek. Úgy tűnik, ez is fajtafüggő, vagyis a toxintartalom járványtani lefutása igencsak eltérő lehet a betegség járványgörbéjéhez képest.

A nemzetközi dolgozatokból az látható, hogy ezek 95%-a a *F. graminearum*-mal foglalkozik, a legfontosabb toxin a DON, a nemesítési és genetikai munkában ugyanis 1-2 kivétellel ezekről van szó. Emiatt a DON és a *F. graminearum* uralkodó előfordulása általános, és először erre kell megoldást találni. Utána már sorban jönnek a többiek is, amelyeket ugyancsak nem lehet fél vállról venni (MESTERHÁZY, 2024a). Nem annyira a fertőzés súlyossága, mint a toxinszennyezés miatt. Arról tudunk beszámolni (MESTERHÁZY, 2002; MESTERHÁZY ÉS MTSAL., 2005), hogy a *F. graminearum*-mal szembeni rezisztencia véd a többi vizsgált fajjal szemben is a szemfertőzöttségi adatok alapján, de a többi *Fusarium* faj esetében toxinadat nem áll rendelkezésre. Egyetlen kivétel a *F. graminearum*- és *F. culmorum*-rezisztencia és a DON-termelés szoros összefüggése, amit nemzetközi irodalom is alátámaszt. A többről viszont jelenleg még fogalmunk sincs.

4.2. Tünetek és értékelésük

A betegség tünetei jól ismertek, a gombák virágfertőzők, párás, nedves és meleg időjárás kedvez a járványoknak. Az elmúlt ötven év harmadában volt a Nébih adatai szerint országos vagy jelentős területekre kiterjedő járvány. Itt két megjegyzést kell tenni.

Mint minden betegségnél, itt is a tünetek alapján dolgozunk. Ez azonban bonyolultabb, mint feltételeznénk. A fertőzött kalászkákat számoljuk, vagy ezek arányát, de itt is különböző súlyosságú tünetek alakulnak ki. Lehet a fertőzés éppen észlelhető kezdeti stádiumban, vagy a kalászkák már 50%-ban, vagy akár 100%-ban elpusztult. Sokezer fertőzött kalászmintát ilyen aprólékosan nem lehet értékelni, ezért a fertőzöttség alapvetően a fertőzött kalászkák számát mutatja, vagyis a fertőzött kalászkák a már jelentkező kezdeti tünetektől a totálkárig mindent magában foglal, ami bizonytalansági tényező a toxinra is. Itt kell említeni „bleaching”, „kifehéredés” tünetet, amely a fertőzött kalászkák feletti elhalt kalászrészeken alakul ki, de jellemzően aszott és egészséges színű termést adnak.

DEXTER ÉS VOWICKI (2003) számos kísérleti adatot ismertet, amely éppen ezeknek a szemeknek a toxintermelését vizsgálta. Nem találtak toxint, ami a fenti okfejtést igazolja. Sok szerző az aszott egészséges színű szemeket is az szemfertőzöttség (FDK, *Fusarium damaged kernel*) jeleként értékeli, ami hiba, hiszen nem közvetlenül a fertőzés okozta a problémát, hanem a kalásztengelyen a gomba adott helyen eltömte a tracheákat, így az efelett lévő kalászrész elhalt. Ha azonban úgy csépeljük a kalászokat, hogy az aszott, de egészséges szemek is megmaradjanak a mintában, és azokat ne fújassuk ki, akkor az aszott és egészséges szemek aránya mutatja a bleaching hatását, amit így utólag meg lehet állapítani. A kalásztünetek alapján tehát hajlamosak vagyunk felülvértékelni a tényleges fertőzöttséget, amit ezért a szemfertőzöttség jobban mutat. A szemek egy részének felülete a szokásos fénylő barna szemszín mellett poros, matt felületet ad, ez a kései szemfertőzés eredménye, a bonitálásnál ezeket többnyire egészségesnek minősítik. Ez hiba.

Mivel a bonitálás befejezése után még körülbelül egy hónap van aratásig, sok minden történhet, csapadékos meleg időben a fertőzés tovább terjed, ennek eredményét a szemfertőzöttség is mutatja. A művelet alapján a kalásztünetek szerint jól ellenálló növényeket a magas szemfertőzöttség miatt selejtezni kellett. A fogékony és nagyon fogékony genotípusokat már ki lehet szűrni a kalásztünetek alapján, de a szelekciót a szemfertőzöttség alapján érdemes elvégezni, ez ugyanis sokkal biztosabb. A szemfertőződésnél is vannak egészséges szemek, amelyben nincs gomba, de nem ritka a szabad szemmel egészséges mintában akár jelentős *Fusarium*-fertőzés megállapítása sem. Vannak szemek, amelyek normális méretűek, alakúak, de poros, matt felületűek. Ezek többnyire tartalmazznak toxint, de nem minden évjáratban fordulnak elő. A fehér vagy rózsaszín elszíneződés az, ami igazán jellemző, ezért a nemesítők számára is ez a legfontosabb, mert itt lehet mérni a legnagyobb toxinkoncentrációt. Bár a nemesítés leginkább a tünetekre összpontosít, a legfontosabb mégis a toxintartalom, hiszen a kereskedelem, a minősítés toxin alapján történik.

Emiatt a kutatás egyik legfontosabb feladata a toxintermelés genetikai, ökológiai és járványtani szabályozásának jobb megismerése és a toxinadatok súlyozott alkalmazása a nemesítés és fajta-vizsgálatok során. A téma a gabonaiparnál is alapvető fontosságú, és azt találták, hogy a szemfertőzőség az esetek jelentős részében előre jelezhet veszélyes toxinmennyiséget, de csak akkor, ha ezek korrekt kísérletekből származnak (DEXTER ÉS NOWICKI, 2003). A raktárakban már kevert áru van, a gabonaipar ezért nem tud ellenállóságra érvényes állásfoglalást tenni, viszont a szemfertőzőséget nagyon is figyelembe veszik, amit a nemesítők már csak ritkán tesznek meg, többnyire a tudás és források hiánya miatt.

Tünetnek tekintjük a toxintartalmat is, amelynek mérésére a DON és zearalenon esetében a HPLC a legutóbbi időig elég volt, a HT-2 toxin és aflatoxin esetében viszont már LC/MSMS-készülékre van szükség, ami a multitoxin-mérésekre is alkalmas. Ennek a témának bőséges az irodalma. Itt a gyakorlati gyors módszerek fontosak, hogy a friss termény minősítését néhány percen belül el lehessen végezni, például Waters VICAM 2021 tesztcsíkos, MycoFoss 2024 oldószeres, mindkettő hat mikotoxin egyidejű meghatározására, továbbá számos toxinra van egy toxin kimutatására alkalmas tesztcsík, itt körülbelül 3 perc kell a vizsgálathoz. Mivel gyorsak a változások, a keresőmotorokon érdemes tájékozódni. Ezek azért értékelődnek fel, mert az aratáskor már a bejövő termény gyorstesztje alapján az egyes rakományokat toxin szerint el lehet különíteni, így az eltérő toxintartalmú tételek keveréséből adódó károk nagyrészt elkerülhetők.

4.3. Rezisztenciakutatási eredmények

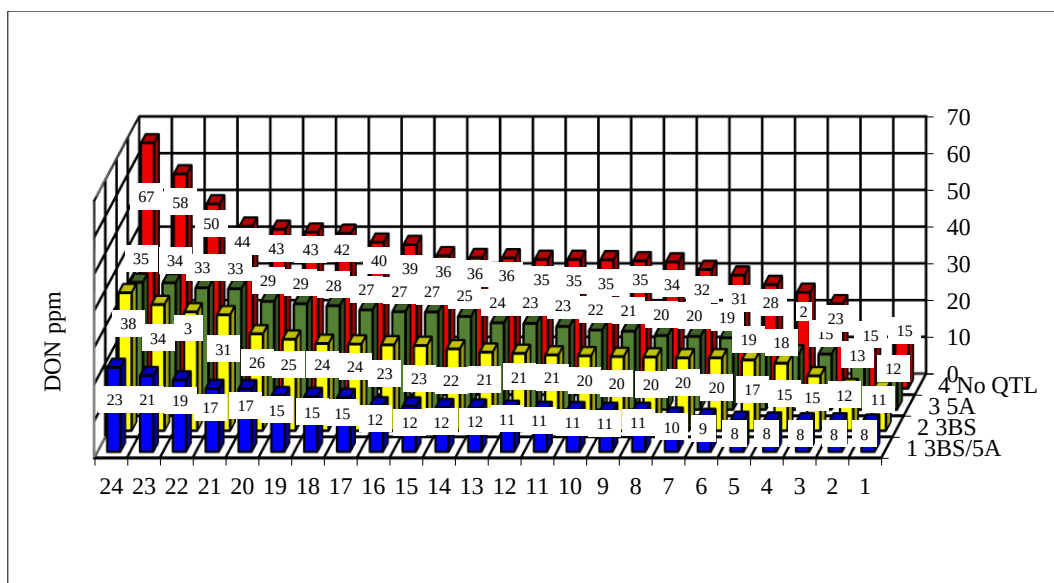
Korán elkezdtük a *Fusarium* fajok, ezen belül elsősorban a *F. graminearum*- és *F. culmorum*-izolátumok laboratóriumi fertőzőképességi vizsgálatát, amit egyébként kezdetben a világon minden program elvégez. Az nem volt meglepetés, hogy az izolátumok fertőzőképessége erősen szórt, az viszont már igen, hogy a fajtareakciók nem voltak azonosak, azaz a fajtasorrendek eltértek (MESTERHÁZY, 1977; 1981; 1984b). Ugyanis a rasszok hiánya miatt (DILL-MACKY, 2003) úgy gondolták, hogy egy izolátum elég, mert a rezisztenciakülönbségeket ezzel ki lehet mutatni. Ilyen megállapítás EEUWIJK ÉS MTSAL. (1995) dolgozatában is van. A dolgozatban csak kalászfertőzőség szerepel, de a toxinokról akkor még nem volt adat, és a szemfertőzőség is csak ekkor került látótérbe (MESTERHÁZY, 1995).

Mivel a fertőzőképességi teszteket több fajtán végeztük, ezért kiderült, hogy a fajtasorrendek eltérnek. Az alapot természetesen a kalászfertőződés adta, és elvégeztük a kalászon és fiatal korban a fertőzőképességi tesztek összehasonlítását is, amelyek pozitív eredménnyel zárultak, azaz a Petri-csészés tesztek alkalmasak a kalászon való fertőződés előrejelzésére (MESTERHÁZY, 1984a). Az irodalomban ma is az egy izolátumos inokuláció a szabvány, ezért az összes ilyen teszt megbízhatósága kétséges. Van egy további probléma is. Mi 4-5, hűvösebb időben akár 6 értékelést is végzünk, ami alapján fertőzőtségi átlagot vagy fertőzőtségi görbe alatti területet lehet számolni. BAI ÉS MTSAL. (1996) azt írták le, hogy mivel a különböző időpontokban kapott adatok közötti összefüggés igen szoros, ezért elegendő a fertőzést követő 21. napon felvételezni a kalásztüneteket. 2025-ben az első inokulációt május 13-án végeztük, de a hűvös, csapadékos idő miatt az első tünetek csak a 20. napon jelentkeztek néhány százalékkal, és a 36–40. napon fejeztük be. Később a nagyon fogékonyaknál a 80-90% fertőzőtséget is elértük. Ha ragaszkodtunk volna a 21. naphoz, akkor ma nem lennének adataink. Tanulság: addig kell értékelni, amíg értékelhető zöld kalászkok vannak. Az, hogy ez hányadik napon következik be, lényegében mindegy.

Milyen tüneteket vegyünk figyelembe? Az alap természetesen a kalászfertőzőség, amit, ha nem is egységesen, de értékeltek. Itt a fertőzött kalászkok arányát (hány % kalász mutatott fertőzőtséget), de itt a fertőzés mértékét nem értékelték. Emellett a fertőzött kalászkák kalászon belüli arányát vagy számát adták meg, ezt nevezték a fertőzés súlyosságának. A kettő szorzata adta

a fertőzött kalászkák arányát, ami a fertőzési indexszel azonos. Mi közvetlenül ezt vételeztük fel. Bár a szemfertőzöttséget több mint száz éve leírták, öröklődését először sikerült 2014-ben (SZABÓ-HEVÉR ÉS MTSAL, 2014) igazolni, lényegesen jobb metodikával, sokkal pontosabb QTL-eredményeket elérni (a LOD-értékek alapján háromszoros volt a javulás). A Frontánánál szokásos 5-6 QTL helyett (STEINER ÉS MTSAL, 2004; SZABÓ-HEVÉR ÉS MTSAL, 2012, 2014; MARDI ÉS MTSAL, 2006; WILDE ÉS MTSAL, 2007) 15 létezését igazoltuk, amit a nagy háttérzaj miatt más kutatóhelyek nem tudtak kimutatni. Fontos megemlíteni, hogy a hagyományos Frontana térképező populáció 14-16 napig virágzott és 4-5 fertőzési időpontot igényelt, de ilyen hosszú ideig nincs stabil időjárás, ez tehát komoly hibaforrás. Amikor az új populációt (Mini Manó x Frontana) vizsgáltuk, a nagyon magasakat és alacsonyakat kivettük, mivel ezek kiemelkedően eltérően reagálnak, és éppen úgy kivettük a szuper koraiakat és késeieket is, így maradt 160 Doubled Haploid (DH) vonal, amit két inokulációval kezelni tudtunk. Az ismert inhomogenitási okok csökkentése tehát lehetővé tette a pontosabb eredményeket. Meglepő módon ezeket a kérdéseket az irodalomban senki nem említette, feltételezem, ha foglalkoznak velük, írtak volna róluk.

Fontos új eredmény volt a SCHROEDER ÉS CHRISTENSEN (1963) eredményeinek újra vizsgálata egy osztrák vezetésű FP5 EU program keretében. Tullnban előállították a Sumai 3-ból származó térképező populációt, amelyet, mint Type 1 (5AS QTL) (permetezési inokuláció) és terjedéssel szembeni rezisztenciára teszteltek (egyvirág inokuláció). Itt a kalász közepén egy virágba 1 csepp inokulumot injektálnak a bibe fölé, és azt nézik, hogy a betegség milyen gyorsan terjed. A nagyon ellenállóknál legfeljebb az injektált virág fertőződik meg, a fogékonynál a fertőzés végigmegy a teljes kaláshosszon, ez a Type 2-ellenállóság, és ilyet örökít a 3BS QTL. Az eredmények azt mutatták, hogy két QTL szerepe nagyjából egyforma, másrészt a permetezési inokuláció a 2-es típust is kimutatja. Ez megmagyarázza azt a tényt, hogy a kínai és amerikai *Fusarium*-rezisztencia-kutatás (DILL-MACKY, 2003) tévedett, amikor a 3BS QTL-t mindenhatónak gondolva arra alapozták a rezisztencianemesítést, ami az eredmények elmaradásához vezetett. Az eredményt a fenti nemzetközi pályázat adatai adták meg (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2007; MESTERHÁZY, 2020) (2. ábra). A populációból kiválasztott 24-24 genotípust vizsgáltuk, amelyekben nem találtak 3BS (*Fhb1*) és 5AS (*Fhb5*) QTLt, 24-24-et egyikből és másikból is, és végül 24-et, amely mindkét QTL-t hordozta. Mi ezt a csapdát elkerültük, mivel az első tapasztalatok után fő módszerként a permetezési inokulációt használtuk. A két QTL és a DON hatása között az átlagok között alig van 1-2 mg/kg-nál nagyobb különbség, vagyis a két QTL hatása igen közeli. Ez teljes ellentmondásban van a mai közfelfogással, amely még mindig az FHB1-et tartja a leghatékonyabb QTL-nek, viszont ennek használatával a gyakorlati nemesítésben alig történt előrelépés (MA ÉS MTSAL, 2019; LIU ÉS MTSAL, 2019). Az eredmény logikus, hiszen az igazán jó ellenállóságot a két QTL együtt adja, és ha csak az egyikre szelektálunk, a másik, nem vizsgált esetlegesen jelenlévő QTL hatását is az *Fhb1*-nek tulajdonították.



2. ábra. A CM82036/Remus populáció négy QTL-csoportjának (kontroll, 3BS, 5AS, 3BS+5AS) 24-24 tagjának DON-tartalma 2002 és 2004 között

(Forrás: MESTERHÁZY, 2020)

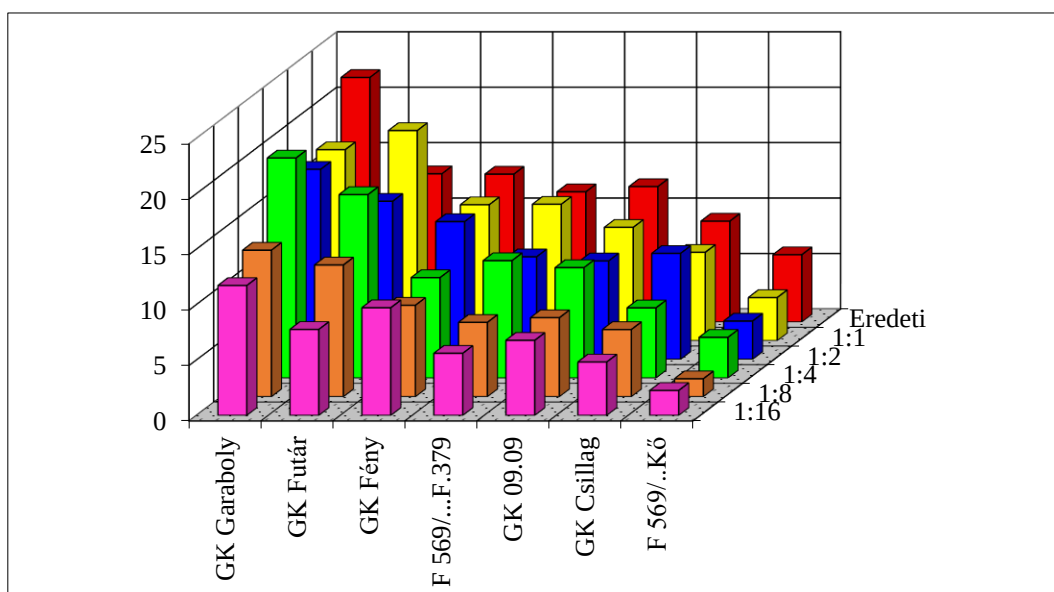
Ennek alapján elmondható, hogy a két QTL együttes hatása idézett elő kiváló ellenállóságot. Ami igazán fontos, hogy a permetezési eljárással nem csak az 1-es rezisztenciakomponenst lehet kimutatni, hanem a kettest is, így a permetezési eljárás az összrezisztenciát méri, nem csak a 2-es típust. Az adatok pontosan alátámasztják LIU ÉS WANG (1991) dolgozatának adatait, miszerint a Sumai 3 két szülője, a kínai Taiwanxiaomi és az olasz Funo közepesen fogékonyak, ezért a kínai eredetű QTL szerepe az újabb kutatásban erősen túlértékelt (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2007; MESTERHÁZY, 2020; 2024), és közel sem annyira hatékony, mint korábban feltételezték. Közben viszont elveszítettek harminc évet. Most van világszerte folyamatban az átértékelés.

A QTL-kutatás a *Fusarium*-rezisztencia-kutatás igen hangsúlyos része volt az elmúlt 25 évben, mióta ebben a témában publikációk jelentek meg, de a kutatás 5-6 évvel korábban kezdődött. A DNS-munkában igen jelentős volt a fejlődés, újabb és újabb eljárások nyertek alkalmazást. Ami nem változott, az a rezisztenciát megalapozó módszertani háttér, ami ma is a 30 évvel ezelőtti metodikát alkalmazza, aminek lényege az egy inokulum használata, koncentráció a kalásztünetekre, holott a gabonakereskedelemben, a takarmány- és élelmiszer-biztonságban a toxintartalom a döntő. A kérdés az, hogy a javasolt metodika mennyiben javítja az eredményeket. Ezt a munkát is elvégeztük, a hagyományos metodikával, ahol a Frontana/Remus-populációt vizsgáltuk QTL-ekre (SZABÓ-HEVÉR ÉS MTSAL, 2012). Hat kísérlet átlagában a kalászfertőzöttség LOD-értékei 6 QTL-nél-ben mutattak szignifikáns eredményt, a szemfertőzöttségnél 7 QTL-t azonosítottunk, de közülük csak három QTL hatott mindkettőre, a többiek csak egyik vagy másik tulajdonságot befolyásoltak, a LOD-értékek 2,49-3,48, illetve 2,26 és 4,05 között voltak. Emellett három QTL volt, amely virágzási idő eltéréseket okozott, ami nem véletlen a 14-18 napig tartó fertőzési időszak miatt. A Mini Manó/Frontana-populációt már Szegeden állítottuk elő, az LOD-értékek kalászfertőzöttségre a két Frontana-populációban 2,21 és 8,14, szemfertőzöttségre 2,16 és 6,34, DON-tartalomra pedig 2,14 és 4,01 között voltak, és 6-7 helyett 15 QTL azonosítását tudtuk elvégezni. Ebben szerepe volt annak is, hogy ennél a populációnál nem 4-5 fertőzésű nap volt, hanem csak kettő, minthogy a legkorábbi és legkésőbbi genotípusokat kihagytuk a vizsgálatból. Így a 6-6 izolátum használata a két évben és a két mesterséges inokulációs időpont lényegesen csökkentette

a háttérzajt. Egyben arra is igazolást adott, hogy a szokásosnál háromszor nagyobb adatbázis lényegesen növelte a pontosságot, és több mint kétszer annyi QTL azonosítását tette lehetővé. Érdemes tehát a stabilitásproblémát komolyan venni, és lényegesen kiterjedtebb vizsgálatokat lesz célszerű folytatni. Az is segített, hogy a populáció szélsőséges elemeit kizártuk az elemzésből, a növényállomány morfológiai homogenitás javult. Az is világos, hogy a QTL-ek eltérő funkcióval rendelkeznek, ezek felfedését csak kiterjedtebb, mindhárom bélyeget érintő térképezés oldhatja meg. Ennek ellenére van néhány megbízhatóan azonosított QTL, ezek száma tíz alatt van, többségük hasonló az *Fhb1*, *Fhb5* QTL-ekhez, kiterjedt hatással. A többivel nemesítési szempontból egyelőre nem érdemes foglalkozni. A nemesítési anyag szűrése viszont nagyon fontos, mert sok olyan ellenállóbb anyag azonosítása sikerült, amelyek ismert *Fusarium*-QTL-eket nem tartalmaznak. Jelen pillanatban még nincs klónozott kalászfuzárium rezisztenciagén, ami akár meglepőnek is tűnhet, ismerve a nagy energiákat, amelyeket ennek kutatásába befektettek. Úgy gondolom, hogy a lassúbb előrehaladásnak a fent elemzett problémák is lényegesen hozzájárulnak.

Már korábban felmerült, hogy az izolátumok keverése és hígítása, vagy töményítése bonyodalmakhoz vezethet, mivel mindkét eljárás mindennapos a közölt dolgozatokban, de szakmai tartalom nélkül. A hígítás hatását, bár vizsgálták, de a nemesítési gyakorlatban soha nem vették figyelembe, a használt konidiumkoncentrációnak semmi köze sem volt a fertőzőképességhez, holott azt már tudtuk, hogy az egyes inokulumok nagyon érzékenyen reagálna a hígításra, akár teljes fertőzésvesztéssel is, és az inokulumok keverése sem a várt hatást eredményezte Petri-csészében. Ugyanakkor nem volt adatunk egyik eljárásnál sem a kalászfertőzöttség, a szemfertőzöttség és a DON-tartalom alakulására. Ennek ideje 2010 után jött el több nagy pályázat segítségével.

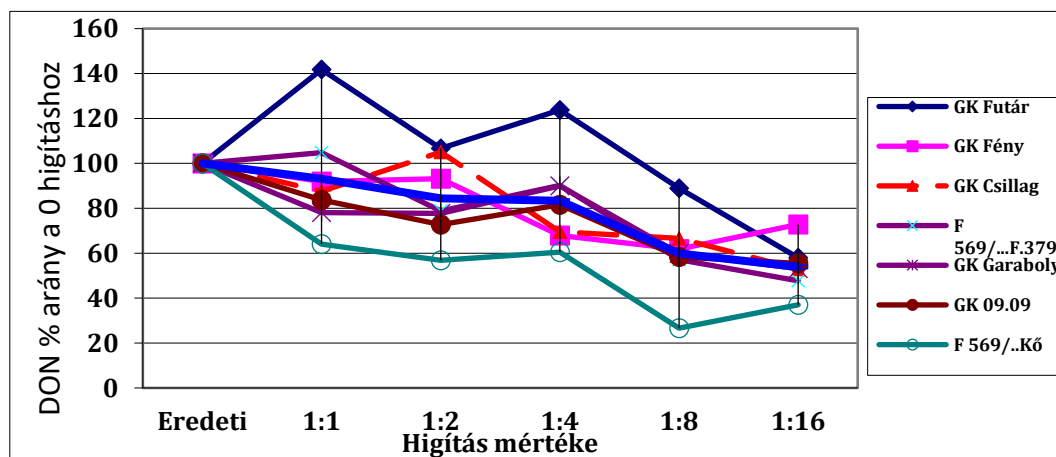
A hígítási kísérletben hét eltérő ellenállóságú fajtaival, négy izolátummal hígítás nélkül, továbbá 1:0, 1:2, 1:4, 1:8 és 1:16 hígítással dolgoztunk, és mértük a kalászfertőzöttséget, a szemfertőzöttséget és a DON-tartalmat (TÓTH ÉS MTSAI, 2020). A fajták a hígítások átlagában négyszeres ellenállóságot mutattak kalásztünetekben. Két esetben az 1:1-es hígításnál nőtt a kalászfertőzöttség, a többinél csökkent, fajtánként és izolátumonként eltérő intenzitással és következetességgel. A szemfertőzöttség hasonló adatokat adott, de az átlagos csökkenés nagyobb, 40%-os volt. A DON-tartalomnál átlagosan 50%-os csökkenés következett be a maximális hígításnál, a fajtakülönbségek pedig ötszörös eltérést mutattak. A hígítások hatását a DON-tartalomra négy izolátum átlagában a 3. ábra mutatja.



3. ábra. Az inokulum hígításának hatása a DON-tartalomra, adatok mg/kg, 2012–2013

A legnagyobb csökkenés a legellenállóbb törzsnél volt kétharmaddal, a legkisebb csökkenés pedig csak 25%. A fogékonyaknál öt esetben a hígítás ellenére még nőtt is a toxintartalom. Természetesen az izolátumok is eltérően reagáltak, a hét fajta átlagában a szemfertőzöttségnél negyedére, a kalászfertőzöttségnél harmadára, a DON-nál pedig hatodára csökkent a fertőződés. Mindez azt jelenti, hogy a hígítás hatása nem jelezhető előre, néhány kivétellel rontja a fertőzőképességet, és így nem alkalmas a fertőzőképesség szabályozására, ahogy nem is erre használták, mindössze egy irodalmi hagyomány követéséről van szó. A 4. ábra a hígítás hatását mutatja a mindenkorin kontrollokhoz képest. Ennek alapján mindössze annyi mondható, hogy a hígítás a fajták átlagában arányosan csökkenti a DON-termelést, de nagy fajtakülönbségekkel, és még a DON-tartalom növekedése is lehetséges. Nincs tehát olyan képlet, amely alapján a várható csökkenést egy adott esetben előre lehetne jelezni. Az adatok alapján úgy gondoljuk, hogy az inokulum fertőzőképességének ismerete alapvető fontosságú, egy egységben annyi inokulumot kell előállítani, amennyire a teljes kísérlethez szükség van. Ha inokulumhiány van, akkor 20-30%-os hígítás az eredeti inokulum fertőzőképességét lényegesen nem befolyásolja. Vagyis a jelenlegi gyakorlat, miszerint egy izolátumot alkalmaznak és egy, az irodalomból vett koncentrációra beállítják, igen kockázatos teszi a kísérleti adatok megbízhatóságát, és az összes genetikai következtetés érvényességét. Emiatt a lehető legnagyobb fertőzőképességű izolátumokkal kell dolgozni.

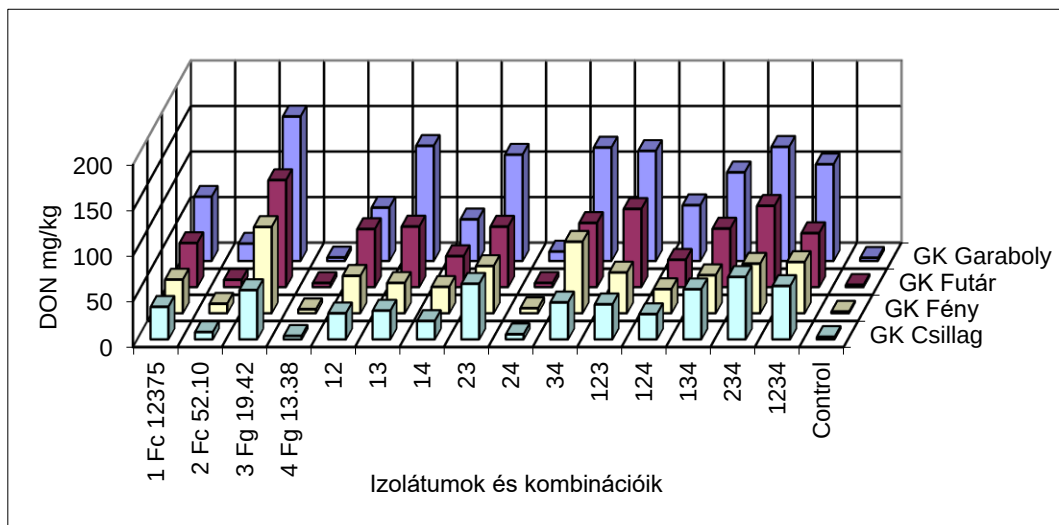
Az izolátumok keverése napi gyakorlat, 2-3 és 30 feletti komponens egyaránt előfordul. Az indok az volt, hogy a több izolátum jobban reprezentálja a kórokozópuláció együttesét, ezért biztosabbak a vizsgálati eredmények. Míg a rasszokkal rendelkező rozsdáknál a rasszkeverék használata általános és helyes, addig a rasszokkal nem rendelkező gabonatoxikus gombáknál ez az érv elesik. Laboradatok vannak, kalászfertőzési kísérletben is van néhány adat, de a három tényezőt (disease index [DI], FDK, DON)) senki sem vizsgálta. Ezért tehát a Petri-csészés laboradatokon túl kalászosokon is el kellett végezni a tesztet. Ehhez négy izolátumot használtunk, egy nagyon patogén, egy fertőzőképes, egy közepesen fertőzőképességű, egy pedig alacsony fertőzőképességgel rendelkezett. Ezeket minden kombinációban összekevertük és az eredeti izolátumokkal együtt összesen 15 variánst vizsgáltunk négy eltérő ellenállóságú fajtán (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2020b). A négy fajtánál kapott adatokat átlagoltuk és összehasonlítottuk az adott keverék alkotórészeinek matematikai átlagával. A teljes kísérlet átlagában a DI 22,30%, a tényleges pedig 26,75% volt, ami szerint van egy 20%-ra tehető fertőzésnövekedés, de igen nagy, 74 és 173% közötti szórással, azaz pontosan nem jelezhető előre.



4. ábra. A hígítás mértékének befolyása a DON-tartalomra eltérő ellenállóságú genotípusok alkalmazásánál kalászfuzárium módszertani vizsgálatban

(Forrás: TÓTH ÉS MTSAL, 2020)

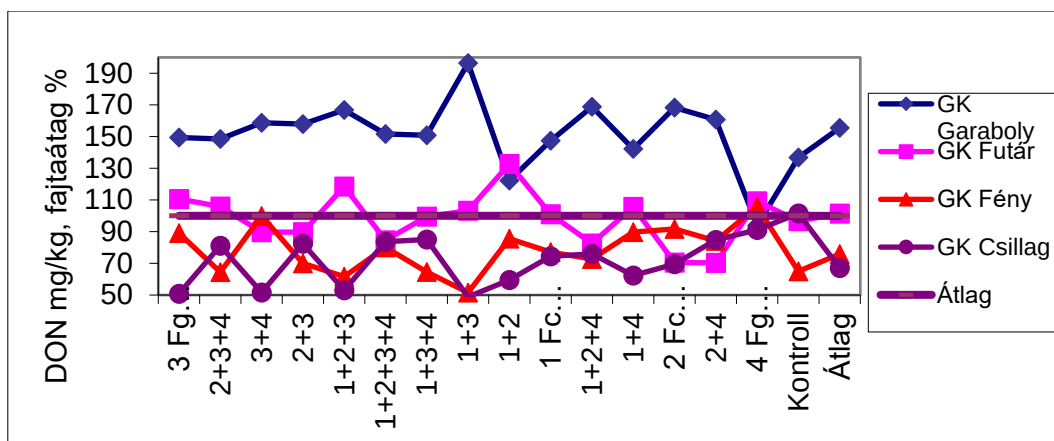
A kísérleti adatokból fajtánként a DON-eredményeket mutatjuk be (5. ábra). A négy izolátum DON-termelése igen eltérő volt. Az látszik, hogy nagyobb fajtakülönbségek a két fertőzőképesebb izolátumnál voltak, a gyenge és alacsony DON-tartalomnál a fajtadifferenciálódás mértéke kisebb volt. A keverékek fertőzőképessége akkor volt a legnagyobb, ha a legfertőzőképesebb izolátum benne volt a keverékben, de ez mindig alacsonyabb volt, mint a 3. izolátum önmagában. A keverékek DON-termelése néhány kivétellel magasabb volt az alkotórészek átlagánál, vagyis a keverésnek van bizonyos kompenzáló hatása felfelé, de ezt az adatok alapján nem lehet előre jelezni. A módszer használatának előfeltétele a fertőzőképesség ismerete, enélkül a keverés akár tönkre is teheti a kísérletet. Ráadásul az is jól látszik, hogy a keverékek DON-termelő képessége igen eltérő, vagyis az a feltételezés, hogy a keverés stabil fertőzöttséget és nagyobb DON-szintet fog elérni, nem állja meg a helyét.



5. ábra. Négy eltérő fertőzőképességű izolátum és keverékeinek DON-szennyezettségi adatai kalászfuzárium módszertani vizsgálatban

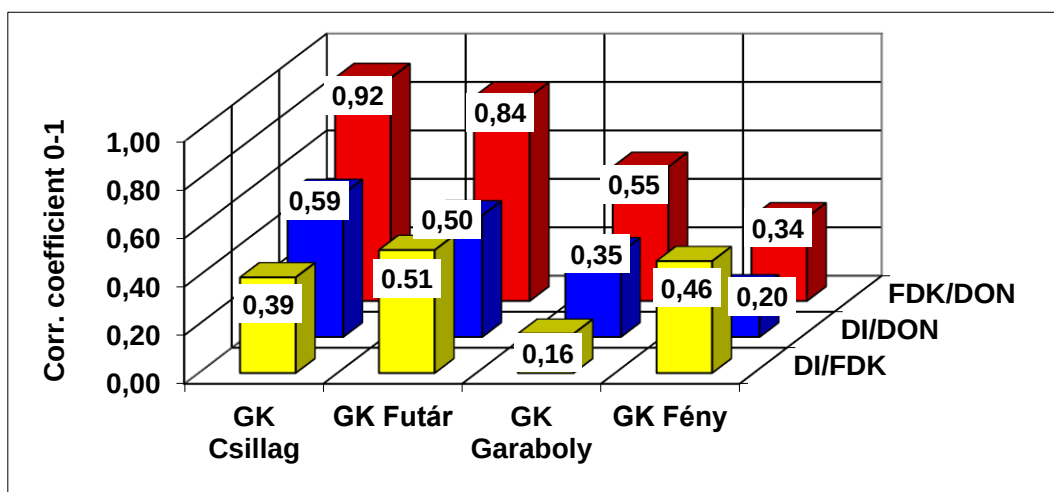
(Forrás: MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2020)

A keverékek agresszivitása minden esetben kisebb volt a legagresszívebb komponens fertőzőképességénél, de nagyobb a keverék átlagánál, vagyis kiegyenlítő, kompenzációs hatás van, a gyengébb izolátum a keverékben többnyire jobb volt saját teljesítményénél (6. ábra). Ami viszont biztos, hogy a keverék nem adja az alkotórészek átlagát, előre nem jelezhető a hatása, a nagyon gyenge agresszivitást ugyan növeli, ami viszont az agresszívebb inokulumok hatását gyengíti. A korrelációs mátrixból egyértelmű, hogy nem több vagy kevesebb, mint bármely legalább átlagos fertőzőképességű inokulum. Úgy kevergetni azonban az izolátumokat, hogy fogalmunk sincs, milyen fertőzőképességű tételeket keverünk össze, annak sem gyakorlati, sem tudományos haszna nincs. A következő probléma, hogy a keverékeknél a fajtasorrendek is gyakran változnak, ahogy ezt az 5. ábra jól mutatja. Felmerül tehát a *Fusarium*-reakció stabilitásának kérdése, hiszen világos, hogy még a keverékekkel szemben sem hasonló a fajták sorrendje és különbségük. Bármelyik keverékkel vagy izolátummal szemben tehát problematikus mind a rezisztencia mértéke, mind a fajtakülönbségek stabilitása. Kérdés, hogy mit lehet ilyenkor tenni.



6. ábra. Az izolátumkeverés hatása különböző ellenállóságú fajtákon. Jól láthatóak az eltérő fajtareakciók eltérései a fajtaátlaghoz képest

Az már régóta ismert volt korábbi adatainkból (MESTERHÁZY, 1995; 2020; MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 1999; 2005; 2015; 2020), hogy a három fontos tulajdonság gyakran nem esik egybe. Mint-hogy ezek sokéves és 4 izolátumos kísérletekből származnak, és a különbségek nagymértékben szignifikánsak, a kalászfertőzöttség, a szemfertőzöttség és a DON-tartalom eltérő adatokat mutat (7. ábra). Ennek genetikai oka is kell legyen, nem volt tehát véletlen a rezisztenciátípusok vagy rezisztencia-összetevők leírása, ami pontosan ezt a jelenséget határozta meg. Így jött létre a már korábban említett terjedéssel és behatolással szembeni faktor (SCHROEDER ÉS CHRISTENSEN, 1963), a rezisztencia mellett a szemfertőzöttséggel és a DON toxinnal szembeni ellenállóság és tolerancia leírása (MESTERHÁZY, 1995; MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 1999). Az eddigi kísérletek túlnyomó többségében a toxinadatok a kalászfertőzöttségi adatokkal mutatják a leggyengébb összefüggést, sokkal jobb a megfelelés a szemfertőzöttségi adatokkal, és ezt mára már sok más kutatócsoport is megerősítette. Azt gondolhatnánk, hogy ez mindenütt jó lesz, de a 6. ábra azt mutatja, hogy a fajták genetikai háttere jelentősen befolyásolja az összefüggések meglétét vagy hiányát. A GK Fény esetében például a DI-FDK összefüggés szorosabb lett a vártnál. Ezekre a genetikai finomságokra most csak utalunk, de a fontosabb kivételeket alaposabb vizsgálat alá kell venni (7. ábra).



7. ábra. Izolátumkeverési kísérlet, összefüggések a három rezisztenciabélyeg esetében kalászfuzáriummal szemben fajtánként

(Forrás: TÓTH ÉS MTSAL, 2020)

A toxikus gombákkal szembeni kalászos irodalom gyakran emlegeti a *fogékonysági ablak* (susceptibility window) fogalmát. Sok évtizedes tapasztalat alapján ezen azt értik, hogy ez a virágzási időszak körülbelül egy hete, amikor párás, meleg, esős időben a kalászosok, köztük a búza a legérzékenyebb a fertőzésre. A kérdés az, hogy miért? Az első ok az, hogy a pollenben kolin és betain van, így, ha ezek esős időben kioldódnak (STRANGE ÉS MTSAL, 1972; 1974), növelik a konidiumok csírázási erélyét, agresszivitását, és természetesen a fertőzés súlyosságát is. Azon kalászosoknál, amelyek portokjai a virágzatban zártan maradnak, a *Fusarium*-fertőzés kisebb. Erről kínai megfigyelések vannak, és mi is hasonlólt állapítottunk meg árpafajtáknál. Búzánál a norvégek írták le a portokkitolódást (anther extrusion) (STEINER ÉS MTSAL, 2019; SKINNES ÉS MTSAL, 2008; WINN ÉS MTSAL, 2017) mint fogékonysági faktort. Ilyen hatást több növényfajnál, így például a napraforgónál is említettek, de konkrét vizsgálatokról nem tudok. A második ok az, hogy a fiatal osztódó szövetek sokkal fogékonyabbak a fertőzésre, mint a néhány nappal idősebbek, ez a sok ezer szegedi Petri-csészés kísérletből elég világos volt, és míg a csírákon jelentős különbségek voltak, addig a gyökerek érzékenysége között alig volt eltérés. Az is erre utal, hogy a *Fusarium*-fertőzés sokkal kisebb fertőzést okozott, ha három napos csíranövényeket tettünk a Petri-csészébe, mintha csak a szemeket helyeztük volna a fuzáriumos szűrőpapírra. A harmadik ok, hogy vannak megfigyeléseink, amelyek szerint a betain, kolin, illetve ezek analógjai növelhetik a gazdanövény fogékonyságát, de ide vonatkozó publikációt nem találtunk, azonban érdemes lenne tesztelni. Ezen túl, bár találtunk olyan dolgozatokat, amelyek arra utaltak, hogy a virágzástól viaszérésig fertőztek 2-3 hetes időközökkel, de ezt a virágzástól az ezt követő két héten belül senki sem vette górcső alá. Az pedig végképp nem volt ismert, hogy az egyes tünetek (DI, FDK, DON) hogyan viselkednek, holott ennek ismerete minden mesterséges inokuláció megtervezéséhez alapvető fontosságú.

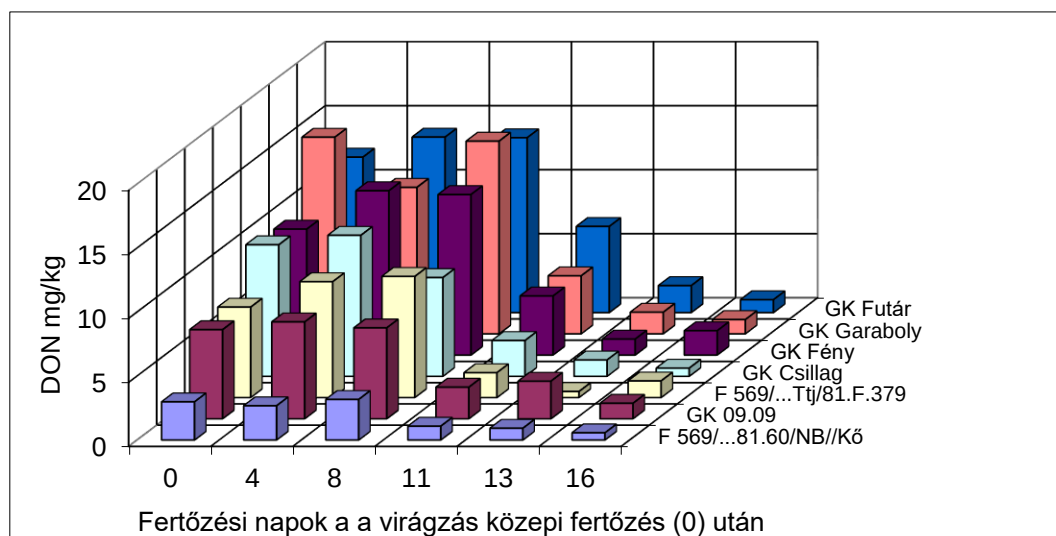
A kísérletet hét igen eltérő ellenállóságú/fogékonyságú fajtaival és törzzsel állítottuk be (GYÖRGY ÉS MTSAL, 2020). A kalászfertőzöttség tekintetében a genotípusok a négy izolátum és a hat fertőzési időpont átlagában 5,18 és 18,89% között voltak. Az egyes fertőzöttségi napokra eső átlagok 11 és 12 közötti értéket adtak négy alkalommal, egynél (8. nap) 14,64, a hatodiknál pedig 15,83%-ot kaptunk. Az volt a meglepő, hogy ebben tekintetben nem találtunk egyetlen utalást sem a fogékonysági ablak jelenlétére, hiszen utána meredek csökkenést kellett volna látni, de ennek inkább az ellenkezője történt. Az egyes fajták reakciói csak kivételesen egyeztek. A hat fertőzési időpontban kapott adatok 21 összefüggéséből csak kettő volt szignifikáns, ami nem túl jó arány. Az egyes fertőzési napokon kapott eredmények viszont már sokkal szorosabb összefüggést mutattak, 9 összefüggés volt szignifikáns a 16-ból. Vagyis a fajtasorrendek jól ismételtetőek voltak, a legszorosabb $r = 0,90$ feletti kapcsolatokat a virágzaskori, és 4, valamint 8 nappal utáni fertőzéseknél kaptuk, ezt követően viszont sokkal változatosabbak voltak az eredmények.

A szemfertőzöttségi adatok genotípus-főátlagai csaknem háromszoros eltérést mutatnak (5,45-14,58%, SZD 5% 1,76). A kalászfertőzöttséggel szemben a fajtareakciók közötti korrelációk mind nagymértékben szignifikánsak, itt ugyanis már az egyes fertőzési napok között lényeges eltérések vannak. Míg az első három fertőzési időpontban 23, 18, 22% volt a genotípusok átlaga, addig ez a 11. napra 10, utána pedig 7-7%-ra csökkent. Ez azt jelenti, hogy az egyenletes kalászfertőződéssel szemben a nagyon érzékeny periódus a 8. és 11. nap között felére zuhant és a későbbiekben tovább csökkent. Így az összefüggések a 0. és 11. napok között szorosak voltak, a 4. és 13., valamint a 8. és 13-ik napi eredmények nem függtek össze, míg a három utolsó adatsor megint szorosabb összefüggéseket adott. Vagyis a törés a 8. és 11. nap között következett be.

A DON-reakció volt a legérzékenyebb. Míg az első három inokulációnál a fajtaátlagok 9,23, 9,76 és 9,81 mg/kg voltak, de szignifikáns különbség nem volt köztük, így az első nyolc nap az, amíg a fogékonysági periódus tart. A 11. napra ez nagyjából harmadára csökken (3,45 mg/kg), a 13. napra ez is feleződik, majd az utolsó inokulációs napra 1,11-re csökken, azaz közel az eredeti

tizedére (8. ábra). A szignifikáns kapcsolatok a 0. és 8. napok között sokkal lazábbak voltak, a 11. és 16. közötti fertőzésekkel szemben pedig a korábbiaknak egyetlen szignifikáns kapcsolata sem volt.

Az ábrának több tanulsága is van. Az első, hogy egy hetes perióduson belül nincsenek lényeges változások a különböző fajták kalászfertőzöttségében, szemfertőzöttségben, de DON-tartalmában sem. Ez egyrészt kísérletes bizonyítékát adja az érzékenységi vagy fogékonysági ablak létezésének, amelynek igazolására a kalászfertőzöttség ebben a kísérletben alkalmatlannak bizonyult. A DON-tartalom csökkenése lényegesen intenzívebb, mint ami a szemfertőzöttségből következne, ez ugyan minden fajtára igaz, de nem egyforma mértékben. A 11. naptól a 13. napig csaknem felére csökken a fertőzés, és az utolsó napra további egyharmados csökkenés jellemző. Ami érdekes, hogy az időszak végére a fajtakülönbségek is lényegesen csökkennek, tehát az előbbieket összegezve a kései fertőzéseknél a DON-tartalom megjelenése kisebb kockázatot jelent, mint az első hét folyamán. Vannak kísérleti adatok, ahol kései fertőzéseknél ennél akár lényegesen nagyobb toxintartalom is kialakulhat, és a maximum nem 16, hanem ennek többszöröse is lehet, ezért ezt általános előrejelzésként nem alkalmaznánk. A dolgozat elején említettük, hogy az idősebb szövetek jobban ellenállnak a toxintartalomnak, itt ez nagyjából egy hét után következik be a fertőzés után. Ami számunkra módszertani szempontból fontos volt, hogy megdőlt az a dogma, miszerint minden genotípust a maga optimális virágzásánál kell fertőzni, azaz például másnaponként. Ezzel lehetővé vált a nemesítési anyag összevágása például 5-6 napos inokulációs időpontokra, ami gyakorlatilag két inokulációt tesz lehetővé, legfeljebb néhány nagyon kései anyag marad a harmadik inokulációra.



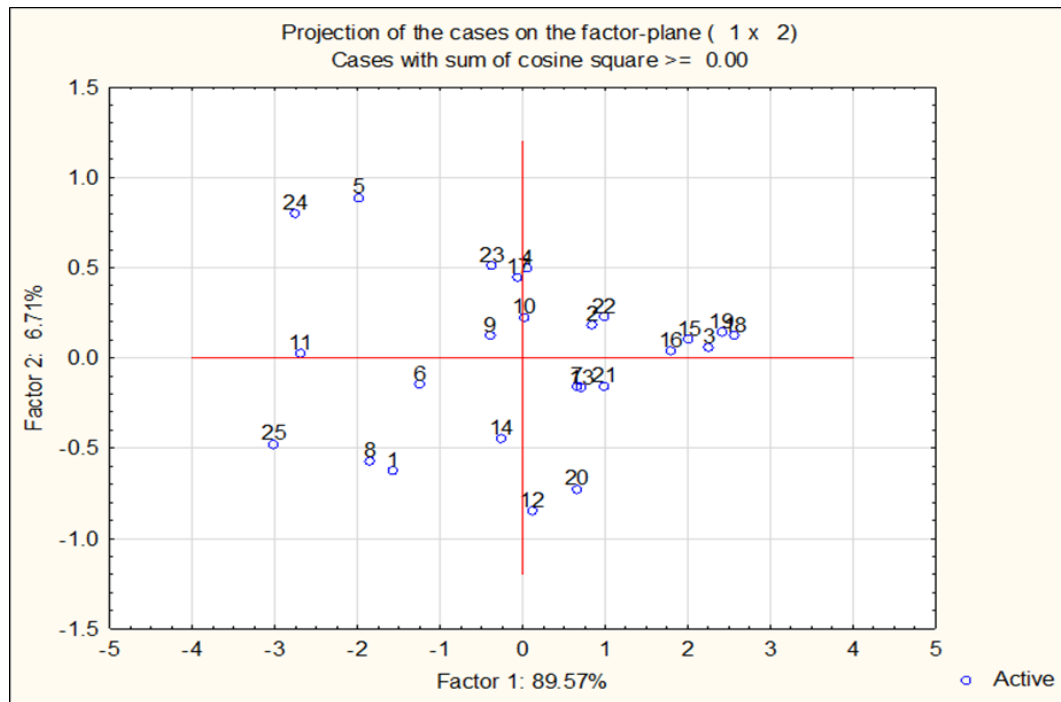
8. ábra. A DON-tartalom alakulás eltérő ellenállóságú fajtáknak hat fertőzési időpontban a virágzástól (0) számítva

A második tanulság az, hogy eltérő időjárásnál az adatok könnyen összehasonlíthatatlanok lesznek. Ez a fajtarezisztencia-vizsgálatokban kevesebb gondot okoz, mert minden éréscsoportban vannak fogékony és ellenálló kontrollok, viszont egy térképezési populációt, ahol összehasonlítható adatoknak kell lennie, felborít. Ezért különböző inokulációs napokról származó adatokat csak akkor szabad egyben kezelni, ha a maximum és minimum, valamint az átlagértékek hasonlóan alakulnak, ideális esetben az SZD nem szignifikáns. Mivel ezt a problémát egyetlen QTL-es dolgozat sem említette, ezért valószínű, hogy nem is vették figyelembe, aminek eredménye a megbízhatatlan adattömeg és a kapott QTL-információ alacsony értéke. Az is kiderült, hogy

a DON-tartalom reagált a legérzékenyebben, tehát DON-tartalom ismerete nélkül semmiféle élelmiszer-biztonsági értékelés nem tehető. Már csak azért sem, mert ma már a kereskedelem ennek alapján vásárol, ennek alapján forgalmaz, mert az emberi fogyasztásra szánt gabona szigorú toxin-határértékek mellett dolgozik. Emiatt a nemesítés sem teheti meg, hogy ehhez ne alkalmazkodjon. Ez egyébként növényoldalról is igazolja a DON-tartalom előtérbe helyezését. Ennek ellenére a kalász- és szemfertőzöttség figyelemmel kísérése továbbra is a kísérletezés integráns része, mert a rezisztenciafaktorokat másképp nem lehet kimutatni. A harmadik az, hogy a 16 napos kísérletben, ha a trendek azonosak is, de fajtakülönbségek vannak. Az első héten a DON-tartalom emelkedhet a későbbi fertőzésekénél, vagy szinten marad, vagy kissé csökken.

Bár a kalászfuzárium-rezisztencia stabilitásának kérdésében már 1995-ben közzétettük az első eredményeket (MESTERHÁZY, 1995), a négy független izolátum alkalmazása nálunk alapszabály volt, és ezzel sokkal több és pontosabb adatot lehet a molekuláris genetika asztalra tenni, mint ahogy az ma is működik. Az az összefoglaló dolgozat, amely több évtizedes munkát fogott egybe mind a három fő tünettől kapcsolatban, csak 2025-ben jelent meg (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2025). Az elmúlt évtizedek munkája alapján már láttuk, hogy a kalászfuzáriummal szembeni ellenállásnál nagyon bonyolult és sokszor eltérő a három fontos tulajdonság összefüggésrendszere. Alapvető módszertani hiányosságok miatt a jelenleg használt módszerek nem igazán alkalmasak sem az ellenállóság, sem a toxinmérések stabilitásának szakszerű értékelésére (FUENTES ÉS MTSAL, 2005), és a mi tapasztalataink is ugyanerről szólnak.

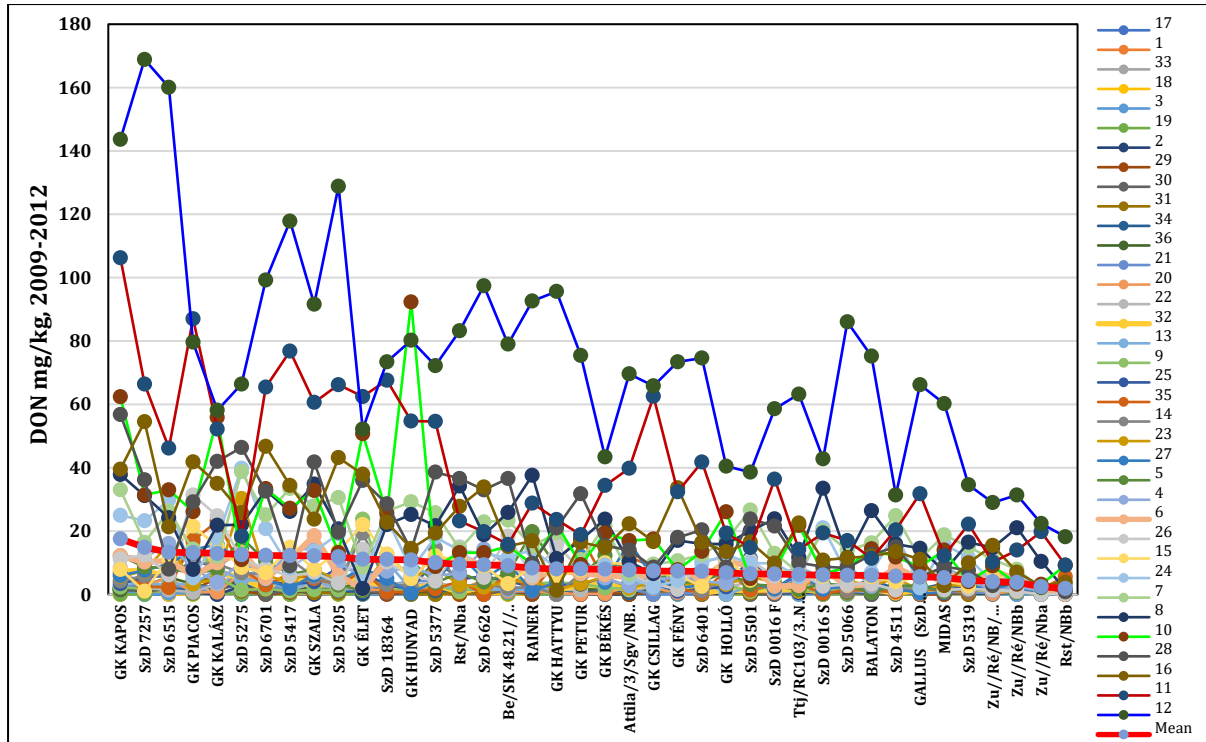
A megoldás lehetőségét a nemesítés adta, így a nagyon gyakran vizsgált termőképesség-mérés, ahol az adott tulajdonság stabilitását vizsgáljuk több éven és termőhelyen keresztül. Ebben az esetben is poligén tulajdonságról van szó, nemzetközileg kialakult módszertannal. Ezért már 1995-ben (MESTERHÁZY, 1995) végeztünk stabilitási értékelést, és ezeket később is követtük (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 1999; 2015), de cikkeink ezen vonatkozásait egyetlen idéző sem említette. Feltételezem, senki sem tartotta fontosnak. Három korábbi és egy újabb 3-4 éves kísérlet alapján újra elemeztük a stabilitás problémáját, és az adatokat főkomponens-analízissel is értékeltük (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2025) mind a kalász-, szemfertőzöttség mind a DON-tartalom esetében. Kiderült, hogy 24-36 járványhelyzet alapján már meg lehet állapítani az az ellenállóság mértékét és annak stabilitását is. Nem ritka, hogy valamely tulajdonság esetében a fajta stabil, jó ellenállóságot mutat, másoknál viszont ez nem áll fenn. A vizsgált fajták és törzsek azonban mintegy 15-20%-ban mindhárom tulajdonság tekintetében jó egyezést mutat, és alkalmas a kiemelkedő fajták megbízható minőségének ellenőrzésére. A főkomponens-analízisek szerint a fajták a három tulajdonság tekintetében egyenletesen oszlanak el a főkomponens két faktorával szemben, legfeljebb néhány 2-3 genotípus alkot csoportot, és mindegyiknek saját jellemző lábnyoma van (9. ábra). Ehhez viszont mindhárom tulajdonság elemzése szükséges.



9. ábra. Az 1994–1996-os búza 25 fajtájának főkomponens-analízise a kalász-, szemfertőzöttség és DON-tartalom alapján

(Forrás: MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2025)

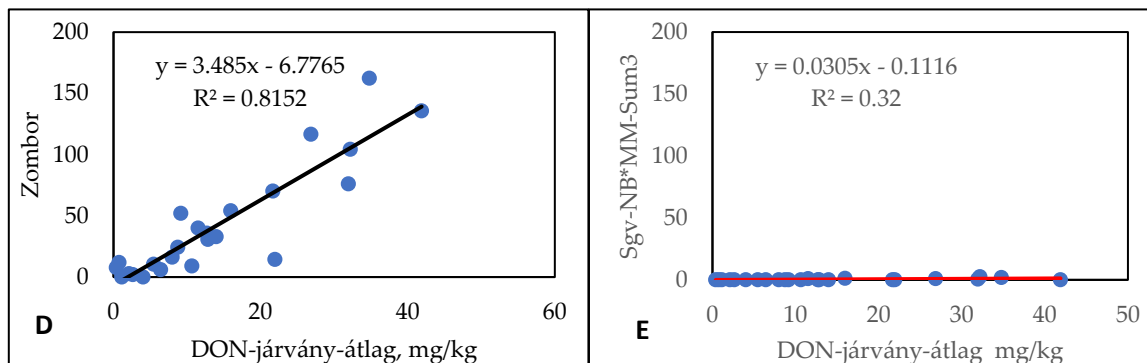
A 10. ábra 40 őszi búza-fajta és -törzs DON-adatait mutatja négy év átlagában 36 járványhelyzetben. Jól látszanak a változatos pozíciók és a járványok nagyon eltérő súlyossága. Minthogy mind a négy kísérletben és mindhárom bélyegnél ugyanez a kép fogadott bennünket, itt már egyértelmű, hogy egy izolátum és 2-3 év adatai alapján lehetetlen a pontos fajtasorrendet és a rezisztencia mértékét megállapítani. Ma ez az uralkodó módszertan, de ebben az esetek 90%-ban már a szemfertőződés és a DON-tartalom sincs benne. Nem véletlen, hogy egyetlen cég sem ad ki toxinkockázati adatokat, ilyenek egyébként nem is léteznek. Az általunk javasolt módszertan viszont erre már alkalmas.



10. ábra. Kalászfuzárium rezisztenciavizsgálat búzában, DON-tartalom, 1994–1996, 24 járványhelyzetben

(Forrás: MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2015; 2025)

A 11. ábrán a 1994/1996-os kísérlet DON-stabilitási adatait közöljük a legfogékonyabb GK Zombor és a legellenállóbb általunk nemesített törzs adataival. Jól látszik, hogy a GK Zombor csaknem minden járványhelyzetben igen magas toxinszennyezést mutat 0 és 162 mg/kg közötti maximum értékek között, legellenállóbb törzsünknel viszont a maximuma 1,1 mg/kg volt, ami alacsonyabb a korábbi 1,25-ös határértéknél, de az összes adat egy kivétellel kisebb az új, 2024. július 1-től érvényes 1,00 mg/kg határértéknél. A stabilitási indexek százszoros különbséget mutatnak (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2025). Ez ma őszi búzában a világon a legjobb (BÜRSRTMAYR professzor mondta Bécsben). Ez többszörösen jobb, mint a jelenleg legjobb Pilis GK fajta.



11. ábra. Nagyon instabil (Zombor) és igen ellenálló (Sgv/NB/MM/Sum3) stabilitásindexei, a különbség több mint százszoros

(Forrás: MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2025).

A 2025-ös kalászfuzárium-kísérletben legfogékonyabb fajta szabad szemmel látható átlagos kalászfertőzöttsége 45,7% volt, a legjobb köztermesztésben lévő ellenálló fajták 10% körüli értéket mutattak, míg a legjobb eredményt nulla értékkel 9 genotípus ért el, ebből egyik a kontroll kínai rezisztenciaforrás Sumai 3. A 0,1 és 5% közötti kalászfertőzöttségi csoportban további 31 genotípus volt, és 23 adott 5 és 10% közötti értéket. A legfogékonyabbak 40% felett voltak, 53% volt a legrosszabb, ezt egy törzsnél mértük. A kísérleti átlag 13,4%. Szemfertőződésnél 3,2% volt a kísérleti átlag, a legnagyobb 25 és 30%-os értéket két prémium kontrollfajta adta, nullás értéket 68 genotípus mutatott. Az aszályos forró június lelassította a betegségfejlődést. Ezért itt a kalászfertőződést nagyobb súllyal nézzük. Vagyis körülbelül 60 olyan törzs van, amely meghaladja, sok esetben igen lényegesen, a ma is nagy értéket képviselő közepesen fogékony fajtákat, amelyek megfelelő vegyszeres technológiával már igen alacsony kockázattal járványos években is termesztethetők.

A vizsgálati módszertani előterjesztést az Agrárminisztérium elfogadta, bevezetésre ajánlotta, de eddig még nem sikerült forrást rendelni hozzá. Az eddigi befejezett vizsgálatok alapján a vizsgált genotípusok 70-80%-a nem alkalmas köztermesztésre. Hasonló a helyzet az elismert fajtáknál is, az arányok azonban a fajtaösszetétel függvényében változhatnak. A GK Pilis jól mutatja, hogy a nem fuzáriumra tervezett nemesítés során is találhatunk jó ellenállóságú fajtákat (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2018a), a másik oldalról viszont igazoltuk, hogy célirányos nemesítéssel ezeknél többszörösen ellenállóbbak is nemesíthetők. Ezek piaci versenyképessége, ha megfelelő minőséggel és legalább kontrollszintű terméssel járnak, nemcsak hazai, hanem nemzetközi versenyképességet is biztosíthatnak. A fennmaradó 80% körüli fajtatömeget pedig ki kell zárni a köztermesztésből, mert ezeket sem fungicides sem egyéb kezeléssel nem lehet hatékonyan megvédeni (MESTERHÁZY, 2014; MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2018b; 2018c). A fogékony és ellenálló genotípusok közötti különbséget a 12. ábra mutatja.



12. ábra. Nagyon fogékony és igen ellenálló búzatörzsek szemfertőzöttsége 2-2 *F. graminearum*-izolátummal szemben. A fogékony tele van fehér, aszott fertőzött szemmel, míg az ellenállóban 1-2 szem fertőzött, ha látható

4.4. Fungicidhasználat

A fungicidhasználat területén is több fontos felfedezést tettünk, és egy sokkal hatékonyabb technológiát dolgoztunk ki. Most a mi módszerünk adja a legpontosabb eredményeket. Kiderült, hogy a tebukonazol és protiokonazol a náduszokon nem képes átjutni, transzlokációt csak igen kis mértékben fedeztünk fel a kalászon belül és a kalász, valamint a zászlóslevél hatóanyagtartalma között (LECHOCZKI-KRSJAK ÉS MTSAL, 2010; 2013; 2015). Ez azt jelenti, hogy a szer szemisizstemikus, azaz a fungicidet tartalmazó permetecsepp hatóanyaga a levélben eloszlik, vagyis szisztemikus jellegű, a kifejlett növényeknél viszont ez már csak töredékesen igaz, a náduszok a száron, vagy a kalásztengelyen egyaránt akadályozzák a hatóanyag szisztemikus szétterjedését a növényben. A kalászvédelem szempontjából ez azt jelenti, hogy a kalászokat oldalról kell permetezni

előre és hátra permetező szórófejekkel, előre egyharmad hátrafelé kétharmad arányban, mivel előre torlódik a permetlé, hátrafelé pedig hígul, amit ki kell egyenlíteni, mivel csak a permetet kapott kalászkák lesznek védettek. Azt viszont nem tudjuk, hogy a kalászkatengelyen belüli nádusznak van-e ilyen szerepe. Ezt is érdemes lenne tisztázni. Ezzel a permetezés hatékonyságát lehet növelni, ami a toxinszintet is csökkenti, de folytatni kell a vizsgálatokat, mert fajtaspecifikus reakciók is lehetnek. Mindenesetre a fungicid és mérsékelt ellenállóság kombinálása 98%-os DON-tartalom csökkentést okozott nagyüzemben (MESTERHÁZY ÉS MTSAL., 2018b; 2018c).

A rezisztencia és a fungicid hatás közötti kapcsolatot az elsők között ismertük fel (MESTERHÁZY és mtsai., 2003; 2011; LEHOCZKI-KRSJAK ÉS MTSAL., 2010; MESTERHÁZY, 2003; 2014). A kísérleti tapasztalat ugyanaz volt, mint a rezisztenciavizsgálatok esetében, csak mindhárom tulajdonság együttes elemzése alapján lehet megbízható előrejelzést tenni a szerek hatásának előrejelzéséhez. Ehhez viszont pontos rezisztenciaadatokra van szükség. Ezek nélkül a betegség- és toxin-előrejelzés sem oldható meg, mivel azokat időjárási tényezők alapján végzik. A rezisztens anyagoknál pedig a rendszer akkor is riaszt, ha semmi baj nincs. A rezisztenciaszint kalkulálása egyébként nem új, a rozsdáknál már évtizedek óta használják a módosított Cobb-skálát (MCINTOSH ÉS MTSAL., 1995) és a nagyon fogékony kategóriában S az eredeti érték marad. A mérsékelt fogékonyonál 0,8, a mérsékelt ellenállónál 0,6, az ellenállónál 0,4, a nagyon ellenállónál 0,2, míg az immunisnál nulla a szorzó. Ez nagyjából tükrözi a gazdasági hatást. Minthogy a búzánál ezt most mérhetővé tettük, számos olyan feladat megoldása is lehetővé vált, ami eddig nem.

4.5. Következtetések

A munkának természetesen nincs vége. Amit a kutatás eddig megtehetett, az készen van. Most a nemesítés, a fajtaelismerés és az egész termelési rendszer átalakítása következik, amihez szükség lesz egy nemzeti agrárprogramra. Ez jobb étel-miszer-biztonsághoz, étel-miszer-ellátási biztonság-hoz, növekvő versenyképességhez és legalább 20 millió fogyasztó számára előrendű minőségű és jó áron értékesíthető búzához vezet. Enélkül a kibontakozó termelési válság nem oldható meg, mert ehhez kiváló alkalmazkodóképességű fajták kellenek. Ezek részben a külföldi fajták alapos vizsgálatával, illetve a hazai nemesítés lehetőségeinek javítása révén érhetők el. A multitoxin problémakörében először világosan kell látni a megoldási lehetőségeket. Egyrészt fontos, hogy búzában is kimutattuk az aflatoxin és a HT-2 toxin határérték feletti együttes előfordulását (BERÉNYI ÉS MTSAL., 2024), ezért ennek rezisztenciahátterét is vizsgálni kell. Az is eldöntendő, hogy ebben mi a nemesítés és mi az agronómia, talajművelés, növénytermesztés feladata, és az egész termelési láncot egységben kell szemlélni ahhoz, hogy a végtermék eladása révén a szükséges jövedelem a termelő rendelkezésére álljon. Ma még a magyar toxikusgomba-kutatás a nemzetközi színvonalat meghatározó országok között van. Kérdés, hogy ez így marad-e a jövőben. Kérdés továbbá az is, hogy a 30 éve lejtmenetben dolgozó nemesítés túl fogja-e élni a most következő időszakot. Egy dolog biztos. Kutatói és fejlesztési kapacitás nélkül a legkisebb probléma megoldása is kérdéses, és százmilliárdok úsznak el.

5. Kukorica

5.1. Kórokozók, toxinok, tünetek

A gabonafélék közül a kukorica a leginkább kitett a toxikus gombákkal szemben (MAGAN ÉS MTSAL., 2011). A károk hatalmasok. Például 2024-ben a kukoricában az aszály elvitt 300 milliárd értékű termést, a learatott termés fele volt aflatoxin-szennyezett. Ez további 200 milliárdot jelent. Ha ez nem vált ki cselekvési kényszert, akkor mi? Sokfelé volt baj a silókukoricával is, ugyancsak az aflatoxin-szennyezettség miatt.

Kérdés, hogy van-e remény és mit kellene tenni? Az Agrofórum online-ban megjelent, hogy az aflatoxinmentes technológia lényege, ha a rovarkártételt távol tartjuk. Az elmúlt 15 évben, amíg aflatoxin- és egyéb rezisztenciával dolgoztunk, a nem rovarrágott csöveken is gyakran volt igazán súlyos, akár 1000 ppb-t meghaladó aflatoxin-szennyezés akár vizuális tünetek nélkül is. A Bt kukorica amerikai adatok szerint 50-70%-kal kevesebb toxint tartalmazott, mint ugyanaz a kukorica GM-mentes állapotban. De nem lett nulla, hanem sokszor messze határérték fölé emelkedett. Ennek ellenére elnevezték toxinmentes technológiának. A probléma sokkal nagyobb, mint amit egy vagy több jólirányzott rovarirtó permetezéssel el lehet érni. *Mi nem ígérünk toxinmentes technológiát. Azt azonban igen, hogy megfelelő fajtaválasztékkal, agrotechnikával és más megoldásokkal a növekvő éghajlati kockázatot ellensúlyozni és még csökkenteni is lehet.* Ebben az alfejezetben ezt a problémakört járjuk körül.

Bár a kórokozó fajok száma nem sokban tér el a búzát károsító fajoktól (itt is van 16 faj), (MESTERHÁZY ÉS VOJTOVICS, 1977). Az európai helyzetet a 3. táblázat is mutatja, ahol a kórokozó fajokat és az általuk termelt fontosabb toxinokat is bemutatjuk. Igaz, 2002 óta sok változás történt, de a lényeg benne van. A búzával szemben kiemelt fontosságú a *F. verticillioides*, a másik fontos tényező az *A. flavus* tömeges előfordulása, amelyek a kukoricára jellemzőek. Az előbbi legalább százféle fumonizint, az utóbbi négyféle aflatoxint termel, igen széleskörű toxicitással emberre és állatra egyaránt.

3. táblázat. Gabonafélékhez köthető toxikus *Fusarium* fajok és toxinjaik

<i>Fusarium</i> spp ^a	Mikotoxinok ^b
<i>F. acuminatum</i>	T2, MON, HT2, DAS, MAS, NEO, BEA
<i>F. anthophilum</i>	BEA
<i>F. avenaceum</i>	MON, BEA
<i>F. cerealis</i>	NIV, FUS, ZEN, ZOH
<i>F. chlamydosporum</i>	MON
<i>F. culmorum</i>	DON, ZEN, NIV, FUS, ZOH, AcDON
<i>F. equiseti</i>	ZEN, ZOH, MAS, DAS, NIV, DAcNIV, FUS, FUC, BEA
<i>F. graminearum</i>	DON, ZEN, NIV, FUS, AcDON, DAcDON, DAcNIV
<i>F. heterosporum</i>	ZEN, ZOH
<i>F. nygamai</i>	BEA, FB1, FB2
<i>F. oxysporum</i>	MON, BEA
<i>F. poae</i>	DAS, NIV, FUS, MAS, T2, HT2, NEO, BEA
<i>F. proliferatum</i>	FB1, BEA, MON, FUP, FB2,
<i>F. sambucinum</i>	DAS, T2, NEO, ZEN, MAS, BEA
<i>F. semitectum</i>	ZEN, BEA
<i>F. sporotrichioides</i>	T2, HT2, NEO, MAS, DAS
<i>F. subglutinans</i>	BEA, MON, FUP
<i>F. tricinctum</i>	MON, BEA
<i>F. verticillioides</i>	FB1, FB2, FB3

Rövidítések: AcDONok – mono-acetildezoxinivalenolok (3-AcDON és 15-AcDON); AcNIV – monoacetilnivalenol (15-AcNIV); BEA – beauvericin; DiAcDON – di-acetildezoxinivalenol (3,15-AcDON); DAcNIV – diacetilnivalenol (4,15-AcNIV); DAS – diacetoxiscirpenol; DON – dezoxinivalenol (vomitoxin); FB1 – fumonizin B1; FB2 – fumonizin B2; FB3 – fumonizin B3; FUP – fuzaproliferin; FUS – fuzarenon-X (4-acetyl-NIV); FUC – fuzarokromanon; HT2 – HT-2 toxin; MAS – monoacetoxiscirpenol; MON – moniliformin; NEO – Neosolaniol; NIV – nivalenol; T2 – T-2 toxin; ZEN – zearalenon; ZOH – zearalenolok (α és β metabolitok).

(Forrás: LOGRIECO ÉS MTSAL. [2002] nyomán)

A kórokozók által okozott tünetek a legfontosabb fajok esetén jól dokumentáltak, és igen sok a hasonló tünet különböző fajok esetében, de ugyanaz a faj is okozhat igen eltérő tüneteket eltérő

hibrideken. A tünetekből ezért a fajokra nézvést nem lehet következtetést levonni, a gyanú is inkább fajcsoportokra vonatkozik. A gombák túlnyomórészt virágfertőzőek, és a bibék közvetítik a fertőzést. Komoly szerepe van a rovarrágásoknak, ezek nyomán igen gyakori a fertőződés, amihez egyébként a rovarok jelenléte nem feltétlenül szükséges. Nem ritka a csutka felőli fertőződés (13. ábra).



13. ábra. Természetes fertőződésből származó *F. graminearum*-fertőzés, a felső sorban egészséges kontrollszemek, a két alsóban a kupa többnyire tünetmentes, de a csírárszról felfelé terjedő fertőződés jól megfigyelhető. Ezen csövek külső felülete többnyire tünetmentes, ami nem jelent természetesen fertőzés- és még kevésbé toxinmentességet

Az irodalom sokszor beszél a csőpenészekkel szembeni ellenállóságról, amely impliciten feltételezi a különböző kórokozókkal szembeni közös ellenállóképességet, de a legkisebb tudományos alátámasztás nélkül. Két kivétel van, az északabbi területeken a *F. graminearum* és a *F. verticillioidea* előfordulása a két fajjal szembeni vizsgálatokat indokol, délen, például a Földközi tenger medencéjében, illetve az USA déli részén a *F. verticillioidea* és az *A. flavus* együttes előfordulása gyakoribb. Ebben a tekintetben megjelent néhány dolgozat (MESTERHÁZY, 2012) főleg Kanadából és az Amerikai Egyesült Államokból. Az összefüggések közepesek, ami azt jelenti, hogy van hibrid, ahol az összefüggést ki lehet mutatni, más esetekben viszont nem. Magyarországon mindhárom kórokozó gyakran előfordul, mivel három klímaöv határán fekszünk, és a melegedő klíma miatt már az aflatoxinokkal is kell számolni. Ezért e gombákkal és toxinjaikkal szembeni ellenállóság jelentősége igen nagy. Hétéves multitoxin-adatok csaknem 17000 kukoricára vonatkozó SGS-toxinadat elemzésével (2012–2017) az ország egész területe górcső alá került és publikáltuk is ezeket az adatokat (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2022a). Ez egyben a mezőgazdaság és minden felhasználó számára fontos.

A legfertőzöttebb területek az ország déli és keleti kb. 100 km-es szegélyét érintették leginkább, a többi területen a toxinszennyezés mérsékeltebb volt. Az itt vizsgált minták többnyire keverékekből származtak, így a fajtákra, hibridekre nem lehet következtetni. Mivel túlnyomórészt tárolt terményről volt szó, a toxinok eredetét sem lehet megmondani, mert az lehetett mind szántóföldi, mind tárolási hibákból eredő is. Egy másik 10 éves munkában a mesterséges fertőzéses kísérletek fertőzetlen kontrolljainak DON, fumonizin B1 + B2, és aflatoxin B1 szennyezettségét

mértük fel aratáskor. A kukorica 2014 és 2023 közötti természetes toxinszennyezéséről az adatokat 2022-ben (MESTERHÁZY ÉS MTSAL., 2022b), és 2024-ben (MESTERHÁZY ÉS MTSAL., 2024) publikáltuk. A tíz évből csak kettőben volt a hibridek átlagában mindhárom toxin (DON, FB1+B2, AFB1) szempontjából határérték alatti, a többiben egy, kettő, vagy akár mindhárom toxin is okozott egyidejű járványt a Dél-Alföldön. Ennek alapján az aflatoxin-előfordulás négy évben volt járványszerű, 2020-tól aflatoxin csak 2023-ban volt csak szórványos.

Jól látszik, hogy ugyanazt a toxint több faj is előállíthatja, és ugyanaz a faj sokféle toxint is képes egyidejűleg termelni. Emiatt az azonosított toxinból csak bizonyos valószínűséggel lehet a toxintermelő fajokra következtetni, és ez fordítva is igaz.

Van még egy komoly gond. Az összes csőpenész-kórokozót három csoportba sorolták. Az *Aspergillus* fajok AER (*Aspergillus* ear rot) besorolást kaptak, a *Fusarium* fajok *Fusarium verticillioides* csőpenész (pink ear rot FER), a *Gibberella* fajok által okozott csőpenész (red ear rot GER) besorolást kapta. Van azonban négy olyan *Fusarium* faj, amely mindkét csoportban (FER, GER) szerepel (MUNKVOLD, 2003), mert a besorolás elsősorban a kiváltott tünetek szerint történt. A kórokozók perfekt alakja sokszor nem korrekt, van, ahol eddig még nem találták meg (*F. culmorum*), vagy a járvány előidézésében nincs jelentősége, ezért legfeljebb érintőlegesen vizsgálják. A csoportképző elvről, az ellenállósági genetikai kapcsolatokról alig van információ, ezért a FER-csoportba tartozás nem jelenti automatikusan a több *Fusarium*, vagy akár *A. flavus*-sal szembeni közös rezisztenciát. A toxintermelési képességek pedig igen lényegesen eltérnek. Vagyis alapvető információk nincsenek a birtokunkban. Ezt célszerű tudomásul venni, és az ehhez szükséges munkát el kell végezni.

SZÉCSI ÉS MTSAL. (2010) hatvan *F. verticillioides*-izolátum FB1-, FB2-, FB3- és FB4-termelését vizsgálva megállapították, hogy az FB1 a legfontosabb, ami nem volt új, az viszont igen, hogy az FB1 aránya a 2,8 és 91% között mozgott az összes fumonizintartalomban (72%, 19% volt az FB2-átlag, míg az FB3 és FB4 6, illetve 2,6%-os átlagot mutatott. Az FB2-szélsőségek 5,4 és 81% voltak, de 10-15%-os arány az FB4 esetében is előfordult. Az FB1-arány tehát jó tájékoztató adat, de az adott minta és izolátum tekintetében jelentős eltérések lehetnek. Ma már BARTÓK ÉS MTSAL. (2010; 2013) munkássága révén száznál több fumonisin toxin ismert, közöttük olyanok is, amelyek az FB1-nél tízszer mérgezőbbek, vagyis a probléma valószínűleg súlyosabb, mint amilyennek tudjuk.

A T2 és HT2 tekintetében igen kevés adat van, az aflatoxinnal kapcsolatban viszont annál több. Mivel itt is határértékkel rendelkező toxinokról van szó, ezért ezekre is figyelni kell. Abban a szerencsés helyzetben vagyunk, hogy a négy aflatoxin 99%-a AFB1, ezért ennek mérése elegendő. A másik három aflatoxin elfordulása igen magas AFB1-értékek esetén valószínű, de hibridenként eltérő. Ilyen adatok csak néhány évből vannak, ezek változatos fajtafüggést feltételeznek.

Kukoricával 1973-ban kezdtünk el foglalkozni, akkor még csak a zearalenon volt ismert, a DON első említése 1973-ból van (YOSHIZAWA ÉS MOROOKA, 1973), de a nemesítésnek még sok év kellett, míg megoldandó feladatként is jelentkezett. A fumonizinek leírása pedig 1988-ban történt meg (GELDERBLOM ÉS MTSAL., 1988), a terményekből már korán vannak adatok. A kukoricában a nemesítés számára az aflatoxin 1975 táján vált aratás előtti toxinná, korábban csak raktárinak gondolták. Nálunk ez a felismerés 2022-re igazolódott (MESTERHÁZY ÉS MTSAL., 2022b). A munkát hátráltatta, hogy a fertőzés és a toxintartalom között genetikai azonosságot tételeztek fel, az csak később derült ki, hogy a toxinszabályozást sokszor eltérő mechanizmusok irányítják. Ezért először csak a *F. graminearum*mal és *F. culmorum*mal dolgoztunk, és csak 2005 táján jött be a fumonizinprobléma miatt a *F. verticillioides* és 2007-ben láttunk először szabad földön komolyabb *Aspergillus*-fertőzést. 2012 volt az első, csaknem országos aflatoxin-szennyezés éve, amely mind a

silókukoricában, mind a szemes táblákon komoly szennyezést okozott. Komolyabb ellenintézkedés nem történt, az aflatoxin-kutatásnak és a növényi rezisztencia vizsgálatának nem voltak nálunk hagyományai, és elsősorban a raktári előfordulást vizsgálták, ha egyáltalán voltak tesztek.

A korábbi ismeretek és tapasztalatok alapján 2012-ben elkezdtük az *A. flavus* gombával szembeni rezisztencia vizsgálatát mesterséges fertőzéses eljárással a három fő kórokozó 2-2 izolátumával szemben (SZABÓ ÉS MTSAL., 2018), amit 2021-től háromra növeltünk, hogy még pontosabb adatokat szolgáltatassunk. A 2012-es tömeges aflatoxin-fellépés igazolta a döntés helyességét. A mesterségesen nem fertőzött kontrollsorok termését mindhárom toxinra elemeztük (4. táblázat) (MESTERHÁZY, 2024). Csak azokat a csöveket vettük figyelembe, amelyeken szabad szemmel látható rovarkártétel nem volt, ez a mesterséges fertőzésnél is természetesen szempont volt, mert nem a rovarkár következtében fellépett toxintartalmat akartuk mérni, hanem azt elérni, hogy az eredmények rezisztencia szempontból értelmezhetők legyenek.

Az adatok szerint a kilenc évben kétszer fordult elő DON-járvány. A hibridátlag 2021-ben 0,95 mg/kg volt, miközben a felnőtt sertések határértéke 0,9 mg/kg, a malacoké pedig 0,2 mg/kg. Ennek alapján a hibridek jelentős része alkalmatlan igényesebb takarmány előállítására. Azaz, az évek harmadában mutatkozott szignifikáns, kisebb-nagyobb DON-szennyezés. Fumonizinből két kiemelkedően járványos év volt, de a többiben is volt legalább néhány hibrid, amelynél határérték feletti értéket mértünk. Az aflatoxin-szennyezettség négy alkalommal haladta meg az állattenyésztésben alkalmazott 20 µg/kg határértéket, 2022-ben csaknem harmincszorosan. De 2020-ban is 15-szörös volt az érték. Ez okozta a legsúlyosabb járványt. A 2022. év azért is volt meglepetés, mert míg korábban minden évben a hibridek jelentős részénél voltak érzékenységi küszöb alatti hibridek, ezek a táblázatban nulla értéket kaptak, de 2022-ben minden hibrid határérték feletti aflatoxin B₁-tartalmat mutatott (27–585 µg/kg). 2023-ban egyik toxin átlaga sem érte el a kritikus határt, így három járványmentes év volt a tízből. 2024-ben ezt a munkát nem tudtuk folytatni, viszont a bejövő információk alapján a termés 50%-a minőségileg kifogásolt volt, emiatt rengeteg átvételi kifogás keletkezett.

4. táblázat. Kukoricahibridek természetes fertőzöttsége és toxinszennyezése
2014 és 2023 között Kiszomboron

Év	Csőpenész %	Toxin		
		DON mg/kg	FUM B ₁ + B ₂ mg/kg	Afla B ₁ µg/kg
2014	1,12	6,29	20,79	16
2015	1,21	0,14	4,03	87
2016	0,25	0,16	1,76	6
2017	0,47	0,25	1,82	51
2018	0,47	0,90	0,70	3
2019	0,18	1,77	1,16	4
2020	0,18	0,09	2,16	316
2021	0,31	0,95	2,42	1
2022	1,33	0,00	5,16	188
2023	0,42	0,34	1,39	2
Átlag	0,59	1,17	4,44	67,4

Zöld kiemelés: járványos év

Aratáskor a termést bezúdítták a tárolókba, mindenféle vizsgálat nélkül, így a szennyezett tételek az egészséggel keveredtek, és olyan heterogén aflatoxin- és egyéb toxineloszlás jött létre, amiből megbízható eredményt nem lehetett kapni. Ennek jelentős része a különböző tételek keveréséből származott, egy toxinszennyezett pótkocsinyi termés az egész siló tartalmát tönkre

teheti. A tíz évből mindössze három évben mutattak a hibridek mindhárom toxinnál a határértékek alatti toxinátlagot. Ha a humán fogyasztásra szánt kukoricát nézzük, ott 2 µg/kg az aflatoxin B1 határértéke, aminek biztosítása kemény dió. Három évben volt 2-3 toxin egyidejűleg járványos mértékben és háromban csak egy jelent meg. Ez azt jelenti, hogy a nálunk mind a három kórokozóra oda kell figyelni. A csőfuzárium, illetve csőpenész problémája a toxinkérdéssel együtt rovarproblémának van beállítva, erről írt például az Agrofórum online 2025-ben, és a Mezőhír 2025-ös cikke, amelyek toxinmentes technológiát ígérnek. Én azonban ennyire nem lennék bátor. Elég a Bt géneket hordozó kukorica hibridek *F. verticillioides*- és *A. flavus*-fertőzöttségének és toxintartalmának csökkenését figyelni és az nem 100% (MUNKVOLD, 2003; 2014; MUNKVOLD ÉS WHITE, 2016). Ugyanígy a rovarirtás sem ad 100%-os eredményt. Ennek alapvető oka, hogy a penész nem kizárólag a rovarok okozta sebeken keresztül jut be, hanem kórokozó gombákról lévén szó, ezek a rovarmentes csöveket is képesek fertőzni, akár nagyon súlyosan is. Igaz, hogy ez elsősorban a két említett fajjal kapcsolatos., a *F. graminearum* például bár sokkal fertőzőképesebb, de konidiumtermelő képessége lényegesen gyengébb a másik két fajnál. Ez utóbbiak a kisebb fertőzőképességet hatalmas konidiumtömeg termelésével elég hatékonyan ellensúlyozzák. A rovarok, talán éppen ezért, ezek továbbvitelében játszanak kiemelkedő szerepet. A fentiek azt igazolják, hogy mindhárom kórokozóra figyelniünk kell, amit ezen adatokon túl a 17 000 országos SGS-toxinmérési adatai is alátámasztanak (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2022a). A minél magasabb ellenállóság a rovarokár következtében fellépő többletfertőzést is képes lehet semlegesíteni, ezért van a gazdanövény ellenállóságának kiemelkedő szerepe a védekezésben.

A védekezésnek több módja ismert. Ha a betegség vagy toxintermelés háromszögét nézzük, akkor három oldalról lehet megközelíteni a problémát.

Az első a *betegség-ellenálló képesség*, amiről ugyan változatlanul keveset tudunk, de annyit már igen, hogy az érdemi nemesítési és minősítési munka elkezdődjön.

Egyelőre úgy látszik, hogy a nemesítés nem tud mit kezdeni a toxinokkal, pedig nem reménytelen a helyzet. A második a *kórokozó-populáció mérséklése*, ami szintén nem egyszerű feladat. A fungicides védelmet ide is sorolhatjuk, de ugyanilyen megokolással az a növénytermesztés része is, hiszen a talajművelés, a vízgazdálkodás, a víztakarékos termesztési gyakorlat erre is hatással van. Végül a *környezeti oldal szabályozása* a 3. beavatkozási lehetőség, ahol jobb talajműveléssel és egyéb eljárásokkal mérsékelni lehet a betegség fellépését. A talajminőség és termőképesség azonban továbbra is eltérő marad, még akkor is, ha ezek fejlesztésére is vannak elvi és gyakorlati lehetőségek.

A védekezés alapvető feladata a megelőzés, amely sokkal olcsóbb és hatékonyabb, ha a betegség-ellenállóságot is integráljuk a rendszerbe. Ez eddig még nem történt meg, legfeljebb kezdeményezések vannak. Így azután marad a sok száz milliárd forintos kár, aminek felét, kétharmadát meg lehetne takarítani. Nem gondolnám, hogy ennyire gazdagok lennénk. Inkább azt gondolom, hogy ezért nem leszünk gazdagok.

5.2. A betegség-ellenállóság toxikus gombákkal szemben

Annak ellenére, hogy majdnem minden a csőpenészekkel és toxinjaikkal foglalkozó dolgozat, tanulmány vagy szemleciikk említi a betegség-ellenállóságot mint lehetséges védekezést, és javasolja az ellenállóbb hibridek használatát, arról már nincs információ, hogy ezt hogyan lehet megtudni, továbbá arról sem, hogy honnan. Sokáig a csőpenészt elsősorban a termésre gyakorolt hatása miatt vizsgálták, ebben a *F. graminearum* vitte el a pálmát, mert súlyos termésvesztéséig követte a járványokat.

A toxinokra csak lassan derült fény, az *Aspergillus flavus* termelte aflatoxin B1-et egy 1961-ben Nagy Britanniában több tízezer pulyka elpusztulása után azonosították, és két év múlva a Magyar

Állatorvosok Lapja már foglalkozott a kérdéssel. A 60-as években fedezték fel a nagy amerikai *F. graminearum*-járványok után az ösztrogén hatású F-2 toxint, amit STOB és MTSAL. (1962) említettek először. Toxikológiai és kémiai azonosítását MIROCHA és MTSAL. (1979) végezték el, végleges neve zearalenon lett. A DON a 70-es években került reflektorfénybe, míg a fumonizinek csak a nyolcvanas években váltak ismertté. A részletek DESJARDINS (2006) könyvében szerepelnek. Magyarországon Varga János tett sokat a mikotoxinok és különösen az *Aspergillus*ok megismerése területén (VARGA és MTSAL., 2003). A 60-as évek végén és a 70-es években a *F. graminearum* csőpenész egy évtizedig csaknem minden évben gondot okozott, ezért is kezdtünk el 1973-tól vele dolgozni. Toxinok nélkül a két másik gomba sem lenne a célkeresztben, mert a termésvesztésre gyakorolt hatásuk csekély, az *Aspergillus*nál például normál esetben 0,1-0,2% a látható fertőzöttség, az 1% már ritka. A *F. verticillioides* 2-3%-nál súlyosabb fertőzést ritkán okoz. Mivel a beltenyészett vonalak általában érzékenyebbek, itt a 70-es években 50-60% átlagos csőpenész-fertőzöttség is előfordult, volt, hogy alig volt tünetmentes cső a vetőmag-előállító táblán. Mivel a *F. verticillioides* gombafertőzés a csírárt ritkán pusztítja el, ezért vetőmagot még lehetett belőle készíteni. A *F. graminearum*nál viszont akár 40-60%-os csőfelület-fertőződés is előállhat természetes forrásból, és ezek már nagyon ritkán csíráznak ki.

A toxinok megjelenése feje tetejére állította a rezisztencianemesítést. Olyan kórokozókkal kellett valamit tenni, amelyek a *F. graminearum* kivételével a termés szempontjából nem voltak jelentősek, kinek tűnik fel egy fél százalékos vagy annál kisebb fertőzöttség. Hogyan lehet viszonylag gyenge fertőzőképességű gombafajokból megbízható eredményeket kapni, amelyek még toxin szempontból is relevánsak. Ezen túl volt és van olyan nem kimondott hipotézis, hogy a szemmel látható fertőzöttség és a toxintartalom összefügg, mégpedig olyan szorosan, hogy elegendő a tünetekre szelektálni, és így automatikusan a toxinszennyezettség is elfogadható lesz. Természetesen vannak ilyen eredmények, például egy hasadó anyagban, térképezési populációban szorosabb kapcsolatok várhatóak (LANUBILE, 2014), mint amit a genetikailag igen heterogén (különböző eredetű) hibrideknél kaptunk (MESTERHÁZY és MTSAL., 2020; 2022c; 2022d; 2024). Ma már világos, hogy ez a mértékű általánosítás nem valós, hanem félrevezető. Amikor az első dolgozatokat elküldtük a szerkesztőségeknek, a kérdés az volt, hogy miért nem beltenyészett vonalakkal dolgozunk. Azt válaszoltuk, hogy alapkutatási szempontból ugyan ez indokolt lehet, mi viszont nem a beltenyészett vonalak, hanem a hibridek toxinkockázatát kívánjuk felmérni. A feldolgozott árunövény a hibrid, és annak toxintartalma határozza meg felhasználhatóságát, ezt pedig a beltenyészett vonalak adataiból *per se* nem lehet kiolvasni. Van ugyanis a termésre és az ellenállóságra is kombinálódó képesség, amely lehet specifikus vagy általános, ezen túl nem függenek feltétlenül össze, de egyezések lehetnek. Az érvelést elfogadták, és a dolgozatok sorra megjelentek. Természetes volt, hogy a nemesítési értéket is kellene vizsgálni. Egy normál nemesítő cégnél 4-500 beltenyészett vonal biztosan van. A problémára a nemesítésnél még visszatérünk.

A módszertani kérdések már itt is jelentkeztek. Minthogy a búzánál ezek jelentőségét már a 70-es években felismertük (MESTERHÁZY, 1977) ezt a kukoricánál is megvizsgáltuk, egyelőre csak rezisztencia szintjén, mert a toxinvizsgálat a nemesítésben sehol sem volt még bevezetve, hiszen többségük nem is volt ismert.

Az irodalom nagyszámú inokulációs módszerről számol be. Nagyon sokan ma is ragaszkodnak a természetes fertőzöttséghez. Az is kiderült, hogy a természetes fertőződés nem igazán objektív, más oldalról viszont igen fontos, mert a járványtani tényezők hatása elég összetett ahhoz, hogy még ugyanazon táblán belül is nagyon eltérő toxinszintek alakuljanak ki. A táblán belüli eltéréseknek ökológiai okai vannak, hiszen a hibrid ugyanaz. A másik oldalról ezek okait is ismerni kell, hiszen az összes toxinlimit a természetes fertőződés következményeit méri, aminek elsőrendű

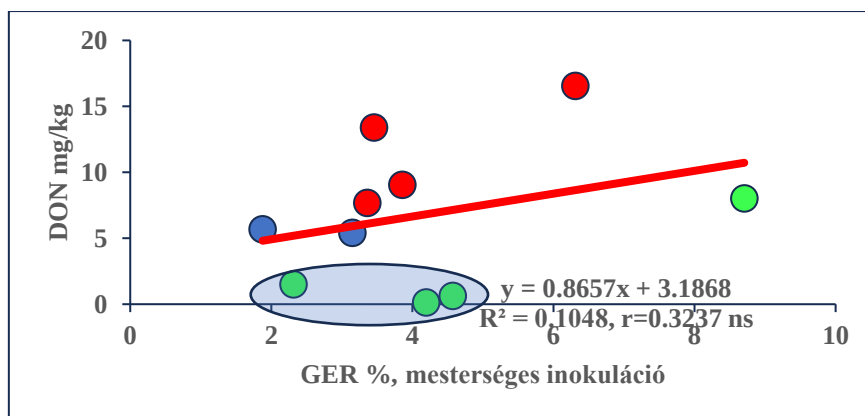
gazdasági jelentősége van, és egyben visszajelzés a nemesítő cégek felé is. Szerintünk erről kötelező lenne a felhasználó gazdaságokat is tájékoztatni, és olyan nemesítési minősítési rendszert kidolgozni, amely kizárólag alacsony, vagy legfeljebb közepes kockázatú hibridet enged a köztermesztésbe, és megfelel ezeknek az igényeknek. Ezeknek jelen pillanatban vagy nem tudnak, vagy nem akarnak megfelelni. Az biztosan nem véletlen, hogy akármelyik kukorica-fajtaismertetőt lapozzuk végig, mindenütt a termőképesség van az első helyen. Néhány hibridnél ugyan emlegetnek csőpenész vagy *Fusarium*-ellenállóságot (tünetek alapján), de toxinadatokat eddig még nem láttam. Annak ellenére, hogy MUNKVOLD (2003) már tényként számol be a három fontos gombafajjal szembeni ellenállóságról, de az ezek közötti kapcsolatok tisztázatlanok maradtak. Ami ennél sokkal fontosabb, hogy ilyen adatokat egy dél-afrikai fajtaismertető kivételével senki sem közöl. Toxinadatokat még kevésbé. Egy e-mailben 2025 elején azt kérdeztem MUNKVOLD úrtól, hogy mi a véleménye a fajtaminősítés bevezetéséről toxikus gombákkal szemben az USA-ban? Válasz: ilyen igény még nem merült fel. LOGRIECO ÉS MTSAL. (2021) összegezték az eddigi eredményeket, a termés mindenáron való növelése feladta az alkalmazkodóképességet, ez pedig a nemzeti átlagtermések növelésének is alapvetően gátat szabott, így a legfontosabb rezisztenciakutatási eredmények máig nem váltak nemesítői közkinccsé. Amikor egyetemre jártam, Láng professzor azt mondta, hogy a termést három tényező határozza meg. Nagyjából egyharmad a genetika, egyharmad a természeti környezet és egyharmad az agronómia, amiben a talajműveléstől a növényvédelmen és az aratáson át a raktározásig minden benne van. Ezen belül az alkalmazkodóképességnek kiemelt szerepe van, enélkül nincs eredményes növénytermesztés. Most a fordulóponton vagyunk, ahogy Deák Ferenc mondta, újra kell gombolni a mellényt, azaz csak a genetikai termőképesség nem old meg semmit, sőt növeli a bajt, hiszen az alkalmazkodóképesség háttérbe szorult. Ezt a hibridvizsgálati eredmények is mutatják. A kutatásnak is évtizedekbe került, hogy a gyakorlatban is érzékelhető új eljárásokat tudjon javasolni. A változó környezetben a visszamaradt technológia és a holisztikus gondolkodás hiánya csődközeli helyzetet okozott. Itt érződik a kutatás és oktatás sok évtizede tartó leépülése, sok témában már ma sincs nemzetközi rangú szakemberünk és sok magyar nyelvű szakcikkből jelentős tömegű helytelen információ jelenik meg, ami csak tovább rontja a helyzetet. 2024-ben publikáltuk azt a dolgozatot, amely a korábbi részeredményeket összegezve, de most már a teljes minősítési rendszert a toxikus gombákkal szemben új alapokra helyezte (MESTERHÁZY ÉS MTSAL., 2024a).

Lényegében két fő inokulációs módszer létezik, amelyeket egy szemlecikkben összegeztük (MESTERHÁZY ÉS MTSAL., 2012). Minthogy a *Fusarium* és az *Aspergillus* fajok is virágfertőzők (bár más utak is vannak), ezért standard a bibe fertőzése lett, amit vagy a konidiumsuszpenzióként permeteztek a bibékre, és polietilén zacskóval biztosították néhány napig a páratartalmat, vagy a bibecsatornába injektált szuszpenzióval végeztek. Sebzéssel ez is jár, viszont adagolása pontatlan, a 2-5 ml szuszpenzió jelentős része a földre folyt a 40 éve végzett kísérletekben. Másrészt a cső felületén a sorok közé is bejuthat, vagyis az inokulált csöveken eleve eltérő fertőzöttségű felületek alakulhatnak ki. Ez általában 6 nappal az 50%-os nővirágzás után történt. Mi a bibék permetezésével nem értünk el eredményt, így ezzel nem foglalkoztunk tovább, de a bibecsatornás módszert 40 hibriden négy évig vizsgáltuk fogvájós módszerrel, amit az irodalomban javasolt 11-12 nappal az 50%-os nővirágzás után végeztünk (MESTERHÁZY ÉS MTSAL., 2020c). Ez az eljárás a szemrezisztenciát mutatja (kernel resistance), a kezdeti vizsgálatok leginkább Kanadában történtek (RIED ÉS MTSAL., 1966). Nem egy cikk számolt be erős fertőzésről nedvesebb körülmények között, nálunk viszont a négyéves átlagok alig tértek el a természetes fertőzöttség 3-4%-os értékétől. A csőközépi inokuláció ennél 3-4-szer nagyobb fertőzési átlagokat mutatott, a toxintartalomban 3-10-szeres különbség volt a fogvájós inokulációnál, vagyis ez sokkal jobban differenciálta a hibrideket, mint a bibecsatornás módszer (MESTERHÁZY ÉS MTSAL., 2020c). A csőközépi inokulációt szuszpenzióval is

lehet végezni, itt annyi a különbség, hogy az előre ütött lyukba 20-50 mikroliter szuszpenziót adagolnak beállított injektorral, de az elfolyás, még akkor is, ha sokkal kisebb mértékben, mint a több milliliter alkalmazásánál, de felléphet. Ez volt a másik alapvető ok, hogy mindegyik kórokozónál a fogvájós inokuláció mellett döntöttünk. Ez megteremtette a fertőzések összehasonlíthatóságának feltételeit is. A módszer alkalmazásának hátránya az, hogy a fogvájók fertőzőképességének közvetlen ellenőrzése nem megoldott, ezért minden évben előzetes kísérletre van szükség a régi és új izolátumok és toxintermelésük ellenőrzésére. Így is előfordul sikertelen fertőzés, és ilyen egyszerű okból is kell a több izolátum.

A nemesítők ellenőrzése érthető volt, mivel a fogvájók csőbe juttatása egy 1,5 mm vastag 15 mm hosszú árral történt, és attól tartottak, hogy a sebzés okán a gomba kivétel nélkül mindent visz. A kiváló ellenállóságú hibridek vagy vonalak a szűrés helyén sem fertőződtek meg, vagy csak 1-2 szem fertőződött. A fogékonyaknál viszont a fertőzés gyorsan elterjedt a csőfelületen minden további sérülés nélkül. Ennek a minimális sérülésnek tehát nincs olyan hatása, amely az alkalmazást akadályozná. A természetes fertőződés ellenőrzése természetesen fontos, emellett jelentős számú minta multitoxinos ellenőrzése is szükséges ahhoz, hogy megfelelő visszacsatolás legyen a nemesítő és a gazda felé. Ezt a munkát el kell végezni, ami nem olcsó. *Ez a költség azonban még mindig csak sokadrésze annak a kárnak, amit például a 200 milliárdosra becsült aflatoxin-szennyezettség okozott 2024-ben.*

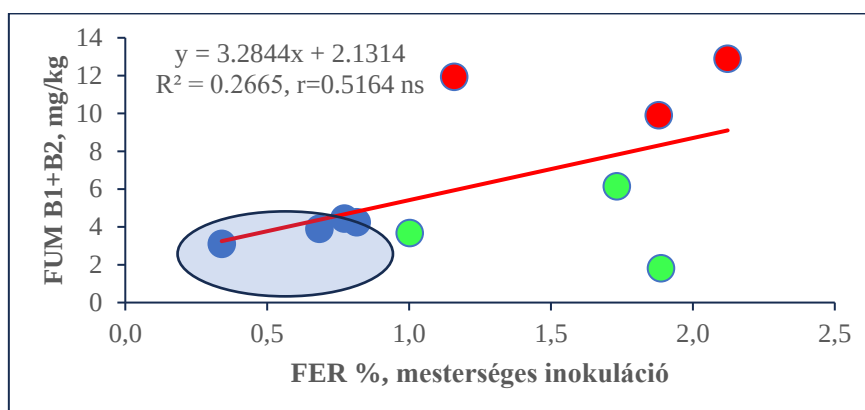
Az izolátumok hatását mind üvegházban, mind a szabadföldön vizsgáltuk (MESTERHÁZY, 1982) és mindkét esetben igen jelentős eltérések voltak. Például az SC 2285HL és a PiMSC 3709 hibrid a 12770-es *F. graminearum*-izolátummal szemben 26 és 27%-os csőpenész-fertőzöttséget mutatott, addig ugyanezek a 12283-as izolátummal 1,13 és 12,37% csőpenész-fertőzöttséget adtak. A PiMSC 3933 hibrid két adata ugyanezen izolátumokkal szemben 28,58 és 7,64% volt. Hasonló eredményeket mutattak az üvegházi eredmények is. Azon természetesen lehet gondolkodni, hogy melyik a jó eredmény. Szerintem mindegyik. Biztonsággal állíthatjuk, hogy sem a *Fusarium* fajok, sem az *A. flavus* nem rendelkeznek specifikus rasszokkal, a növényekben pedig specifikus rezisztenciagéneket a rozsdák mintájára eddig még nem találtak, közvetve ez is a rasszok hiányára utal. Ez tehát ma nem magyarázat. A hibridek rezisztenciavizsgálatát 2006 és 2020 között két izolátummal végeztük fajonként, egy sikeres előkísérlet (2020) után 2021-től már minden kísérletet három gombafajjal szemben végeztük 3-3 izolátummal. Az izolátumok közötti eltérések egyik oka lehet az eltérő agresszivitás, amit a kísérleti adatok egyértelműen igazolnak, az eltérő FAO-számok (korai-kései hibridek) között lehetnek eltérések, de van akár 5-10 nap különbség is az inokulációban, ami eltérő környezeti feltételeket teremthet. Ennek ellenére a FAO-számok és a fertőzöttségek csak a DON esetében mutattak időnként összefüggést, ami izolátumonként is eltérő lehetett. Ugyanez mutatkozott meg a toxinkapcsolatokban is, gyakori volt, hogy a toxintartalom messze elmaradt vagy megnövekedett a várt fertőzési értéktől, amely a lineáris vonal eredeti adatpontjához képest mutatott távolság szignifikanciáját mutatja. Ha az érték magasabb a vártnál, akkor toxintúlermelésről beszélünk, ha viszont lényegesen alacsonyabb, toxinrezisztenciáról. Ezt mutatjuk be a 2022-ben publikált adatok alapján (MESTERHÁZY, 2022b) a 13–15. ábrákon.



Piros: toxin-túltermelés, zöld: toxin-alultermelés, kék: a vonaltól nem tér el szignifikánsan, kék kiemelés: továbbvitelre javasolt

13. ábra. Regresszió a *F. graminearum* csőpenész- és DON-termelés között

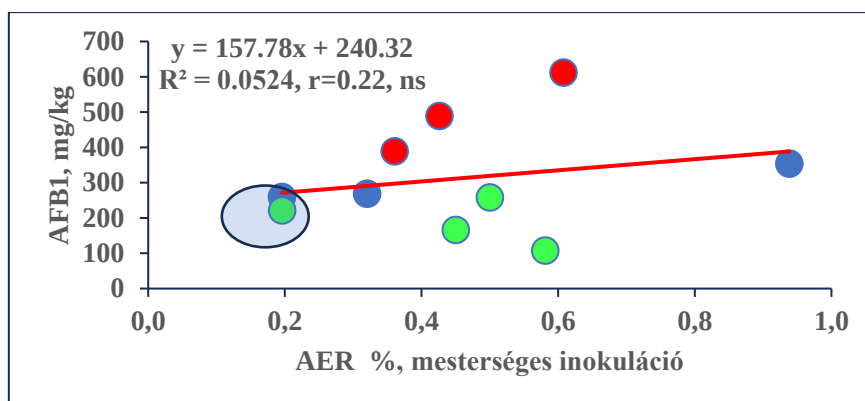
(Forrás: Mesterházy, 2022b)



Piros: toxin-túltermelés, zöld: toxin-alultermelés, kék: a vonaltól nem tér el szignifikánsan, kék kiemelés: továbbvitelre javasolt

14. ábra. Regresszió a *F. graminearum* csőpenész- és a fumonizin B1+B2-termelés között

(Forrás: MESTERHÁZY, 2022b)



Piros: toxin-túltermelés, zöld: toxin-alultermelés, kék: a vonaltól nem tér el szignifikánsan, kék kiemelés: továbbvitelre javasolt

15. ábra. Regresszió a *F. graminearum* csőpenész- és az AFB1-termelés között

(Forrás: MESTERHÁZY, 2022b)

Legalább ilyen fontos volt, hogy lássuk a tünetek és a toxintermelés kapcsolatát egy új megközelítésben (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2022). Kiszámoltuk az 1% fertőzöttségre jutó toxintartalmat a három izolátum és két év átlagában (5. táblázat). A rangsort a DON szerint adjuk meg. Az első igen szembetűnő eredmény az, hogy a legkisebb és legnagyobb arány között a három toxinnál 127-szeres (DON), tízszeres (fumonizin B1+B2) és kétszázszoros (AFB1) különbség van. Ez azt igazolja, hogy az egyes hibridek ellenállósága vagy fogékonysága különböző toxinokkal szemben nem feltétlenül fertőzöttségarányos. Vagyis a látható tünetekből a toxinmennyiséget nem lehet előre jelezni. Ezt a nem szignifikáns korrelációk is alátámasztják. Itt a Fornad és Korimbos kiemelkedően magas AFB1-értékei okozták a szignifikancia hiányát. Az is látszik, hogy a három gombánál az arányok a gyenge fertőzőképességű fajoknál sokkal magasabbak az értékek, az intenzívebb toxintermelés miatt. A P9978 esetében viszont a DON és FUM B1+B2 között százszoros volt az eltérés, az Armagnacnál viszont csak két és félszeres eltérés van. Szignifikáns összefüggés csak a DON és fumonizinek között van, az aflatoxin esetében viszont egyik esetben sincs szignifikáns korreláció. Ezek az eredmények nem véletlenek, biztosan van genetikai szabályozás is, a jobb megértés a jövő feladata. Ugyanezt az eredményt kaptuk korábban (SZABÓ ÉS MTSAL, 2018; MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2020; 2022d; 2024a) is, vagyis az összefüggésrendszer alapján hatékony szelekció nincs. Ettől függetlenül az adatok már használhatók a nemesítésben és fajtaminősítésben is. A termőképességről sem tudjuk, mi szabályozza pontosan, de mérni tudjuk.

5. táblázat. Kukoricahibridek csőpenész-fertőzöttsége és toxintartalma
1% fertőzöttségre számolva, 2021–2022

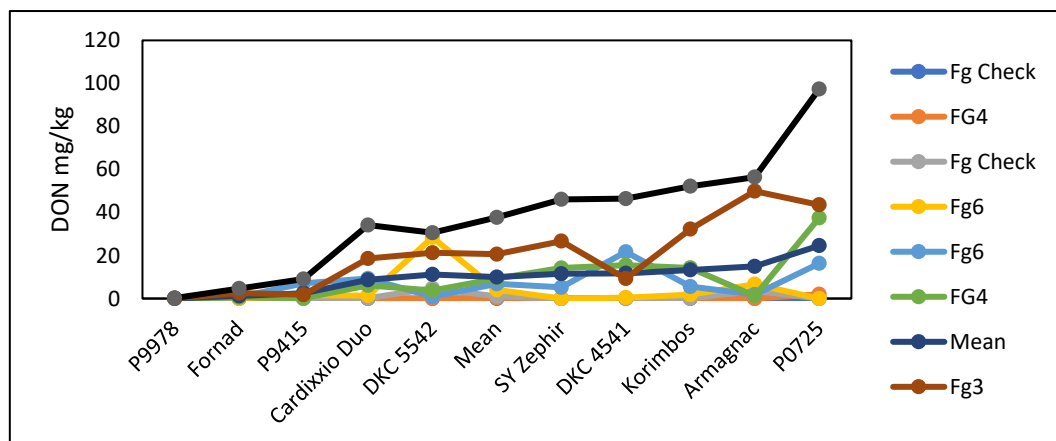
Hibrid	1% vizuális fertőzöttségre jutó toxintartalom			
	DON mg/kg	FUM B1+B2 mg/kg	AFB1 mg/kg	AFB1 µg/kg
P9978	0,03	3,55	1,45	1451
Fornad	0,14	3,66	55,00	55000
P9415	0,65	5,75	1,99	1994
DKC 4541	0,92	0,96	1,29	1294
DKC 5542	1,72	5,27	0,38	376
SY Zephir	2,29	9,12	1,30	1299
Armagnac	2,35	6,07	5,72	5723
P 0725	2,62	5,20	4,25	4245
Cadixio Duo	3,02	5,69	3,23	3225
Korimbos	3,88	10,30	75,00	75000
Átlag	1,76	5,56	14,96	2451
Max/Min	129,3	10,6	199,5	199,5
Csőpenész átlag	4,18	1,24	0,46	

DON: dezoxinivalenol, FUM: fumonizin, AFB1: aflatoxin B1

Az aflatoxinnál további probléma is felmerül. Voltak hibridek, amelyek szabad szemmel látható tünetet nem mutattak, de 1558 és 2286 mg/kg toxint mértünk bennük. Honnan jöhet ez a határértéket másfél-két nagyságrenddel meghaladó aflatoxin-mennyiség? A vizuális tünetmentesség nem jelent egyúttal toxinmentességet, mert vannak szabad szemmel nem látható kezdeti fertőzések. A szemsorok között is lehet zöldes-poros szemfelületet látni, ami atipikus tünet. Ennél fontosabb, hogy a csutka felszínén a fertőzés továbbterjedhet, a csírarészt fertőzve, amit mindhárom kórokozónál igazoltak (MESTERHÁZY, 2024b). A *F. graminearum*-nál a 70-es években mi is láttunk ilyet vetőmagtermesztésből származó csőveken. Ennek okára már a 70-es években rájöttünk (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2000). Egy kukoricaszártó-korhadási kísérletben a fiziológiai érés alapján kellett a sokszerű elhalás adatait összehasonlítani. Ez 28% szemnedvesség-tartalomnál volt. Feltételezve a vízleadás linearitását, a 28. nap meghatározható volt, és az állományelhalási adatokból, ahol 4-6 felvételezés is rendelkezésre állt, elég jó pontossággal a napot is meg tudtuk határozni. Ehhez kellett két szemnedvesség-vizsgálati időpont nagyjából 10 napos különbséggel. A csutkát a szokásokkal szemben ugyancsak lemértük, majd a szemekkel együtt súlyállandóságig

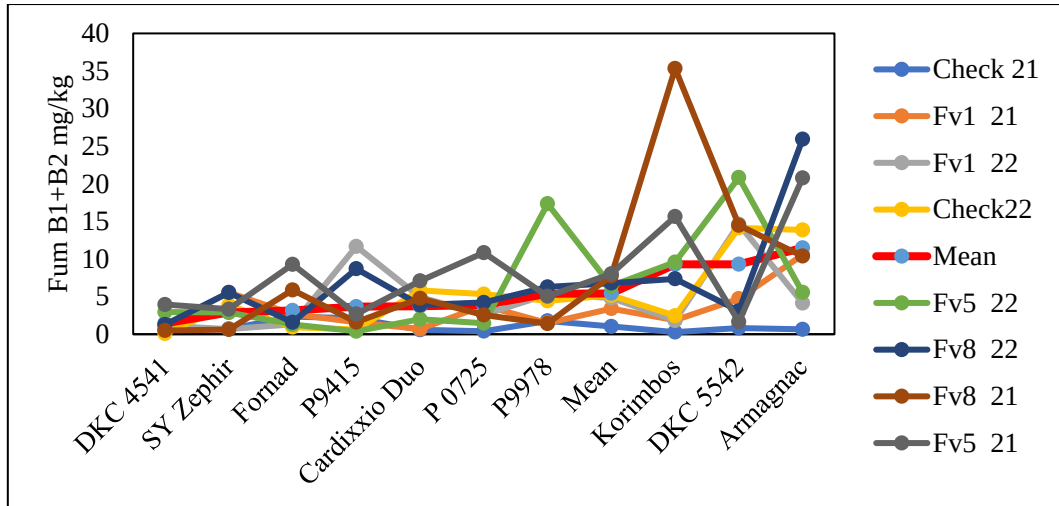
szárítottuk. Amikor ezeket a csutkaadatokkal összehasonlítottuk, kiderült, hogy az adott hibridnél akár 15-25% nedvességtartalom-eltérés is van a szem és a csutka között. CHRISTENSEN és KAUFMANN (1968) szerint 23% szemnedvesség alatt a gombák a szemeken már nem képesek lényegesen növekedni, a csutkán viszont akár 1-2 hétig is lehetséges a további terjedésük, ami a csírákat még meg tudta fertőzni anélkül, hogy ennek külsőleg bármilyen tünete lett volna. Ez mindhárom kórokozónál irodalmilag igazolt. Az aflatoxinnál fordított példa is van. Az általunk izolált 80 *A. flavus*-izolátum fele rizstáptalajon nem termelt aflatoxint, hasonló adatok máshonnan is rendelkezésre állnak (TÓTH ÉS MTSAL., nem publikált eredmények; MESTERHÁZY ÉS MTSAL., 2022a; MESTERHÁZY, 2024a). Ennek alapján választottunk *A. flavus*-izolátumokat a mesterséges fertőzési tesztekhez. Amikor kukoricán is felülvizsgáltuk az aflatoxin-termelőképeséget, akkor már csak nyolc maradt aflatoxin-termelő. Ha nem is ilyen mértékben, de ez a jelenség a fumonizintermelésnél is okozhat gondot.

Azt azonban látjuk, hogy az egyes izolátumok fertőzőképessége igen eltérő fajtasorrendet alakít ki, ahol kétéves kísérleti átlagokat mutatunk be (MESTERHÁZY ÉS MTSAL., 2022d; 2024a). Ezt mutatják a DON-adatok (16. ábra), de ugyanez a jelenség látható a csőpenész, a fumonizin (17. ábra) és az *Aspergillus*-, ill. aflatoxinadatokban is (18. ábra). Ez volt a kiinduló folyamata annak felismerésének, hogy a különböző helyzetekben mutatott stabilitás elemzése a tesztelési rendszer központi elemévé vált. Ezekből azonban más is látszik, mint ahogy azt a búzánál bemutattuk (10. ábra). A nyolc járványhelyzet a DON esetében igen jelentős különbségeket mutatott. A hibridsorrendek nem egy esetben lényegesen eltértek egymástól. A legnagyobb varianciát a legfogékonyabb anyag mutatta, míg a legellenállóbb hibrid minden értéke nulla körül volt. A nyolc járványhelyzet átlaga már jól mutatja a hibrideltéréseket, itt a legelső három hibrid mutatja azt az ellenállóságot, amit a földeken is szívesen vizsgolnánk.



16. ábra. Kukoricahibridek DON-szennyezése 2021–2022-ben nyolc járványhelyzetben

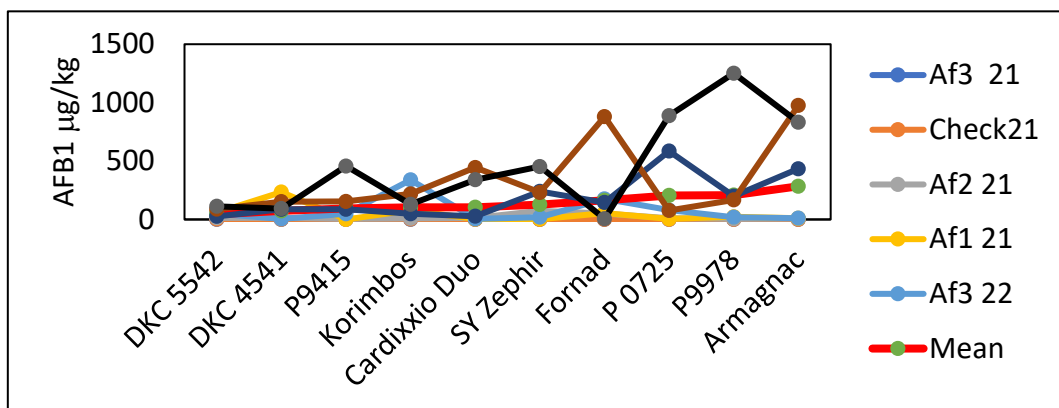
A fumonizin B1+B2-adatok hasonlóak (17. ábra), de itt még a legellenállóbbaknál is van olyan fumonizintartalom, ami malacokra és más fiatal állatokra veszélyes lehet. Ez 1 mg/kg körüli érték, míg a felnőtt állatoknál az ajánlati érték 5 mg/kg körül van.



17. ábra. Kukoricahibridek fumonizinszennyezése 2021–2022-ben nyolc járványhelyzetben

A hibridsorrendek itt is változékonyak, tehát bármelyik izolátum önmagában alkalmatlan genetikai következtetésekre. Ha az Fv8 2022-es értékét nézzük, az lényegesen eltér az előző évi lényegesen agresszívebb viselkedéstől. Itt ugyanis nem látunk nulla körüli értéket. Az átlag viszont itt is sokkal pontosabb adatot ad mind a rezisztenciasorrendre, mind pedig a rezisztencia mértékére, mint bármelyik járványhelyzet egyedül. Az is látszik, hogy a hibridek rezisztenciasorrendje is eltér, a DON esetében például a legjobb P9978 csak a középmezőnyben van, és nem egynek a pozíciója változott.

Az aflatoxin-lefutás is hasonló, három járványhelyzet egyáltalán nem mutatott jelentős aflatoxin-szennyezettséget (18. ábra), öt esetben viszont igen jelentős volt, az 1200 µg/kg értéket is meghaladta. Itt is a fogékonyabbak mutatnak nagyobb kilengéseket és nagyobb varianciát, míg az ellenállóbbak 100 µg/kg alatti értékeket mutatnak. Itt is az átlagadatok a döntőek. A hibridsorrendek itt is eltérnek, ez ugyanaz a jelenség, mint amit az elmúlt 15 évben láttunk.



18. ábra. Kukoricahibridek aflatoxin B1-szennyezettsége 2021–2022-ben nyolc járványhelyzetben

Érdekes a nagy fertőzőképességű izolátumokkal dolgozni, mert ezekkel lehet leginkább differenciálni a hibrideket. A több izolátum használata pedig ilyen esetben megalapozottabb eredményeket ad. Két dolog számít igazán, az adott hibridnél mutatott szóródás, variancia, ami a stabilitást mutatja. Például a P9978 minden izolátummal szemben igen alacsony értéket, alacsony varianciát és magas stabilitást mutatott (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2024a). A fogékony hibridek viszont a járvány erősségének függvényében bármilyen értéket felvehetnek, azaz magas variancia mellett

igen instabil teljesítményt adnak. Érdemes tehát bármely faj izolátumait fertőzőképességre előzetesen szelektálni, és nem egy izolátummal dolgozni, amelynek konidiumkoncentrációját ugyan valamilyen értékre ugyan beállítják, de ennek semmi köze sincs a fertőzőképességhez, és a toxintermeléshez sem. Ezért gyakoriak az alacsony értékek. Ezek az adatok is azt mutatják, hogy alacsony fertőzőtségi és toxinszinten a fajtakülönbségek sokszor rejtve maradnak. Az izolátumok toxintermelő képességét is meg kell nézni, mert sikertelen kísérlet lehet az ára. Érdemes továbbá nemcsak a mesterséges, hanem a természetes fertőződést és toxintartalmat is figyelembe venni, minthogy mindkettőre szükség van, ezért ezt is be kell vonni a kockázati elemzésbe. A határértékek a természetes toxinszennyezésre vonatkoznak.

Mi következik mindebből? Az bizonyos, hogy az egy izolátummal végzett kísérleteknél 2-3 éven keresztül néhány növénnyel esély sincs az ellenállóság mértékének és a rezisztenciasorrendnek akár hozzávetőleges meghatározására sem. Stabilitást pedig ne is reméljünk ezektől az adatoktól. Éppen ezért sokkal kevesebb a használható adat, mint amit első pillanatban feltételeznénk. Természetesen van néhány kivétel, pl. a Miedaner-csoport munkái (GAIKPA ÉS MTSAL, 2019; MIEDANER ÉS MTSAL, 2021), amelyek azt mutatják, hogy bár egy izolátumosok, de négy termőhelyen azért mégiscsak képződik jól használható adattömeg. Annyi bizonyos, hogy minden genetikával foglalkozó cikk számos QTL-t talált, többnyire kis hatásúakat, és az összes varianciának legfeljebb a töredékét tudták megmagyarázni. Továbbá nem tudjuk a QTL-ek funkcióit. Nagyon valószínű, hogy eltérő funkciók léteznek, mert másként a jelen eredmények nehezen értelmezhetőek. A búzával szemben kukoricában még nem tudunk ilyen specifikus QTL-ekről. Azok a feltételezések igen messze állnak a valóságtól, hogy hatékony QTL-eken alapuló szűrést és nemesítést végezzünk. Kiváló dolgozat sok van, ténylegesen használható viszont kevés. A kukorica még inkább szenved a módszertani gondoktól, sokkal nagyobb a vizsgálat területigénye, költsége, nem is beszélve a toxinanalízisek horribilis költségeiről. Ettől függetlenül egyszer majd valakinek el kellene végezni egy a mai tudásunk szerint optimálisan megtervezett kísérletet. Ha az 1 milliárd tonna körüli globális éves kukoricatermés értékét nézzük, ami 250 milliárd dollár körüli értéket képvisel, ez megérdemel néhány tized %-os ráfordítást, hogy az egészséges termés aránya akár 20-30%-kal is megnőjön, illetve ezt kedvezőtlen körülmények ellenére is biztosítani lehessen.

A kukoricában évtizedek óta alapvető a kombinálódó képesség vizsgálata. Mi is végeztünk egy ilyen kísérletet két éven keresztül két *F. graminearum*-izolátummal szemben két ismétlésben. Nemcsak a tüneteket, hanem a DON-rezisztencia kombinálódó képességét is néztük (MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2022e). Ami meglepő volt, hogy a 27 kombinációból nyolc hibridben lényeges fertőzős-növekedés mutatkozott, azaz negatív heterózist kaptunk. A 19 pozitív esetből (kisebb hibridfertőzőtség a szülők átlagánál) két kivétellel a rezisztencianövekedés szignifikáns volt, a négy legjobb 50-60% növekedést mutatott. A DON-tartalom viszont totálisan ellentmondott ennek, mert csak 10 mutatott pozitív heterózist (toxintartalom-csökkenést) a hibridekben, a többi esetben viszont az érzékenység növekedése sok esetben 100-200%-os értéket is elért. Ez egybevág az előbb ismertetett eredményekkel, miszerint a DON-szennyezettség nehezen jelezhető előre, és csak a tünetek alapján jelentős kockázatok is vannak. Ha a két adatsort összehasonlítjuk, két hibridben találtunk pozitív heterózist, míg ötben konzekvens negatív heterózis volt (nagyobb fogékonyság a szülők átlagánál), további ötnél viszont jól egyezett a GER % és a DON-tartalom. A többinél határozott irány nem volt. Itt a konkrét genetikai bizonyíték arra, amit már korábban előre jeleztünk, hogy a tünetek és a DON-termelés szabályozása genetikailag is eltérhet, és sokszor el is tér egymástól. Ez azt is jelenti, hogy a *per se* vonaladatok nem árulnak el túl sokat a hibrid várható rezisztenciájáról és toxintartalmáról, vagyis érdemes máshonnan megközelíteni a problémát. Azt, hogy e mögött ténylegesen mi húzódik meg, ma még nem tudjuk, a kapott eredményeket viszont már tudjuk használni.

A kérdés most az, hogy mit mutat az összkép a mesterséges és természetes fertőződés, valamint a toxintartalmak között. A 6. táblázat ezt mutatja be. Itt már a három izolátummal kapott átlagokat mutatjuk be a két évben. A csőfertőzöttségnél két esetben van átlag alatti érték az adott oszlopot figyelembe véve, de egy sincs a legalacsonyabb sötétzöld kategóriában. Azonban a Cadixio Duo sárga kiemelés mutat átlag feletti fumonizintartalommal, valamivel az átlag felett, de attól szignifikánsan nem különbözik. Előnye viszont, hogy ennek van a legkisebb aflatoxin-szenyezése a kontrollban, és átlag alatt maradt a mesterséges inokulációnál is. A színekből jól látszik, hogy az ellenállóság a különböző kórokozókkal szemben eltérő. Az összefüggések között alig volt szignifikáns, a *Fusarium*-kontroll fertőzöttsége szignifikánsan korrelált az Fv1-izolátummal, de a többivel nem. A maximum/minimum értékek hányadosa 3,7 és 110 között széles skálán változott. Ez azt bizonyítja, hogy megvan az a variabilitás, amiből ki lehet válogatni a legalkalmasabbakat. Az a tény, hogy 10 hibridből 2 bizonyult alacsony, legfeljebb közepes kockázatúnak, megfelel azoknak az arányoknak, amelyekről korábban már beszámoltunk (SZABÓ ÉS MTSAL, 2018; MESTERHÁZY ÉS MTSAL, 2020; 2022d; 2024; MESTERHÁZY, 2024). Szignifikáns kapcsolat volt például az Fv5 és Fv8 között. Ilyeneket a *F. graminearum* és *A. flavus* esetében nem láttunk. A DKC 4541 igen érzékeny a *F. graminearum*-fertőzésre, ehhez képest a DON-tartalma fele a volt a kevésbé fertőzött P0725-ös hibrid adatánál. A toxintartalom szempontjából viszont a másik két gombánál igen jó helyezést kapott. A kockázatelemzésnél jó, ha mind a három betegség vagy toxinadat egybevá. Ebből a szempontból érdekes, hogy a természetes úton fertőzött két legnagyobb fumonizinkockázatot mutató fajnál a mesterséges és természetes fertőzésnél kimutatott hasonlóság a toxintartalomban. A mesterséges inokuláció viszont 12 mg/kg FUM helyett csak 1,37 mg/kg értéket mutatott. Az ok ismeretlen, mindenesetre ez is rizikófaktort jelent. Mivel határértékeknél a toxinokat mérik, ezért számunkra is azok a fontosabbak. Fertőzési értékek nélkül viszont sokkal nehezebb az adatok értékelése. Ha a különbségek itt megbízhatóak, akkor a toxinadatok is azok lesznek, és az ellentétes válaszok is biztonsággal kimutathatóak. Toxinadatok nélkül viszont élelmiszer- és takarmány-biztonsági kockázatokat nem lehet felmérni.

6. táblázat. Kukoricahibrid csőpenészgombákkal szembeni ellenállósága és toxintartalma mesterséges és természetes fertőződéssel szemben, 2021–2022

Hibrid	Csőpenész % M,			Toxigén spp.		DON mg/kg		Fum B1+B2 mg/kg		AFB1 mg/kg	
	Fg*	Fv	Asp	F Mt.	Afl M	Fg M.	Fg T.	Fv M	Fv T	Afl M.	Af T.
Cadixio Duo	1,88	0,68	0,32	0,54	0,083	5,68	0,07	3,89	3,21	269	28
P9415	2,32	0,77	0,20	0,66	0,111	1,51	0,00	4,44	1,38	222	87
SY Zephir	3,36	0,34	0,20	0,33	0,200	7,68	0,00	3,10	2,28	260	240
Fornad	4,57	1,00	0,36	0,49	0,005	0,63	0,42	3,67	1,64	389	145
DKC 5542	3,15	1,88	0,58	0,83	0,286	5,41	2,38	9,90	7,48	108	29
Korimbos	3,46	1,16	0,50	2,52	0,005	13,40	0,07	11,94	1,37	258	52
P9978	4,20	1,73	0,43	1,39	0,337	0,13	0,06	6,14	3,10	489	199
Armagnac	3,86	2,12	0,61	1,43	0,107	9,05	1,75	12,89	7,26	612	434
P 0725	6,31	0,82	0,94	0,49	0,083	16,55	0,00	4,24	2,87	354	585
DKC 4541	8,71	1,89	0,45	0,91	0,128	8,02	0,00	1,81	0,35	166	87
Átlag	4,18	1,24	0,46	0,96	0,134	6,81	0,47	6,20	3,09	313	188
LSD 5%	2,53	0,86	0,43	1,06	0,247	0,24	0,08	0,13	0,38	28	30
Max/min	4,63	6,24	4,70	5,14	67,40	110,33	39,67	7,12	20,74	3,69	20,89

*Fg = *F. graminearum*; Fv = *F. verticillioides*; Afl = *A. flavus*, F = *Fusarium* spp; Asp = *Aspergillus* spp, AFB1 = aflatoxin B1; M = mesterséges fertőzés, T = természetes fertőzöttség, A **kövérrrel jelölt hibridek**: alacsony, legfeljebb közepes kockázat minden tulajdonságra, 1 kivétel lehet. Kockázati besorolás: **Alacsony**, **Alacsonytól közepesig**, **Közepestől nagyig**, **Nagy**

7. táblázat. Kukoricahibrid csőpenészgombákkal szembeni ellenállósága és toxintartalma mesterséges és természetes fertőződéssel szemben, 2019–2020

Hibrid	Csőpenész % M			Toxin tartalom M			Csőpenész T %		Természetes toxintart.			FAO- szám
	Fg*	Fv	Afl	DON mg/kg	FUM B1+B2 mg/kg	AFB1 mg/kg	F, T,	Asp, T	DON mg/kg	FUM B1+B2 mg/kg	AFB1 mg/kg	
Konfites	10,15	0,61	0,35	18,15	3,49	53	0,21	0,000	1,70	1,88	2	430
ES												
Harmonium	11,49	0,23	0,15	37,60	2,10	62	0,25	0,000	0,13	0,81	4	380
Sy Talisman	13,50	0,40	0,27	7,48	1,80	71	0,27	0,000	0,72	0,54	2	250
Korimbos	14,35	0,14	0,12	76,08	5,67	44	0,08	0,000	3,49	0,30	408	575
P0725	15,91	0,45	0,11	28,58	4,12	613	0,17	0,005	0,00	0,12	794	560
Koregraf	16,62	0,42	0,24	30,72	2,47	37	0,10	0,000	0,00	0,30	352	410
DKC 5830	17,08	0,52	0,44	47,02	3,25	245	0,17	0,000	2,18	5,63	0	560
ES Lagoon	19,76	0,32	0,24	38,87	3,11	896	0,19	0,005	0,00	2,23	20	460
Armagnac	19,79	0,23	0,11	25,27	0,87	98	0,13	0,005	2,33	1,58	9	490
Illango	19,94	0,53	0,36	46,75	2,62	1068	0,18	0,008	0,05	0,75	1143	530
P9718E	21,86	0,49	0,25	101,0	1,52	638	0,09	0,000	0,17	1,17	3	390
Kathedralis	22,10	0,67	0,58	13,38	3,76	361	0,21	0,000	0,27	1,73	0	490
DKC 4541	24,59	1,61	0,54	48,77	4,00	174	0,30	0,005	3,59	3,06	0	370
Valkűr	28,78	0,10	0,05	82,64	1,55	205	0,05	0,000	1,28	0,81	0	731
P9415	32,04	0,60	0,28	49,14	1,38	38	0,24	0,000	0,58	2,32	0	350
SY Zephir	33,92	0,37	0,19	28,38	1,75	160	0,16	0,005	0,63	2,36	4	390
Kleopatras	35,02	0,44	0,10	74,22	1,81	310	0,16	0,000	0,35	2,31	114	630
Sy Zoan	35,36	0,47	0,16	96,35	6,66	1258	0,18	0,008	0,00	1,65	0	560
Átlag	21,79	0,48	0,25	47,24	2,88	352	0,17	0,002	0,97	1,64	159	475
SZD 5%	8,60	0,05	0,15	54,9	3,69	ns	0,08					

*Fg = *F. graminearum*; Fv = *F. verticillioides*; Afl = *A. flavus*, F.= *Fusarium spp*; Asp= *Aspergillus spp*, AFB1 = aflatoxin B1, M = mesterséges fertőzés, T = természetes fertőzőttség, FAO sz. = FAO szám, korai-kései a **kővérral szedett hibridek**: alacsony, legfeljebb közepes kockázat minden tulajdonságra, 1 kivétel lehet. Kockázati besorolás: **Alacsony**, **Alacsonytól közepesig**, **Közepestől nagyig**, **Nagy**

Az természetes, hogy egy sor tényező még nem ismert, a kockázatot viszont ennek ellenére mérni lehet. Ez pontosan olyan, mint a termőképesség vizsgálata. Minden növény nemesítésénél sok termőhely és több év szükséges hozzá. Ennek alapján mérik a termőképességet, amelynek genetikája tekintetében ugyanolyan bizonytalan a tudás, mint ebben az esetben. A nemesítésnél is a stabil teljesítmény a fontos, nagy termés mellett. Ehhez viszont adatok kellenek, nem kettő vagy négy, hanem akár 30-40. Ha ezt a metodikát nézzük, évente van három izolátum egy fajból és egy termőhelyen, három ismétléssel. Két termőhelyen és két éven keresztül ebben az esetben összesen 54 adat van minden fajról, emellett 18 ismételést, amivel már a stabilitásvizsgálat elvégezhető. A három fajnál összesen 54 ismételést, áll rendelkezésre a mesterséges fertőzésekkel. Ha a két év nem hoz döntést, akkor az egy harmadik évet jelent, összesen 72 adattal. Ez egészül ki a kontrollok mindhárom toxinra mért adataival a hat (termőhelyi és év három ismételéssel), ami további 18 adatot jelent.

A genetikai oldal távolról sem világos. Klónozott gének ugyanis nincsenek. QTL-ek ugyan vannak, de a gyenge metodika révén a DNS-munka nem hatékony, mert igen nagy a háttérzaj. Ez a búzában háromszor kisebb LOD-eredményeket adott, mint amit a javított módszertannal kaptunk. Hasonló eredmény kukoricában is előfordulhat. Megbízhatatlan fenotípusos adatokból viszont nem lehet megbízható genetikát létrehozni. Ennek belátásához idő kell. *Nem annyira az a fontos, hogy tudjuk, milyen gének és milyen kombinációval és áttéteken keresztül hatnak, mert ennek még nincs itt az ideje. Aminek viszont itt van, az, hogy az élelmiszer-biztonsági stabilitási vizsgálatokkal szűrjük át a jelenleg teljes hibridszortimentet a köztermesztésben, a fajtaelismerésben, a nemesítő cégek pedig tegyék meg ugyanezt saját nemesítési programjaikban, így a kockázatos hibrideket selejtezni lehet, és még a klímaváltozás toxikus hatásait is kordában lehetne tartani. Minden nemesítő cégnél széles variabilitás van, a szegedi hibridszortimentben például a korábbi vizsgálatok alapján a jó vagy kiváló ellenállóságú hibridek aránya messze jobb volt, mint a világcégeknek, vagyis nem igaz, hogy nem lehet jó hibrideket kevés pénzből előállítani.* Egy adott cég hibridjeit végigelve anélkül, hogy egyetlen tenyészkertjüket láttuk volna, a hibridek alapján meg tudjuk mondani, hogy milyen minőségi munka folyik, mire figyelnek és mire nem. Számomra a termelő a fontos, az ő jövedelme, fejlődőképessége. A fajtaminősítés pedig állami feladat. 2024-ben az aszálykár 300 milliárdot vitt el, a maradékból pedig az aflatoxin-szennyezettség 200-at. Most ugyan már az aflatoxinnal szennyezett kukoricának is van piaca, de messze nem csúcsárakkal. Magyarország nemzetközileg is jelentős szerepet vihet ebben a munkában, mert a tudás még megvan hozzá. Ma ez a nemzetközi színvonal meghatározó metodikája, sehol a világon nem tesztelnek rezisztenciára egyszerre három toxintermelő gombával, még kevésbé toxintermelésre, továbbá figyelemmel a stabilitás követelményeire is. A szárazságtűrésben is hatalmas különbségek vannak. Csak ennek révén 2-3 tonna termés még megmaradhat hektáronként, az aszályérzékenyeknél viszont teljes a kiesés. Ez is fajtaminősítési probléma.

A magyar kukoricanevelés évtizedek óta válságban van, most akár már megszűnés is lehetséges. Pedig nemzetgazdasági szempontból a kár sok száz milliárd forint. Az ok egyszerű. Az éghajlatváltozás megköveteli a genetikai alkalmazkodóképesség fejlesztését, ami nemesítési feladat. Szeged klímája például erre kiválóan alkalmas. A mikotoxinok közül a fumonizinek és az aflatoxin száraz, illetve a forró melegben termelődnek nagyobb mennyiségben. Nyugat-Magyarország (Mosonmagyaróvár) viszont inkább a DON-termelő *F. graminearum*-nak kedvez. A megfelelő szűrővizsgálatok rendelkezésre állnak. Ezen túl nemesítési feladat az abiotikus stresszekkel szembeni ellenállóságra való szűrés a fajtavizsgálatoknál, de a nemesítésben is. Erre a szerb nemesítés megújulása mutat kiváló példát, ahol a nemesítést privatizálták, a kutatás viszont állami, egyetemi kézben maradt. Ma a szerb kukoricanevelők kulcsemberek nem egy nemzetközi cégben, de otthon is versenyképesek a hibridjeik.

Ma már azt is tudjuk, hogy mit és hogyan kellene tenni. Széleskörű alkalmazkodóképességgel, genetikával és klímabarát talajműveléssel, növényvédelemmel a probléma orvosolható lenne. Amikor 1973-ban hazajöttem az USA-ból, azt láttam, hogy nekünk szigorúan tilos azt csinálni, amit ők tesznek. Amit ők megcsinálnak 20 hektáron, arra jó esetben nekünk néhány ezer négyzetméterünk van, de ez a probléma megoldható. Nem véletlen, hogy a csőpenész-rezisztencia kutatásában az egyik nemzetközi kutatóközpont vagyunk. Ennek megszűnése sok száz milliárd forintos elmaradt hasznót, elszegényedő vidéket jelent. Közismert, hogy a növényeink alkalmazkodóképessége nem végtelen. Ezért fontos, hogy minden tájunkon folyjék olyan soktermőhelyes kísérlet, amely az adott régióra optimalizálni tudja a szükséges tulajdonságokat és táblaszinten, illetve azon belül is optimalizálni a termelési feltételeket. *Természetesen ez a termék minőségére is érvényes. Egy pályázat keretében 20 kukoricaibridet vizsgáltattunk meg a táplálóanyagok emészthetőségére, amelyben jelentős különbségek voltak. Ezek természetesen egyes gazdasági állapotoknál eltérhetnek. A nemesítők viszont t/ha-ban gondolkodnak, és ugyanez érvényes a fajtaminősítésre is. Ez is szuverenitási kérdés. Nem járható út, hogy a magyar kukoricatermő területen termesztett hibridek 75-85%-a élelmiszer-biztonsági szempontból nem megfelelő, és az sem mindegy, hogy egyéb minőségi paraméterekben milyen előnyei vagy hátrányai vannak.*

A 19. ábrán két kukoricaibrid ellenállóságát mutatjuk be ugyanazon izolátumokkal szemben. A bal oldali külföldi csúcsibrid, a nevét nem adjuk meg. Az ellenálló viszont Szegedről származik és igen jó ellenállósággal tűnik ki.



19. ábra. Egy nagyon fogékony és egy ellenálló ibrid ellenállósága *F. graminearum*, *F. verticilloides* és *A. flavus*szal szemben. A két izolátum közül a fertőzőképesebbet mutatjuk

5.3. A kórokozó-populáció mérséklése

A kórokozó-populáció elsősorban a talajból, illetve az ott lévő szervesanyag-maradványokból táplálkozik. Ezért hiba a tarlómaradványok elégetése, ahelyett, hogy ezek a talajlakó mikrobák tápanyagául szolgálnának és pótolnák a talaj szervesanyag-vesztését, amely mind a vízgazdálkodás, mind a tápanyag-utánpótlás legolcsóbb módja. Ezzel a jövő nemzedékek számára is biztosítjuk az élelmiszer-termelő bázis megmaradását, sőt az eddig elveszített humusztartalom pótlása is lehetővé válna. Nyilván nedvességre is szükség van, hogy a gomba, illetve a szaporító képletek megfelelő tömegben jelen legyenek. Ilyen közegben a szervesanyag-maradványok is gyorsan lebonthatók, amelyeken a toxintermelő és más gyökér- és szártőbetegségek kórokozói áttelelnék, de még a *Sclerotinia sclerotiorum* esetén is lehet hatékony védelmet alkalmazni, amely a napraforgó saját maga utáni vetését is kisebb kockázatúvá teszi. A vízmegtartó agrotechnika a hagyományossal szemben akár 2-3 héttel meghosszabbíthatja a tenyészidőt, ami egyrészt nagyobb termést ad, és ilyen állományokon az aflatoxin felhalmozódása is sokkal kisebb, amivel a forró száraz időjárás következményei is enyhíthetőek, megfelelő ellenállóságú hibridekkel pedig akár annak csökkentésére is jó esély lehet. A rezisztencianemesítés ezért is fontos, mert egyik oldalról kevesebb kórokozó képződik, a másikon meg a nagyobb ellenállóság a megmaradt kórokozó-populáció esélyeit is csökkenti.

Az eddigi fungicides kísérletek nem hoztak alkalmazható eredményeket, ma sehol a világon nincs hatékony technológia. 2005 és 2015 között foglalkoztunk kisparcellás és nagytáblás védekezési kísérletekkel csőpenészekkel szemben. Ezek növényvédőszer-gyártó cégek megrendelésére készültek, és az volt a kérés, hogy olyan fogékony hibridet keressünk, amelyen jól lehet demonstrálni a fungicidek hatását, mesterséges inokuláció és természetes fertőződéssel szemben, amit toxinvizsgálatokkal is kombináltunk. A kísérletek nem voltak sikeresek, ugyanazon okból, ahogy a búzánál sem. A túlzott fogékonyságot nem tudtuk fungiciddal kompenzálni, így ez a munka abbamaradt. Ez is az egyik ok, ami miatt a fogékony hibridek köztermesztésből való kizárására tettünk javaslatot. Olyan kísérletben, amikor ezt észrevettük, ellenállóbb genotípusokat is bevtünk, ahol már látszott valami hatás, de ennek kimérésére nem maradt sem idő, sem pénz.

Van azért néhány hasznosítható tanulság. Az egyik, hogy az állomány feletti légrássegítési technológia, az állományba belógó szórófejekkel 45 fokban körülbelül 30 cm-rel a csőszint felett a csőrégióra kijuttatott permetlé, illetve a csőszinttel párhuzamos síkban vízszintesen kétoldalra fújó permetezés toxineredményei között nem volt lényeges különbség. Ez egyúttal azt is jelentette, hogy a hagyományos nagyteljesítményű permetezőgépek használhatók lesznek, akár háromméteres állományban is, ilyenre is volt példa. Rezisztenciával viszont nem lehet toxinmentesítést garantálni, de határérték alatti toxintartalmat igen, és ezeket a hibrideket kell kísérletbe vonni. Bár a termésnövekedést nem bányuk, de ez csak akkor ér valamit, ha a toxintartalom mindhárom toxikus fajjal történő fertőzés esetén a határérték alatt van. Olyan megfigyelés viszont nem volt, hogy a nagy termés és a kiváló élelmiszer-biztonság kizárná egymást. Ezt a kiváló nemzetközi csúcshibridek jól mutatják. Minthogy a hibridkísérletek eredményeképpen már a szükséges 2-3 alacsony és egy magas kockázatú hibriddel a munkát el lehet kezdeni 2026 tavaszán, így ezek eredménye két, legfeljebb három év alatt már mutathatja az új technológia hatását. A regulátorhatás sincs kizárva, de ezt is igazolni kell, már amennyiben van. Például búzában tebukonazol hatóanyaggal (250 g/l/ha) egytonnás termésnövekedést kaptunk úgy, hogy a védett és nem védett 1 ha-os parcellaismétlésekben a levélzet fertőzöttségben szignifikáns különbség a tenyészidőszak során nem volt, az egy hektáros parcellák meg elég nagy biztonságot adtak. A toxintartalom ellenőrzését viszont multitoxinmódszerrel kell tesztelni.

5.4. A környezeti oldal szabályozása

A termelési rendszer központja mégiscsak a hibrid. Annak tulajdonságai határozzák meg, hogy a termesztés során milyen eljárásokat kell alkalmazni vagy éppen elhagyni. Emiatt egyik eszköz sem fejt ki ugyanazt a hatást a különböző hibrideknél. Úgy általában kukorica nem létezik. Mindenki egy adott hibridet vagy többet termel. A mai precíziós eljárásokkal ez megoldható. A genetikát azonban ezek sem helyettesítik, amely egyébként ezeknek a beavatkozásoknak a hatását igen jelentős részben meghatározza. Az öntözés, annak módja, továbbá az alagcsövezés igen hatékony eszközök. Kétségtelen, hogy ez beruházásigényes technológia, de igen hamar megtérül.

5.5. Következtetések

Az eredmények alapján a kukoricában is megvan a lehetőség az élelmiszer-, és takarmány-biztonság lényeges növelésére, ennek tudományos és módszertani alapjai készen vannak. Így a munka elkezdhető, illetve folytatható. A három fő toxintermelő gombával szembeni ellenállósági és toxinmetodika már igen lényeges előrelépést jelent, és először ezt kell végigvinni. Emellett meg kell nézni, hogy az itt nem szereplő kórokozók közül melyiket kell majd a későbbi vizsgálatokba bevinni. Fontos alap kutatás a rezisztencia nemesítéshez és a toxingenetika számára. Minden jel arra mutat, hogy a multitoxin irányába kell elmozdulni. A növényvédelemben is sok a megoldandó feladat, annak ellenére, hogy sokkal kevesebb a levélbetegség ma, mint fél évszázada volt. A szár-törés 50 éve még az egyik legkomolyabb probléma volt, ma viszont ez már ritkán okoz komoly gondot. A genetikai és nemesítési kutatásokat is folytatni kell, a beltenyésztett vonalak értékelése az utódértékelésen keresztül sokkal olcsóbb.

6. Záró megjegyzések

A magyar mezőgazdaság az ország talán legfontosabb szuverenitási forrása. A termelési láncok viszonylag rövidek, jelentős részben magyar cégekkel megoldhatók. Minél jobban végezzük ezt a munkát, annál nagyobb biztonságban fogja érezni magát a termelő. Rendbe kell tenni az agronómiát is, és az egész üzemet látni kell, a vetésszerkezet lazítása igen fontos, ahogy a kiváló mikrobiológiai talajműködés is. Ezt a rendszert egy szaktanácsadó szolgálatnak kellene működtetnie, de a gazdák továbbképzése is hangsúlyos.

Kiderült, hogy a termelési láncban nagyon sok helyen vannak sok száz milliárdos kárt okozó problémák, amelyek megoldása nélkül az élelmiszer-biztonsági javulás sem oldja meg a termelés gondjait. Ebben a talajművelés, a vízgazdálkodás és egyéb alkalmazkodóképességi hiátusok egyaránt megoldandó problémát jelentenek. Az aratási logisztika, a bejövő termény gyorsmódszerekkel való szűrése és a különböző toxinszennyezettű tételek elválasztása életbevágó. Ugyanez érvényes a tárolásra is. *Ezért jutottunk el a teljes termelési lánc átalakításának igényétől a mezőgazdasági reformig.*

50 évvel ezelőtt egy ismeretlen, de igen fontos gabonabetegség-csoportról, a toxintermelő gombák által előidézett fertőzésekről, alig tudtunk valamit. Mára a nemzetközi irodalom egyik legfajszínűsőbb csoportját adja, a gabonaféléknél pedig kiemelt jelentőségűvé vált. A legfontosabb eredményeket a következőben összegzem. Minthogy a világon megtermelt szemestermény (búza, kukorica, rizs, szója) globálisan 25%-a toxinszennyezett, ami 550-600 millió tonna szennyezett tételt jelent, mutatja a megoldandó feladat mértékét. Minthogy e betegségek kalászosokban már aratás előtt is súlyos termés kiesést okoznak, és ehhez még 80-100 millió tonna plusz veszteség is hozzájöhethet.

1. Nemzetközi viszonylatban olyan vizsgálati módszereket dolgoztunk ki és igazoltuk értéküket, amelyekkel sokkal pontosabb rezisztenciameghatározás vált lehetővé azáltal, hogy az adatok

megbízhatóságát stabilitásvizsgálatokkal tudjuk hitelesíteni, így a kutatás sokkal pontosabb adatokkal dolgozhat, mint eddig, ami lényegesen növeli a tudományos eredmények értékét.

2. A toxintermelés és a rezisztencia gyakran külön szabályozás alá esik, a két tulajdonság járványtani háttere gyakran eltér, sokszor fajtánként, hibridenként is változik, ezért az élelmiszer-biztonsági kockázatot megbízható és széleskörű betegség tüneti és toxinadatbázis nélkül nem lehet becsülni.

3. A fajta és hibridvizsgálatok sokszoros rezisztenciakülönbséget mutatnak, de a fajták túlnyomó része a fogékony, nagyon fogékony kategóriába tartozik. A vizsgálatok során mindenhol találtak tájfajtákban, rokon fajokban, és ami talán a legfontosabb, elismert fajtákban jó ellenállóságot. A toxinadatok szerint (búza: GK Bakony, GK Börzsöny, GK Pilis, GK Bagó, GK Csillag, tritikálé: GK Szemes, GK Maros; kukorica: SzeTC465, Sze 521, Sarolta, Sze 386 mindhárom toxikus fajjal szemben), preventív védelemmel igen nagy valószínűséggel ezek határérték alatti toxintartalmat fognak mutatni. Minthogy egyik gabonánál sem tudjuk a fogékony és nagyon fogékony fajták hatékony vegyszeres védelmet járványos évben garantálni, ezért van szükség a fajtaminősítés reformjára. Ez az élelmiszer-biztonság szempontjából nagyjából 50%-os javulást eredményezhet, amelynek költsége a tárgyévben 50-70-szeresen visszatérül, vagyis igen gazdaságos beruházás.

4. Búzánál a különböző *Fusarium* fajokkal szembeni ellenállóság kapcsoltan látszik, de a toxinokról nincs adat. A kukoricánál jellemző a külön genetikai háttér, de a hibridek 10-20%-a mindhárom gombával és toxinjaikkal szemben is az alacsony, legfeljebb közepes kockázatú kategóriába tartozik.

5. Előállítottunk igen ellenálló őszibúza-törzseket, amelyek toxintartalma a fent említett közepesen fogékony és mérsékelten ellenálló fajták fertőzőittségének tizedét éri el, toxintartalomban és tünetekben is.

6. Ha valamely ország gyarmatként viselkedik, vagy arra kényszerül, az is fog maradni.

Mivel ez a tanulmány a mikotoxinokról szól, csak említjük, hogy a 25% toxinkáron túl további kb. 40% veszteséget jelentenek az egyéb biotikus és abiotikus stresszek, aratáskor a toxinos és tiszta tételek keverésével, a nagy veszteséget okozó raktározással és a sokszor kőkorszaki színvonalú napi gazdálkodási gyakorlattal. A betakarított termés igen jelentős része nem megfelelő minőségű, ezért jó árat még az alacsony toxintartalmú termésért sem lehet kapni. Tömegáruval ma már nem lehetünk versenyképesek a világpiacon, mert ezt az ukránok és oroszok nálunk olcsóbban elő tudják állítani. Ha pedig kell, azokon a földeken minőséget is lehet termelni. Állami támogatással a jelenlegi jövedelemviszonyok már nem fenntarthatóak. *Az erős hazai nemesítés szuverenitási kérdés is, ezért kell a fajtaminősítést minden tekintetben fejleszteni, annak érdekében, hogy valóban csak a legjobbakat engedjük ki a földekre, ami mindannyiunk elemi érdeke.* Termés, minőség és élelmiszer-biztonság. *Ez kell legyen a következő évtizedek munkájának a logója.* A mezőgazdaság kutatás- és innovációigényes ágazat, emiatt így is kellene kezelni. Az egészet egy rendszerben, hiszen az összes költséget az árbevételből kell fedezni. Ez egyúttal a támogatási rendszer átalakítását is jelenti. Nem elvenni kell, hanem a felhasználás hatékonyságát kell növelni.

Köszönetnyilvánítás

Az elmúlt évtizedek kutatómunkáját nagyszámú hazai és külföldi pályázat és kutatási megbízás támogatta. A megjelent dolgozatokban ezek forrása részletesen látható. A Bonafarm csoportnak külön is köszönetet kell mondanunk, amely az utolsó 14 évben a kukorica toxikus gombákkal szembeni hibridvizsgálatait támogatta úgy, hogy a toxinvizsgálatok költségét magára vállalta. Ez tette lehetővé, hogy az új metodikát tudjuk kidolgozni azon túl, hogy az adatokat saját kukoricatermesztési rendszerében is hasznosította. Nem véletlen, hogy a cég munkatársai a tanulmányok szerzőinek sorában is helyet foglalnak.

Irodalom

- AGRIOS, G. N. (1997). Plant Pathology. San Diego, CA: USA, Academic Press
- BAI, G.-H., & SHAREN, G. (1996). Variation in *Fusarium graminearum* and cultivar resistance in wheat scab. *Plant Dis.*, 80, 975–979. <https://doi.org/10.1094/PD-80-0975>
- BARTÓK, T., TOLGYESI, L., SZEKERES, A., VARGA, M., BARTHA, R., SZÉCSI, Á., BARTÓK, M., & MESTERHÁZY, Á. (2010). Detection and characterization of twenty-eight isomers of fumonisin B1 (FB1) mycotoxin in a solid rice culture infected with *Fusarium verticillioides* by reserved phase high-performance liquid chromatography/electro spray ionization time-of-flight and ion trap mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 24(1), 35–42. <https://doi.org/10.1002/rcm.4353>
- BARTOK, T., SZÉCSI, A., JUHASZ, K., BARTOK, M., & MESTERHÁZY, A. (2013). ESI-MS and MS/MS identification of the first ceramide analogues of fumonisin B-1 mycotoxin from a *Fusarium verticillioides* culture following RP-HPLC separation. *Food Addit. Contam. Part A.* 30(9), 1651–1659. <https://doi.org/10.1080/19440049.2013.809626>
- BERÉNYI, A., SZABÓ, B., MESZLÉNYI, T., VÁGVÖLGYI, C., TÓTH, B., & MESTERHÁZY, Á. (2024). Preharvest natural multixen contamination of winter wheat genotypes in Hungary with special attention to aflatoxins and HT-2 toxin. *Agriculture*, 14(11), 2024. <https://doi.org/10.3390/agriculture14112024>
- BOOTH, C. (1977). *Fusarium*. Laboratory guide to the identification of major species. Comm. Mycol. Inst., Kew, Surrey, GB 58. pp.
- BOOTH, C. (1971). The Genus *Fusarium*. Comm. Mycol. Inst., Kew, Surrey, GB 237. pp.
- BOTTALICO, A., & PERRONE, G. (2002). Toxigenic *Fusarium* species and mycotoxins associated with head blight in small-grain cereals in Europe. *Eur. J. Plant Path.* 108, 611–624. <https://doi.org/10.1023/A:1020635214971>
- DESIARDINS, A. E. (2006). *Fusarium* mycotoxins chemistry, genetics and biology. 2006. APS Press, St. Paul, MN, USA
- DEXTER J. E., & NOWICKI, T. W. (2003). Safety assurance and quality assurance issues associated with *Fusarium* head blight in wheat. pp. 420–460. In: LEONARD, K. J., & BUSHNELL, W. R. (Eds) *Fusarium head blight of wheat and barley*. APS Press, 3340 Pilot Knob Road, St. Paul, MN, USA. 512 p.
- DILL-MACKY, R., (2003). Inoculation methods and evaluation of *Fusarium* Head Blight resistance in wheat. pp. 184–210. In: LEONARD, K. J., & BUSHNELL, W. R. (eds). *Fusarium head blight of wheat and barley*. American Phytopath. Soc. Press, 3340 Pilot Knob Road, St. Paul, MN, USA. 512 p.
- DING L, XU H, YI H, YANG L, KONG Z, ZHANG L, XUE, S., JIA, H., & MA, Z. (2011). Resistance to hemi-biotrophic *F. graminearum* infection is associated with coordinated and ordered expression of diverse defense signaling pathways. *PLoS ONE*, 6(4), e19008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019008>
- ESKOLA, M., KOS, G., ELLIOTT, C. T., HAJŠLOVA, J., MAYAR, S., & KRŠKA, R. (2019). Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: Validity of the widely cited 'FAO estimate' of 25%. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 60(16), 2773–2789. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1658570>
- FISCHL G. (2008). A biológiai növényvédelem alapjai. Pannon Egyetem, Georgikon Kar, Növényvédelmi Intézet, Keszthely, 2008, 2. kiadás, 132 p. 1. kiadás: Mezőgazda Kiadó, Budapest, 2000 140 p.
- FUENTES, R. G., MICKELSON, H. R., BUSCH, R. H., DILL-MACKY, R., EVANS, C. K., WIERSMA, J. V., XIE, W., DONG, Y., & ANDERSON, J. A. (2005). Resource allocation and cultivar stability in breeding for *Fusarium* head blight resistance in spring wheat. *Crop Sci.*, 45(5), 1965–1972. <https://doi.org/10.2135/cropsci2004.0589>
- GAIKPA, D. S., & MIEDANER, T. (2019). Genomics-assisted breeding for ear rot resistances and reduced mycotoxin contamination in maize: Methods, advances, and prospects. *Theor. Appl. Genet.*, 132, 2721–2739. <https://doi.org/10.1007/s00122-019-03412-2>
- GELDERBLUM, W. C., JASKIEWICZ, K., MARASAS, W. F., THIEL, P. G., HORAK, R. M., VLEGGAAR, R., & KRIEK, N. P. (1988). Fumonisin – novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. *Appl Environ Microbiol.*, 54(7), 1806–1811. <https://doi.org/10.1128/aem.54.7.1806-1811.1988>
- GYÖRGY A., TÓTH, B., VARGA, M., & MESTERHÁZY, A. (2020). Methodical Considerations and Resistance Evaluation against *Fusarium graminearum* and *F. culmorum* head blight in wheat. Part 3. Susceptibility window and resistance expression. *Microorganisms*, 8(5), 627. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050627>
- HUSZ B. (1925). Fuzáriumbeteg gabonaszemek és csírák. *Növényvédelem*, 1(1), 172–174.
- HUSZ, B. (1942). Két új kukorica betegség. *Köztelek*, 52(1), 5–6.
- KÜKEDI, E. (1971). Tapasztalatok a gabonálégy és *Fusarium* fertőzőttségről. *Magyar Mezőgazd.* 26(4), 8–9.
- LANUBILE, A., MACHETTO, V., & MAROCCO, A. (2014). Breeding maize for resistance to mycotoxins. In: LESLIE, J. F., & LOGRIECO, A. F., (eds.) *Mycotoxin Reduction in Grain Chains*. Wiley Blackwell: Ames, IA, USA; Chichester, UK, pp. 37–58. <https://doi.org/10.1002/9781118832790.ch4>

- LESLIE, J. F., MORETTI, A., MESTERHÁZY, Á., AMEYE, M., AUDENAERT, K., SINGH, P. K., RICHARD-FORGET, F., CHULZE, S. N., DEL PONTE, E. M., CHALA, A., PAOLA BATTILANI, P., & LOGRIECO, A. F. (2021). Key global actions for mycotoxin management in wheat and other small grains. *Toxins*, 13(10), 725. <https://doi.org/10.3390/toxins13100725>
- LEHOCZKI KRSJAK, S., VARGA, M., & MESTERHÁZY, Á. (2015). Distribution of prothioconazole and tebuconazole between wheat ears and flag leaves following fungicide spraying with different nozzle types at flowering. *Pest Man Sci.*, 71(1), 105–113. <https://doi.org/10.1002/ps.3774>
- LEHOCZKI-KRSJAK, SZ, VARGA M, SZABÓ-HEVÉR Á., & MESTERHÁZY Á. (2013). Translocation and degradation of tebuconazole and prothioconazole in wheat in the most Fusarium-susceptible phenophase. *Pest Man. Sci.*, 69(11), 1216–1224. <https://doi.org/10.1002/ps.3486>
- LEHOCZKI-KRSJAK SZ., SZABÓ-HEVÉR Á., TÓTH B., KÓTAI CS., BARTÓK T., VARGA M., FARÁDY L., & MESTERHÁZY Á. (2010). Prevention of Fusarium mycotoxin contamination by breeding and fungicide application in wheat. *Food Add. Cont.*, A, 27(5), 616–628. <https://doi.org/10.1080/19440041003606144>
- LELLEY, J. (1965). A búza tömeges fusariumos fertőzöttsége. *Magy. Mezőgazd.*, 20(36), 14.
- LESLIE, J. F., & SUMMERELL, B. A. eds. (2006). *The Fusarium Laboratory Manual*, Blackwell Publishing, <https://doi.org/10.1002/9780470278376>
- LEVEAU, J. H. J. (2024). Re-Envisioning the Plant Disease Triangle: Full Integration of the Host Microbiota and a Focal Pivot to Health Outcomes. *Annu. Rev. Phytopathol.*, 62, 31–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-121423-042021>
- LIU, Y., SALSAMAN, E., FIEDLER, J. D., HEGSTAD, J. B., GREEN, A., MERGOU, M., ZHONG, S., & LI, X.-H. (2019). Genetic mapping and prediction analysis of FHB resistance in a hard red spring wheat breeding population. *Front. Plant Sci.*, 10, 1007. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01007>
- LIU, Z. Z., & WANG, Z. Y. (1990). Improved scab resistance in China: Source of resistance and problems. In *Wheat for Nontraditional, Warm Areas: A Proceedings of the International Conference*, July 29–August 3, Foz Do Iguaçu, Brazil; Saunders, D.A., Ed.; CIMMYT: México-Veracruz, Mexico, 1991.
- LOGRIECO, A. F., BATTILANI, P., LEGGIERI, C. M., HAESAERT, G., JIANG, Y., LANUBILE, A., MAHUKU, G., MESTERHAZY, A., ORTEGA-BELTRAN, A., PASTI, M. A., SMEU, I., TORRES, A., XU, J., & MUNKVOLD, G. (2020). Perspectives on global mycotoxin issues and management from the MycoKey Maize Working Group. *Plant Disease*, 105(3), 525–537. <https://doi.org/10.1094/PDIS-06-20-1322-FE>
- LOGRIECO, A., MULE, G., MORETTI, A., & BOTTALICO, A. (2002). Toxigenic *Fusarium* species and mycotoxins associated with maize ear rot in Europe. *Eur. J. Plant Pathol.*, 108, 597–609. <https://doi.org/10.1023/A:1020679029993>
- MA, H.-X., ZHANG, X., YAO, J.-B., & CHENG, S. (2019). Breeding for the resistance to Fusarium head blight of wheat in China. *Front. Agric. Sci. Eng.*, 6(3), 251–264. <https://doi.org/10.15302/J-FASE-2019262>
- MAGAN, N., MEDINA, A., & ALDRED, D. (2011). Possible climate-change effects on mycotoxin contamination of food crops pre- and postharvest. *Plant Pathol.*, 60(1), 150–163. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3059.2010.02412.x>
- MANNINGER, A. (1927). Gyakorlati tapasztalatok a torskombáról (*Ophiobolus*) és *Fusarium*ról. *Köztelek*, 37(88–89), 1701.
- MARDI, M., PAZOUKI, L., DELAVAR, H., KAZEMI, M. B., GHAREYAZIE, B., STEINER, B., NOLZ, R., LEMMENS, M., & BUERST-MAYR, H. (2006). QTL analysis of resistance to Fusarium head blight in wheat using a ‘Frontana’ derived population. *Plant Breed.*, 125(4), 313–317. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0523.2006.01228.x>
- MCINTOSH, R. A., WELLINGS, C. R., & PARK, R. F. (1995). *Wheat rusts, an atlas of the resistance genes*. CSIRO Australia, <https://doi.org/10.1071/9780643101463>
- MCNEW G. L. (1960). The nature, origin, and evolution of parasitism. In *Plant Pathology: An Advanced Treatise*, ed. JG Horsfall, AE Dimond, pp. 19–69. New York: Academic Press
- MESTERHÁZY, Á. (1977). Reaction of winter wheat varieties to four *Fusarium* species. *Phytopath. Z.*, 90(2), 104–112. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0434.1977.tb03224.x>
- MESTERHÁZY, Á. (1981). The role of aggressiveness of *Fusarium graminearum* isolates in the inoculation tests on wheat in seedling state. *Acta Phytopath. Acad. Sci. Hung.*, 16(3–4), 281–292.
- MESTERHÁZY, Á. (1982). Resistance of corn to Fusarium ear rot and its relation to seedling resistance. *Phytopath. Z.*, 103(3), 218–231. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0434.1982.tb01746.x>
- MESTERHÁZY, Á. (1984a). *Fusarium* species of wheat in South Hungary, 1970–1983. *Cereal Res. Comm.*, 12, 167–170.
- MESTERHÁZY, Á. (1984b). A laboratory method to predict pathogenicity of *Fusarium graminearum* in field and resistance to scab. *Acta Phytopath. Acad. Sci. Hung.*, 19, 205–218.
- MESTERHÁZY, Á. (1995). Types and components of resistance against Fusarium head blight of wheat. *Plant Breeding* 114(5), 377–386. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0523.1995.tb00816.x>

- MESTERHÁZY, Á. (2002). Role of deoxynivalenol in aggressiveness of *Fusarium graminearum* and *F-culmorum* and in resistance to Fusarium head blight. *European J. Plant Pathol.*, 108, 675–684. <https://doi.org/10.1023/A:1020631114063>
- MESTERHÁZY, Á. (2003). Control of Fusarium head blight of wheat by fungicides. In: Leonard, K. & Bushnell, W. (Eds.): *Fusarium head blight of wheat and barley*. APS Press, St. Paul. 363–380.
- MESTERHÁZY, Á. (2014). Chemical control of Fusarium head blight of wheat, a comprehensive view. In: LESLIE, J.F. & LOGRIECO A.F. (eds.) *Mycotoxin Reduction in Grain Chains: A Practical Guide*. Blackwell-Wiley, 232–247. <https://doi.org/10.1002/9781118832790.ch16>
- MESTERHÁZY, A. (2020). Updating the Breeding Philosophy of Wheat to Fusarium Head Blight (FHB): Resistance Components, QTL Identification and Phenotyping- a review. *Plants*, 9(12), 1702; <https://doi.org/10.3390/plants9121702>
- MESTERHÁZY, A. (2024a) What is Fusarium Head Blight (FHB) resistance and what are its food safety risks in wheat? problems and solutions—a review. *Toxins*, 16(1), 31. <https://doi.org/10.3390/toxins16010031>
- MESTERHAZY, A. (2024b). Food Safety Aspects of Breeding Maize to Multi-Resistance against the Major (*Fusarium graminearum*, *F. verticillioides*, *Aspergillus flavus*) and Minor Toxigenic Fungi (*Fusarium spp.*) as Well as to Toxin Accumulation, Trends, and Solutions—A Review. *J. of Fungi*, 10(1), 40. <https://doi.org/10.3390/jof10010040>
- LEHOCZKI-KRSJAK, S., SZABÓ-HEVÉR, Á., TÓTH B., KÓTAI CS., BARTÓK T., VARGA M., FARÁDY L., & MESTERHÁZY, Á. (2010). Prevention of Fusarium mycotoxin contamination by breeding and fungicide application in wheat. *Food Add. Cont. A*. 27(5), 616–628. <https://doi.org/10.1080/19440041003606144>
- MESTERHÁZY, Á., BARTÓK, T., MIROCHA, C. M., & KOMORÓCZY, R. (1999). Nature of resistance of wheat to Fusarium head blight and deoxynivalenol contamination and their consequences for breeding. *Plant Breeding*, 118(2), 97–110. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0523.1999.118002097.x>
- MESTERHÁZY, Á., BARTOK, T., KASZONYI, G., VARGA, M., TOTH, B., & VARGA, J. (2005). Common resistance to different *Fusarium spp.* causing Fusarium head blight in wheat. *Eur. J. Plant Pathol.*, 112, 267–281. <https://doi.org/10.1007/s10658-005-2853-9>
- MESTERHÁZY, Á., BARTÓK, T., & LAMPER, C. (2003). Influence of cultivar resistance, epidemic severity, and Fusarium species on the efficacy of fungicide control of Fusarium head blight in wheat and deoxynivalenol (DON) contamination of grain. *Plant Disease*, 87(9), 1107–1115. <https://doi.org/10.1094/PDIS.2003.87.9.1107>
- MESTERHÁZY, Á., BUERSTMAYR, H., TÓTH, B., LEHOCZKI-KRSJAK, S., SZABÓ-HEVÉR, A., & LEMMENS, M. (2007). An improved strategy for breeding FHB resistant wheat must include Type I resistance. In *Proceedings of the 5th Canadian Workshop on Fusarium Head Blight*, Winnipeg, MB, Canada, 27–30 November 2007, pp. 51–66.
- MESTERHÁZY, Á., GYÖRGY, A., VARGA, M., & TOTH, B. (2020b). Methodical considerations and resistance evaluation against *F. graminearum* and *F. culmorum* head blight in wheat. the influence of mixture of isolates on aggressiveness and resistance expression. *Microorganisms*, 8(7), 1036. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8071036>
- MESTERHÁZY, Á., KOVÁCS, G. JR., & KOVÁCS K. (2000). Breeding resistance for Fusarium ear rot (FER) in corn. *18th Int. Conference on Maize and Sorghum Genetics and Breeding, Eucarpia*, Beograd, Acta Biologica Yugoslavia Serija F. Genetika 32, 495–505.
- MESTERHÁZY, Á., LEHOCZKI-KRSJAK, S., VARGA, M., SZABÓ-HEVÉR, Á., TÓTH, B., & LEMMENS, M. (2015). Breeding for FHB Resistance via Fusarium Damaged Kernels and Deoxynivalenol Accumulation as Well as Inoculation Methods in Winter Wheat. *Agricultural Sciences*, 6(9), 970–1002. <https://doi.org/10.4236/as.2015.69094>
- MESTERHÁZY, A., LEMMENS, M., & REID, L. M. (2012). Breeding for resistance to ear rots caused by *Fusarium spp.* in maize – a review. *Plant Breeding*, 131(1), 1–19. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0523.2011.01936.x>
- MESTERHÁZY, Á., OLÁH, J., & POPP, J. (2020a). Losses in the grain supply chain: Causes and solutions. *Sustainability*, 12(6), 2342. <https://doi.org/10.3390/su12062342>
- MESTERHÁZY, Á., SZABÓ, B., SZÉL, S., NAGY, Z., BERÉNYI, A., & TÓTH, B. (2022e) Novel Insights into the inheritance of Gibberella ear rot (GER), deoxynivalenol (DON) accumulation, and DON production. *Toxins*, 14(9), 583. <https://doi.org/10.3390/toxins14090583>
- MESTERHÁZY, Á., SZABÓ, B., SZIEBERTH, D., TÓTH, S., NAGY, Z., MESZLENYI, T., HERCZIG, B., BERENYI, A., & TÓTH, B. (2024). Stability of resistance of maize to ear rots (*Fusarium graminearum*, *F. verticillioides* and *Aspergillus flavus*) and their resistance to toxin contamination and conclusions for variety registration. *Toxins*, 16(9), 390. <https://doi.org/10.3390/toxins16090390>

- MESTERHÁZY, Á., SZIEBERTH, D., B. SZABÓ, B., BERÉNYI, A., & TÓTH, B. (2022a). Mycotoxin contamination of maize (*Zea mays* L.) samples in Hungary, 2012–2017. *Cereal Res. Comm.*, 50, 1055–1063. <https://doi.org/10.1007/s42976-022-00258-1>
- MESTERHÁZY, Á., SZIEBERTH, D., TOLDINÉ, E. T., NAGY, Z., SZABÓ, B., HERCZIG, B., BORS, I., & TÓTH, B. (2022d). Updating the methodology of identifying maize hybrids resistant to ear rot pathogens and their toxins – artificial inoculation tests for kernel resistance to *Fusarium graminearum*, *F. verticillioides*, and *Aspergillus flavus*. *J. Fungi*, 8(3), 293. <https://doi.org/10.3390/jof8030293>
- MESTERHÁZY, Á., SZIEBERTH, D., TÓTH, E. T., NAGY, Z., SZABÓ, B., HERCZIG, B., BORS, I., & TÓTH, B. (2022b). The role of preharvest natural infection and toxin contamination in food and feed safety in maize, South-East Hungary, 2014–2021. *J. Fungi*, 8(10), 1104. <https://doi.org/10.3390/jof8101104>
- MESTERHÁZY, Á., TOLDINÉ TÓTH, E., SZÉL, S., VARGA, M., & TÓTH, B. (2020). Resistance of maize hybrids to *Fusarium graminearum*, *F. culmorum*, and *F. verticillioides* ear rots with toothpick and silk channel inoculation, as well as their toxin production. *Agronomy* 2020c, 10(9), 1283. <https://doi.org/10.3390/agronomy10091283>
- MESTERHÁZY, Á., TÓTH, B., BERÉNYI, A., ÁCS, K., & MESZLÉNYI, T. (2025). Significance of the stability of *Fusarium* head blight resistance in the variety registration, breeding, and genetic research of winter wheat using disease index, fusarium-damaged kernels, and deoxynivalenol contamination. *Toxins*, 17(6), 288. <https://doi.org/10.3390/toxins17060288>
- MESTERHÁZY, Á., TÓTH, B., VARGA, M., BARTÓK, T., SZABÓ-HEVÉR, Á., FARÁDY L., & LEHOCZKI-KRSJAK, S. (2011). Role of fungicides, of nozzle types, and the resistance level of wheat varieties in the control of *Fusarium* Head Blight and deoxynivalenol. *Toxins*, 3(11), 1453–1483. <https://doi.org/10.3390/toxins3111453>
- MESTERHÁZY, Á., VARGA, M., GYÖRGY, A., LEHOCZKI-KRSJAK, S., & TÓTH, B. (2018a). The role of adapted and non-adapted resistance sources in breeding resistance of winter wheat to *Fusarium* head blight and deoxynivalenol contamination. *World Mycotoxin Journal*, 11(4), 539–557. <https://doi.org/10.3920/WMJ2017.2297>
- MESTERHÁZY, Á., VARGA, M., TÓTH, B., KÓTAI, C., BARTÓK, T., VÉHA, A., ÁCS, K., VÁGVÖLGYI, C., & LEHOCZKI-KRSJAK, S. (2018b). Reduction of deoxynivalenol (DON) contamination by improved fungicide use in wheat. Part 1. Dependence on epidemic severity and resistance level in small plot. Tests with artificial inoculation. *Eur J Plant Pathol.*, 151, 39–55. <https://doi.org/10.1007/s10658-017-1350-2>
- MESTERHÁZY, Á., VARGA, M., TÓTH, B., KÓTAI, C., BARTÓK, T., VÉHA, A., ÁCS, K., VÁGVÖLGYI, C., & LEHOCZKI-KRSJAK, S. (2018c). Reduction of deoxynivalenol (DON) contamination by improved fungicide use in wheat. Part 2. Farm scale tests with different nozzle types and updating the integrated approach. *Eur J Plant Pathol.*, 151, 1–20. <https://doi.org/10.1007/s10658-017-1347-x>
- MESTERHÁZY, Á., & VOJTOVICS, M., (1977). A kukorica *Fusarium* okozta fertőzőtségének vizsgálata 1972–1975-ben. (Investigation of *Fusarium* infection in corn 1972–1975). *Növénytermelés*, 26: 367–378.
- MIEDANER, T., & JUROSZEK, P. (2021). Global warming and increasing maize cultivation demand comprehensive efforts in disease and insect resistance breeding in north-western Europe. *Plant Pathol.*, 70(5), 1032–1046. <https://doi.org/10.1111/ppa.13365>
- PARK, D. L., NJAPAU, H., & BOUTRIF, E. (1999). Minimizing risks posed by mycotoxins utilizing the HACCP concept. *FAO Food. Nutr. Agric. J.* 23, 49–56.
- MIROCHA, C. J., & PATHRE, S. U. (1979). Mycotoxins, their biosynthesis in fungi: Zearalenone biosynthesis. *J. Food Prot.*, 42(10), 821–824. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-42.10.821>
- MUNKVOLD, G. P. (2003). Cultural and genetic approaches to managing mycotoxins in maize. *Annu. Rev. Phytopathol.*, 41, 99–116. <https://doi.org/10.1146/annurev.phyto.41.052002.095510>
- MUNKVOLD, G. P., & WHITE, D. G. (Eds.) (2016). Compendium of Corn Diseases; The American Phytopathological Society (APS) Press: Saint Paul, MN, USA, 165p. <https://doi.org/10.1094/9780890544945>
- MUNKVOLD, G. P. (2014). Crop management practices to minimize the risk of mycotoxin contamination in temperate zone maize. In: Leslie, J.F., Logrieco, A.F., (eds.) *Mycotoxin Reduction in Grain Chains*; John Wiley and Sons, Inc.: Ames, IA, USA; Chichester, UK; Oxford, UK; Blackwell Publishing: Danver, MA, USA, pp. 59–77, 352. <https://doi.org/10.1002/9781118832790.ch5>
- MYCOFOSS TM mikotoxin vizsgáló. (2025). <https://www.servitec.hu/hu/analitikai-megoldasok/gabonai-ipari-muszerek/mycofoss>
- PARK, D. L., NJAPAU, H., & BOUTRIF, E. (1999). Minimizing risks posed by mycotoxins utilizing the HACCP concept. *FAO Food. Nutr. Agric. J.* 23, 49–56.
- PUSKÁS, K. (2013). Búza genotípusok kalászfuzárium-ellenállósága és a rezisztencia genetikai hátterének vizsgálata. PhD értekezés, Szent István Egyetem, 142 pp.
- PUSKÁS K., VIDA GY., CSÉPLŐ M., & VEISZ O. (2002). Tünetmentes búzakaralászos fuzáriumos szemfertőzősége. 269–274. p. In: SUTKA J., & VEISZ O. (ed.): A növénytermesztés szerepe a jövő multifunkcionális mezőgazdaságban. 50 éves az Acta Agronomica Hungarica. Martonvásár, 376 p.

- REID, L. M., HAMILTON, R. E., & MATHER, D. E. (1996a). Screening Maize for Resistance to *Gibberella* Ear Rot. Publication 1996-5E, Agriculture and Agri-Food Canada, Technical Bulletin, Ottawa, ON, Canada, 62 pp.
- SCHROEDER, H. W., & CHRISTENSEN, J. J. (1963). Factors affecting resistance of wheat to scab caused by *Gibberella zeae*. *Phytopathology* 53, 831–838.
- SKINNES, H., TARKEGNE, Y., DIESETH, J., & BJØRNSTAD, A. (2008). Associations between anther extrusion and Fusarium head blight in European wheat. *Cereal Res. Comm.*, 36: Supplement-B, 223–231. <https://doi.org/10.1556/CRC.36.2008.Suppl.B.19>
- STEINER, B., BUERSTMAYR, M., WAGNER, C., DANLER, A., ESHONKULOV, B., EHN, M., & BUERSTMAYR, H. (2019). Fine-mapping of the Fusarium head blight resistance QTL Qfhs.ifa-5A identifies two resistance QTL associated with anther extrusion. *Theor. Appl. Genet.*, 132, 2039–2053. <https://doi.org/10.1007/s00122-019-03336-x>
- STRANGE, R. N., MAJER, J. R., & SMITH, H. (1974). The isolation and identification of choline and betaine as the two major components in anthers and wheat germ that stimulate Fusarium graminearum in vitro. *Phytopathol. Plant Pathol.*, 4(2), 277–290. [https://doi.org/10.1016/0048-4059\(74\)90015-0](https://doi.org/10.1016/0048-4059(74)90015-0)
- STRANGE, R. N., SMITH, H., & MAJER, J. R. (1972). Choline, one of two fungal growth stimulants in anthers responsible for the susceptibility of wheat to Fusarium graminearum. *Nature*, 238, 103–104. <https://doi.org/10.1038/238103a0>
- TÓTH, B., MESTERHÁZY, Á., HORVÁTH, Z., BARTÓK, T., VARGA, M., & VARGA, J. (2005) Genetic variability of Central European Fusarium graminearum clade isolates. *Eur. J. Plant Pathol.*, 113, 35–45. <https://doi.org/10.1007/s10658-005-0296-y>
- STOB, M., BALDWIN, R. S., TUIITE, J., ANDREWS, F. N., & GILLETTE, K. G. (1962). Isolation of an anabolic, uterophoric compound from corn infected with *Gibberella zeae*. *Nature*, 196, 1318. <https://doi.org/10.1038/1961318a0>
- SZABÓ, B., TÓTH, B., TÓTH TOLDINÉ E., VARGA M., KOVÁCS N., VARGA J., KOCSUBE, S., PALAGYI, A., BAGI F., BUDAKOV, D., STOJŠIN, V., LAZIC, S., BODROŽA-SOLAROV M., COLOVIC, R., BEKAVAC, G., PURAR, B., JOCKOVIC, D., & MESTERHÁZY, Á. (2018). A new concept to secure food safety standards against Fusarium species and *Aspergillus flavus* and their toxins in maize. *Toxins*, 10(9), 372. <https://doi.org/10.3390/toxins10090372>
- SZABÓ-HEVÉR, Á., LEHOCZKI-KRSJAK, S., TÓTH, B., PURNHAUSER, L., BUERSTMAYR, H., STEINER B., & MESTERHÁZY Á. (2012). Identification and validation of Fusarium head blight and Fusarium damaged kernel QTL in the Frontana/Remus DH mapping population. *Canadian J. Plant Pathology*, 34(2), 224–238. <https://doi.org/10.1080/07060661.2012.676571>
- SZABÓ-HEVÉR, Á., LEHOCZKI-KRSJAK, S., VARGA, M., PURNHAUSER, L., PAUK, J., LANTOS, C., & MESTERHÁZY Á. (2014). Differential influence of QTL linked to Fusarium head blight, Fusarium-damaged kernel, deoxynivalenol contents and associated morphological traits in a Frontana-derived wheat population. *Euphytica*, 200, 9–26. <https://doi.org/10.1007/s10681-014-1229-7>
- SZÉCSI Á., SZEKERES A., BARTÓK T., OROS G., BARTÓK M., & MESTERHÁZY Á. (2010). Fumonisin B (1–4) producing capacity of Hungarian *F. verticillioides* isolates. *World Mycotoxin Journal*, 3(1), 67–76. <https://doi.org/10.3920/WMJ2009.1152>
- SZUNICS L., SZUNICS LU., VEISZ O., & VIDA G. (1997). Sensitivity of cereal species to snow mould. *Cereal Res. Commun.*, 25 (3/2) 819–820. <https://doi.org/10.1007/BF03543861>
- SZUNICS LU., & SZUNICS L. (1992). Búza kalászfuzárium fertőzése módszerek és a fajták fogékonysága. *Növénytermelés*, 41(3), 201–210.
- TÓTH, B., MESTERHÁZY, Á., NICHOLSON, P., TÉREN, J., & VARGA, J. (2004). Mycotoxin production and molecular variability of European and American *Fusarium culmorum* isolates. *European J. Plant Pathol.*, 110, 587–599. <https://doi.org/10.1023/B:EJPP.0000032398.74570.ab>
- TÓTH, B., KÁSZONYI, G., BARTÓK, T., VARGA J., & MESTERHÁZY, Á. (2008). Common resistance of wheat to members of the *Fusarium graminearum* species complex and *F. culmorum*. *Plant Breeding*, 127(1), 1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0523.2008.01412.x>
- TÓTH, B., GYÖRGY, A., VARGA, M., & MESTERHÁZY, Á. (2020). The influence of the dilution rate on the aggressiveness of inocula and the expression of resistance against Fusarium head blight in wheat. *Plants*, 9(8), 943. <https://doi.org/10.3390/plants9080943>
- VAN EEUWIJK, F. A., MESTERHÁZY, Á., KLING, CH. I., RUCKENBAUER, P., SAUR, L., BÜRSTMAYR, H., LEMMENS, M., MAURIN, M., & SNIJDERS, C. H. A. (1995) Assessing non-specificity of resistance in wheat to head blight caused by inoculation with European strains of *Fusarium culmorum*, *F. graminearum* and *F. nivale*, using a multiplicative model for interaction. *Theor. Appl. Genet.*, 90, 221–228. <https://doi.org/10.1007/BF00222205>
- VARGA, J., RIGO, K., TÓTH, B., TÉREN, J., & KOZAKIEWICZ, Z. (2003). Evolutionary relationships among *Aspergillus* species producing economically important mycotoxins. *Food Technology and Biotechnology* 41(1), 29–36.

- WATERS VICAM Vertu Touch Lateral flow reader, Reference Guide, 12 pp. 715007551EN July 2021 IH-POD. https://weber.hu/myco_vertu.htm
- WILDE, F., KORZUN, V., EBMEYER, E., GEIGER, H. H., & MIEDANER, T. (2007). Comparison of phenotypic and marker-based selection for Fusarium head blight resistance and DON content in spring wheat. *Mol. Breed.*, 19, 357–370. <https://doi.org/10.1007/s11032-006-9067-5>
- WINN, Z. J., LARKIN, D. L., MURRY, J. T., MOON, D. E., & MASON, R. E. (2021). Phenotyping Anther Extrusion of Wheat Using Image Analysis. *Agronomy*, 11(6), 1244. <https://doi.org/10.3390/agronomy11061244>
- YOSHIZAWA, T., & MOROOKA, N. (1973). Deoxynivalenol and its acetate: new mycotoxins from *Fusarium roseum* and moldy barley. *Agric. Biol. Chem.*, 37(12), 2933–2934. <https://doi.org/10.1080/00021369.1973.10861103>

Toxic fungi in cereals – a holistic approach to simultaneously ensure food safety, yield and profitable production

Ákos Mesterházy  

Cereal Research Non-Profit Ltd. and University of Szeged

Summary

25% of the globally harvested cereals is mycotoxin contaminated in amount of about 540 million t. Today a much better control is possible than decades ago, in spite of the raising risk of the dryer and hotter seasons. Manifold resistance and toxin differences were detected between commercial wheat varieties and corn hybrids making possible their screening. 70-80% of the tested cultivars and hybrids are too risky for commercial production. The regulation to resistance against disease and resistance to toxin accumulation often differs. The ecology of the disease and toxin production also differs. Therefore, without toxin data no risk analysis is possible. The methodology for small grains and corn is ready. The risky varieties and hybrids should be withdrawn from commercial production and not allowed to enter it. So, the variety registration has central role. In wheat the medium resistant varieties combined with top fungicides as preventive treatment can reduce toxin contamination up to 99% and keep toxin contamination below limit. In winter wheat lines with resistance close to Sumai-3 were produced. In maize no effective chemical control was developed yet, but more effective combination of resistance and fungicide use can also be possible. In the breeding the increase of the adaptation ability to toxigenic fungi, other disease and abiotic stresses is inevitable. The resistance to toxigenic fungi is polygenic like in yield. Therefore, many, 24 or more epidemic situations are needed to tests the resistance level and its stability to toxigenic fungi and their toxin. Based on 2-3 data no valid statement can be made, even this is the international standard. Our data prove this clearly. The soil fertility should be restored. The production practices should be optimized for all fields. The whole system is largely influenced by the genetic value of the cultivar. It is not an accident that the variety is the most important production power.

Keywords: cereals, toxic fungi, resistance breeding, variety certification

A mikotoxin-analitikai módszerek fejlődése és alkalmazása – hagyományos és korszerű megközelítések az élelmiszerlánc-biztonság szolgálatában

Hamow Kamirán Áron   ^{1*} Párkányi Gábor²

¹ HUN-REN ATK Mezőgazdasági Intézet (MGI), Növényélettani és Metabolomikai Osztály, Martonvásár

² Mertcontrol Hungary Kft.

Összefoglalás

A mikotoxinok az élelmiszer- és takarmánylánc egyik legjelentősebb és legösszetettebb kémiai kockázati tényezői, amelyek magas toxikológiai jelentőségük, alacsony koncentrációjuk és kifejezett térbeli inhomogenitásuk miatt különösen nagy kihívást jelentenek a megbízható analitikai meghatározás számára. A mikotoxin-analízis érvényessége ezért nem kizárólag a korszerű műszeres módszerek teljesítményétől, hanem a teljes munkafolyamat – a mintavétel megtervezésétől a homogenizáláson és minta-előkészítéson át az adatértékelésig – integrált minőségétől és reprezentativitásától függ. Az elmúlt évtizedekben a folyadékkromatográfiával kapcsolt tandem és nagy felbontású tömegspektrometriai technikák, az izotóphígításos megközelítések, valamint a tanúsított referenciaanyagok és anyagminták alkalmazása jelentős előrelépést tett lehetővé a többkomponensű, nagy érzékenységgű mikotoxin-meghatározás terén. Ugyanakkor mára egyértelművé vált, hogy a teljes mérési bizonytalanság döntő hányada a mintavételhez, a részmintavételhez és a homogenizáláshoz köthető, gyakran meghaladva a műszeres analízisből származó variabilitást. A fejezet integrált szemléletben tárgyalja a reprezentatív mikotoxin-analízist, összekapcsolva a Mintavétel Elméletének (Theory of Sampling, TOS) alapelveit, az uniós és nemzetközi szabályozási környezetet, valamint az ISO-alapú minőségbiztosítási és akkreditációs követelményeket a korszerű extrakciós, tisztítási és detektálási stratégiákkal. A klasszikus laboratóriumi módszerek mellett bemutatja az immunkémiai, spektroszkópiai, bioszenzoros és adatvezérelt megközelítések szerepét, valamint a jövőbeni irányokat. A fejezet egyszerre szolgál átfogó szakmai referenciaként és oktatási alapként kutatók, hallgatók, vizsgálólaboratóriumok, hatósági szakemberek és döntéshozók számára, támogatva a harmonizált, robusztus és jövőbiztos mikotoxin-monitoring rendszerek megértését, tervezését és gyakorlati alkalmazását.

Kulcsszavak: Mikotoxin-analitika, LC-MS/MS és HRMS-módszerek, Multimikotoxin-meghatározás, Mintavételi bizonytalanság és homogenizálás, Bioszenzorok élelmiszer-biztonsági alkalmazásokhoz

A tanulmányban szereplő rövidítések jegyzéke

- AAS • atomic absorption spectrometry (*atomabszorpció spektrószkópia*)
 ACN • acetonitrile (*acetonitril*)
 AF • aflatoxins (*aflatoxinok*) AFB₁ – aflatoxin B₁, AFB₂ – aflatoxin B₂, AFG₁ – aflatoxin G₁, AFG₂ – aflatoxin G₂, AFM₁ – aflatoxin M₁
 AI • artificial intelligence (*mesterséges intelligencia*)
 AOH • alternanin (*alternanin*)
 APCI • atmospheric pressure chemical ionisation (*atmoszférikus nyomású kémiai ionizáció*)
 ANOVA • analysis of variance (*variációanalízis*)
 α-ZEL • alpha zearalanol (*alfa zearalanol*)
 β-ZEL • beta zearalanol (*béta zearalanol*)
 BEA • beauvericin (*beauvericin*)
 CNN • convolutional neural network (*konvolúciós neurális háló*)
 CRM • Certified Reference Material (*hitelesített referenciaanyag*)
 d-SPE • dispersive solid phase extraction (*diszperz szilárd fázisú extrakció*)
 DON • deoxynivalenol (*dezinivalenol*)
 DON-3G • deoxynivalenol-3-glucoside (*dezinivalenol-3-glükózid*)
 EA • extraction solvent (*extrakciós oldat*)
 EI • electron ionization (*elektronizációs ionizáció*)
 ELISA • enzyme-linked immunosorbent assay (*enzimmel kapcsolt immunaffinitás-vizsgálat*)
 ENN (ENN-A, ENN-A1, ENN-B, ENN-B1) • enniatins (*enniatinok*)
 ESI • electrospray ionization (*elektroszpré-ionizáció*)
 ESI+ • positive electrospray ionization mode (*pozitív elektroszpré-ionizációs mód*)
 EU • European Union (*Európai Unió*)
 FAO • Food and Agriculture Organization of the United Nations (*Élelmiszerügyi és Mezőgazdasági Szervezet*)
 FB • fumonisins (*fumonizinek*): FB₁ – fumonisin B₁ (fumonizin B₁) FB₂ – fumonisin B₂ (fumonizin B₂), FB₃ – fumonisin B₃ (fumonizin B₃), FB₄ – fumonisin B₄ (fumonizin B₄)
 FLD • fluorescence based detectors (*fluoreszcens detektorok*)
 FTIR • Fourier-transform infrared spectroscopy (*Fouriertranszformációs infravörös spektroszkópia*)
 FTIR-ATR • Fourier-transform infrared spectroscopy with attenuated total reflectance (*Fouriertranszformációs infravörös spektroszkópia csillapított teljes visszaverődéssel*)
 FSE • Fundamental Sampling Error (*alapvető mintavételi hiba*)
 GC-MS/MS • gas chromatography – tandem mass spectrometry (*gázkromatográfia – tandem tömegspektrometria*)
 GCE • Group Characterization Error (*csoportjellemzési hiba*)
 HSI • hyperspectral imaging (*hiperspektrális képalkotás*)
 HPLC • high-performance liquid chromatography (*nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia*)
 HRMS • high-resolution mass spectrometry (*nagy felbontású tömegspektrometria*)
 HS-SPME • headspace solid-phase microextraction (*gőztér – szilárd fázisú mikroextrakció*)
 HS-SPME-GC-MS • headspace solid-phase microextraction – gas chromatography – mass spectrometry (*gőztér – szilárd fázisú mikroextrakció – gázkromatográfia – tömegspektrometria*)
 IAC • immunoaffinity column (*immunaffinitás-tisztítási oszlop*)
 IDE • Increment Delimitation Error (*inkrementumhatárolási hiba*)
 IDMS • isotope dilution mass spectrometry (*izotóphígításos tömegspektrometria*)
 ISO • International Organization for Standardization (*Nemzetközi Szabványügyi Szervezet*)
 LC • liquid chromatography (*folyadékkromatográfia*)
 LC-HRMS • liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry (*folyadékkromatográfia nagy felbontású tömegspektrometria*)

LC-MS/MS • liquid chromatography–tandem mass spectrometry (*folyadékkromatográfia – tandem tömegspektrometria*)
LFIA • lateral flow immunoassay (*laterális áramlású immundiagnosztikai teszt*)
LIMS • laboratory information management system (*laboratóriumi információkezelő rendszer*)
LOD • limit of detection (*kimutatási határ*)
LOQ • limit of quantification (*meghatározási határ*)
MeOH • methanol (*metanol*)
MIP • molecularly imprinted polymer (*molekuláris lenyomatú polimer*)
ML • Maximum Level – határérték, (maximum megengedett szint), illetve szövegkörnyezettől függően: ML • machine learning (*gépi tanulás*)
MON • moniliformin (*moniliformin*)
MRM • multiple reaction monitoring (*többszörös reakciócsatornák monitorozása*)
MS • mass spectrometry (*tömegspektrometria*)
NAH • National Accreditation Authority (*Nemzeti Akkreditáló Hatóság*)
NIR • near-infrared spectroscopy (*közeli infravörös spektroszkópia*)
NIV • nivalenol (*nivalenol*)
OTA • ochratoxin A (*ochratoxin A*)
OTB • ochratoxin B (*ochratoxin B*)
PAT • patulin (*patulin*)
PCA • principal component analysis (*főkomponens-analízis*)
PDMS/DVB • polydimethylsiloxane/divinylbenzene (*polidimetil-sziloxán/divinil-benzol*)
PLS-DA • partial least squares discriminant analysis (*részleges legkisebb négyzetes diszkriminanciaanalízis*)
PT • proficiency testing (*körmérés*)
QA/QC • quality assurance / quality control (*minőségbiztosítás / minőség-ellenőrzés*)
QqQ • triple quadrupole (*háromszoros kvadrupól tömegspektrométerek*)
QTOF • quadrupole time-of-flight mass spectrometry (*kvadrupól repülési idő tömegspektrometria*)
QuEChERS • Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe (*gyors, egyszerű, olcsó, hatékony, robusztus és biztonságos extrakciós módszer*)
RSDr • relative standard deviation of repeatability (*ismétlőképesség relatív szórása*)
RSDR • relative standard deviation of reproducibility (*reprodukálhatóság relatív szórása*)
SANTE • European Commission guidance documents on analytical quality control and method validation procedures for pesticide residue analysis (SANTE 11312/2021 v2.) and on identification of mycotoxins and plant toxins in food and feed (SANTE/12089/2016.)
SERS • surface-enhanced Raman spectroscopy (*felületfokozott Raman-spektroszkópia*)
SIM • selected ion monitoring (*szelektív ionmonitorozás*)
SPE • solid-phase extraction (*szilárd fázisú extrakció*)
SPR • surface plasmon resonance (*felületi plazmonrezonancia*)
SVM • support vector machine (*támogatott vektorgép*)
TeA • tenuazonic acid (*tenuazonsav*)
TIC • total ion chromatogram (*teljes ionkromatogram*)
TMS • trimethylsilyl derivatization (*trimetilszililszármazék-képzés*)
TOF • time-of-flight mass spectrometry (*repülési időn alapuló tömegspektrometria*)
TOS • Theory of Sampling (*mintavétel elmélete*)
U • measurement uncertainty (*mérési bizonytalanság*)
UPLC • Ultra performance liquid chromatography (*ultranagy hatékonyságú folyadékkromatográfia*)
VOC • volatile organic compounds (*illékony szerves vegyületek*)
VIP • variable importance in projection
ZEN • zearalenone (*zearalenon*)
ZEN-14G • zearalenone-14-glucoside (*zearalenon-14-glükozid*)

1. Bevezetés

A mikotoxinok a fonalas mikrogombák – elsősorban a *Fusarium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria* és *Claviceps* nemzetségek – toxikus másodlagos anyagcseretermékei, amelyek világszerte számos mezőgazdasági nyersanyag és élelmiszer jellegzetes szennyezői. E vegyületek hepatotoxikus, nefrotoxikus, immunszuppresszív, teratogén és karcinogén hatásai miatt már nyomnyi mennyiségű, krónikus expozíció is jelentős egészségügyi kockázatot hordoz emberben és állatban (AWUCHI ÉS MTSAL, 2021; AZAM ÉS MTSAL, 2021). A mikotoxinok jelenléte egyaránt befolyásolja a nyersanyagminőséget, a feldolgozott élelmiszerek és takarmányok biztonságát, valamint a nemzetközi kereskedelem feltételeit, ezért monitorozásuk és kockázatértékelésük régóta kiemelt feladat (FAO, 2001; FAO, 2006; EFSA, 2023). A toxintermelés az éghajlatváltozással összefüggésben is dinamikusan változik, ami felértékeli a precíz mintavételi stratégiák, a robusztus analitikai módszerek és a komplex kockázatmodellek szerepét (STOEY, 2024).

Az elmúlt másfél évtizedben a mikotoxin-analitika ugrásszerű fejlődésen ment keresztül. Az LC-MS/MS- és LC-HRMS-technikák térnyerése, az UPLC-rendszerek elterjedése, valamint az egyre fejlettebb QqQ- és HRMS-műszerek megjelenése lehetővé tette többkomponensű módszerek kialakítását, amelyek számos mikotoxin egyidejű, nagy érzékenységű meghatározását biztosítják. Ezzel párhuzamosan a multimátrixos eljárások, a „dilute-and-shoot” megközelítések, a módosított QuEChERS-extrakciók és tisztítási stratégiák, valamint az izotóphígításos tömegspektrometria (IDMS) és az elérhető hiteles referenciaanyagok körének bővülése jelentősen növelte az analitikai módszerek érzékenységét, szelektivitását és metrológiai nyomkövethetőségét (TURNER ÉS MTSAL, 2009; TURNER ÉS MTSAL, 2015; JANIK ÉS MTSAL, 2021; SALIM ÉS MTSAL, 2021; TITTELMIER ÉS MTSAL, 2024).

Mindeközben az immunkémiai szűrőmódszerek – így az ELISA és a laterális áramlású tesztek – továbbra is kulcsszerepet töltenek be a gyors kockázatbecslésben, miközben az aptameralapú, molekuláris lenyomatú polimer (MIP) technológiák, valamint az elektronikus orr rendszerek új lehetőségeket nyitottak a gyors, helyszíni alkalmazások számára (NOLAN ÉS MTSAL, 2019; WANG ÉS MTSAL, 2022; JIN ÉS MTSAL, 2023; STOEY, 2024).

A módszertani fejlődés két, egymást kiegészítő trendet egyesít: (i) a robusztus, ISO/IEC 17025:2017 alá tartozó akkreditált, nagy pontosságú laboratóriumi módszerek megszilárdulását, valamint (ii) az intelligens, miniaturizált, adatvezérelt bioszenzoros és prediktív technológiák gyors térnyerését (DHAKAL ÉS MTSAL, 2023; GBASHI ÉS JOBEH, 2024). Ez a hibrid megközelítés a kromatográfiás elválasztás és a tömegspektrometria pontosságát ötvözi a spektroszkópiai és immunkémiai módszerek gyorsaságával, valamint a mesterséges intelligencia által támogatott adatfeldolgozás lehetőségeivel, új perspektívát nyitva a mikotoxin-kockázat gyors és megbízható értékelésében.

Jelen fejezet célja, hogy átfogó képet adjon a mikotoxin-analitika fejlődéséről a klasszikus kromatográfiától az intelligens bioszenzorokig és prediktív modellezésig. Bemutatja a mintavétel, a minta-előkészítés és a módszervalidálás kritikus pontjait; részletezi az LC-MS/MS, LC-HRMS, ELISA, spektroszkópiai és bioszenzoros megközelítések előnyeit és korlátait; valamint áttekinti a minőségbiztosítás, a metrológiai nyomkövethetőség, a nemzeti akkreditáció és az EU-s (pl. (EU) 2023/915) szabályozási környezetet. E szintetizáló megközelítés iránytűként szolgál a kutatók és gyakorlati szakemberek számára harmonizált, robusztus és intelligens analitikai munkafolyamatok kialakításához.

2. Mikotoxinok: osztályozás, toxikológia és előfordulás

2.1. Áttekintés és biológiai eredet

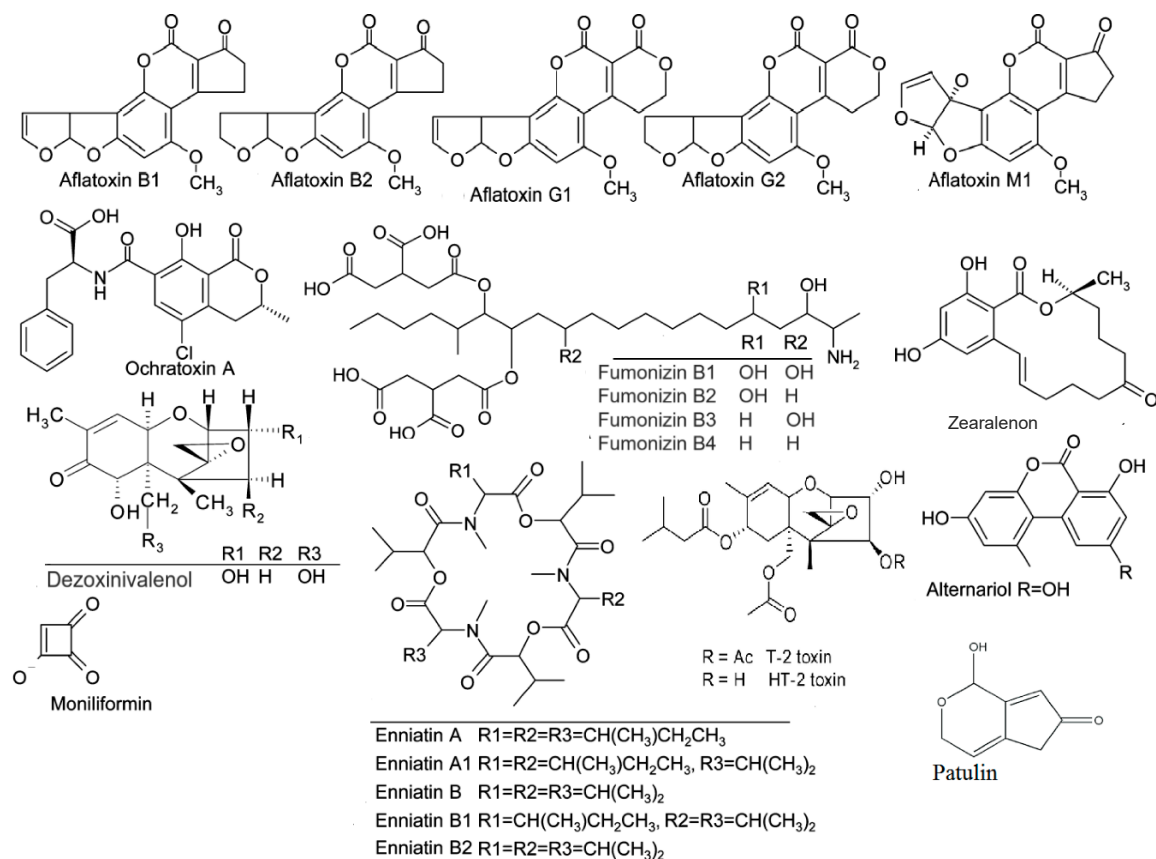
A mikotoxinok kémiai sokféle, alacsony molekulatömegű másodlagos fonalasgomba-metabolitok, amelyeket főként *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Alternaria* és *Claviceps* nemzetségek fajai termelnek. Képződésük a gomba genetikai adottságainak, a gazdanövény összetételének, valamint a környezeti tényezők – különösen a hőmérséklet, a páratartalom, a vízáktivitás és a tárolási körülmények – együttes hatásának eredménye (AGRIOPOULOU ÉS MTSAL, 2020). A szennyeződés a teljes élelmiszer- és takarmányláncban megjelenhet: a növények szántóföldi fertőzésétől (pl. virágzáskori *Fusarium*-fertőzés kalászosokban) a betakarításon, szárításon és tároláson át egészen a feldolgozott termékekig. Ez komoly globális problémát jelent az élelmiszer-biztonság, az állategészségügy és a nemzetközi kereskedelem szempontjából, különösen ott, ahol a klímatis feltételek kedveznek a gombanövekedésnek, de a hatósági kontroll vagy az analitikai infrastruktúra korlátozott.

Jelenleg több mint 500 mikotoxint azonosítottak, de ezek közül csak egy részük rendelkezik jelentős toxikológiai és szabályozási relevanciával. A „klasszikus” fő csoportok közé tartoznak az aflatoxinok (AF), az ochratoxin A (OTA), a fumonizinek (FB), a zearalenon (ZEN), a különféle trichotecének (pl. dezoxinivalenol [DON], nivalenol [NIV], T-2 és HT-2 toxinok), valamint a patulin (PAT). Az utóbbi években fokozott figyelem irányul az úgynevezett „újjonnan megjelenő” mikotoxinokra is, mint az alternariol (AOH), az enniatinok (ENN-ek) és a beauvericin (BEA) (TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025). Az éghajlatváltozás tovább bonyolítja a képet: egyes toxinok – például az aflatoxinok – ma már olyan földrajzi területeken is megjelennek, ahol korábban nem voltak jellemzők, míg a *Fusarium*-toxinok előfordulási mintázata is átrendeződhet. Ez tovább erősíti a megbízható, harmonizált analitikai módszerek és a jó minőségű adatokra épülő kockázatértékelés szerepét.

2.2. A mikotoxinok kémiai osztályai és szerkezeti jellemzőik

A mikotoxinok kémiai sokfélék: megtalálhatók közöttük poliketidek, aminosav-származékok és szeszkviterpének is, ennek megfelelően fizikai-kémiai tulajdonságaik – oldhatóság, sav-bázis karakter, stabilitás – széles skálán mozognak. Az aflatoxinok difurán-kumarin vázas poliaromás vegyületek, nagyfokú fotokémiai stabilitással; a trichotecének epoxidgyűrűje felelős a fehérjeszintézis-gátló hatásért. A zearalenon egy rezorcilsav-lakton szerkezetű molekula, kifejezetten ösztrogénhatással, míg a fumonizinek hosszú láncú aminopoliolok, amelyek a szfingolipid-anyagcserét gátolva idegrendszeri és fejlődési rendellenességekhez vezethetnek (KRSKA ÉS MTSAL, 2006). Az OTA klórozott izokumarin-származék, fenilalaninnal konjugálva, elsősorban vesekárosító potenciállal rendelkezik. A fő mikotoxinosztályok reprezentatív kémiai szerkezeteit az 1. ábra szemlélteti.

E szerkezeti sokféleség megértése nem pusztán elméleti kérdés: közvetlenül meghatározza, milyen extrakciós oldószerek és pH-tartományok alkalmazhatók, milyen kromatográfiás technika (LC, de egyes toxinoknál, akár GC) és módszer (oszlop, gradiens, mozgófázis) biztosítja az elválasztást. Tömegspektrometria esetén milyen ionizációs módok (EI, ESI, APCI; UniSpray™ ionforrások, pozitív/negatív polaritási módok) és detektálási stratégiák (LC-MS/MS, LC-HRMS) adnak kellő érzékenységet. Ugyanez a kémiai sokszínűség az újabb bioszenzoros rendszerek (aptamer-, MIP- és immunszenzorok) fejlesztésénél is meghatározó, mivel a kötőhelyek specificitását és az érzékelési mechanizmust is befolyásolja.



1. ábra. A fő mikotoxinosztályok reprezentatív kémiai szerkezetei

(Forrás: AGRIPOULOU ÉS MTSAL. [2020] nyomán)

2.3. Toxikológiai jelentőség

A mikotoxinok toxikológiai hatásai az akut mérgezéstől a krónikus, több szervrendszert érintő betegségekig terjednek. Az aflatoxinok, különösen az AFB₁, erősen hepatotoxikusak és karcinogének; az IARC az aflatoxin B₁-et az 1. csoportba („emberre bizonyítottan rákkeltő”) sorolja. Az OTA elsősorban nefrotoxikus, immunmoduláns és potenciálisan karcinogén (IARC 2B kategória). A fumonizinek (különösen FB₁) neuro- és hepatotoxikusak; állatkísérletekben velőcsőzáródási rendellenességeket és nyelőcsőrák-kockázatonövekedést figyeltek meg. A trichotecének – például DON, T-2 és HT-2 – a fehérjeszintézis gátlásán keresztül okoznak hányást, étvágytalanságot, emésztőszervi tüneteket és immunrendszeri gyengülést. A zearalenon kifejezetten ösztrogénhatású, így termékenységi zavarokat és reprodukciós problémákat idézhet elő, főként sertésben. A patulin genotoxikus és immunszuppresszív hatású, elsősorban almafélékben fordul elő.

Az emberi expozíció döntően az élelmiszerfogyasztáson keresztül történik: közvetlenül a szennyezett növényi eredetű élelmiszerek (gabonák, diófélék, fűszerek, aszalt gyümölcsök) révén, valamint közvetve állati eredetű termékek (tej, tojás, máj) fogyasztásával, amelyekben az eredeti toxin metabolitjai is megjelenhetnek (pl. AFM₁ a tejben). A krónikus, alacsony dózisú expozíció különösen a trópusi és szubtrópusi fejlődő régiókban jelent komoly kockázatot, ahol a klimatikus feltételek kedveznek a fonalas gombák növekedésének, ugyanakkor a tárolási körülmények és a hatósági ellenőrzés nem kielégítő. Epidemiológiai adatok szerint a koexpozíció – több mikotoxin egyidejű jelenléte – sokkal gyakoribb, mint az egyedi szennyeződés. Ez felveti az additív vagy szinergista hatások lehetőségét, és megkérdőjelezi a hagyományos „egy toxin – egy hatás – egy határérték” megközelítést (DASI-NAVARRO ÉS MTSAL, 2024; RAKK ÉS MTSAL, 2023).

Analitikai oldalról ez megerősíti a multitoxin LC–MS/MS- és HRMS-módszerek fontosságát, amelyek több tucat mikotoxin egyidejű meghatározását teszik lehetővé (LAPRIS ÉS MTSAL, 2024). A főbb szabályozott és újonnan megjelenő mikotoxinokat, azokat termelő gombákat, toxikológiai hatásukat és az egyes analitikai/szabályozási megjegyzéseket az 1. táblázat összegezi.

1. táblázat. A főbb szabályozott és újonnan megjelenő mikotoxinok, termelő gombák, toxikológiai hatások és analitikai/szabályozási megjegyzések

Mikotoxin csoport	Jellemző vegyületek	Fő termelő gombák	Fő toxikológiai hatások	Analitikai/szabályozási megjegyzések
Aflatoxinok	AFB ₁ , AFB ₂ , AFG ₁ , AFG ₂ , AFM ₁	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. parasiticus</i>	hepatotoxikus, karcinogén (IARC 1. csoport)	Szigorú határértékek (pl. 2 µg·kg ⁻¹ AFB ₁ gabonákban); LC–MS/MS, ELISA és bioszenzorok széles körben alkalmazottak (ABREU ÉS MTSAL, 2023; KIM ÉS MTSAL, 2023b).
Ochraoxinok	OTA, OTB	<i>Aspergillus ochraceus</i> , <i>Penicillium verrucosum</i>	nefrotoxikus, teratogén, immun-szuppresszív	Határérték 3–10 µg·kg ⁻¹ gabonában/kávéban; fluoreszcens HPLC, LC–MS/MS és SERS-alapú szenzorok (ZHAO ÉS MTSAL, 2024).
Fumonizinek	FB ₁ , FB ₂ , FB ₃ , FB ₄	<i>Fusarium verticillioides</i> , <i>F. proliferatum</i>	neuro- és hepatotoxikus; nyelőcsőrák kockázata	LC–MS/MS az elsődleges módszer; szabályozott (400–4000 µg·kg ⁻¹); hordozható szűrőmódszerek fejlesztés alatt (SARVER ÉS MTSAL, 2024).
Trichotecének	DON, NIV, T-2, HT-2	<i>F. graminearum</i> <i>F. culmorum</i> <i>F. sporotrichioides</i>	fehérjeszintézis-gátlás, hányinger	GC–MS és LC–MS/MS validált módszerek; gépi tanulás a DON előrejelzésére búzában (FOMINA ÉS MTSAL, 2024).
Zearalenon	ZEN, α-ZEL, β-ZEL	<i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum</i>	ösztrogénhatás, reprodukciós zavarok	LC–MS/MS és HRMS a módosított formákra; hitelesített referenciaanyagok elérhetők (LIJALEM ÉS MTSAL, 2024).
Patulin	PAT	<i>Penicillium expansum</i> , <i>Byssoschlamys nivea</i>	genotoxikus, immun-szuppresszív	Szabályozott az almatermékekben; HPLC-FLD és UHPLC–MS validált módszerek (SADOK ÉS KRZYSZCZAK, 2023).
Újonnan megjelenő toxinok	ENN-ek, BEA, AOH, TeA, MON	<i>Fusarium</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Monascus</i> fajok	citotoxikus, endokrin rendszert zavaró hatások	HRMS-alapú „suspect” szűrés; hivatalos határértékek még nincsenek (TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025).

2.4. Új és „maszkolt” mikotoxinok

A modern HRMS- és metabolomikai kutatások feltárták, hogy a mikotoxinok gyakran konjugált vagy kötött („maszkolt”) formában is jelen vannak. Ezek a formák a növény vagy mikroorganizmus detoxifikációs reakciói során keletkeznek (pl. glükozid-, szulfát-, malonil-konjugátumok, illetve mátrixhoz kötött formák). A legismertebb példa a DON-3-glükozid, amely az emésztőrendszerben visszaalakulhat aktív DON-ná, így a tényleges expozíciót növeli (PASCARI ÉS MTSAL, 2023; VERRI HERNANDES ÉS WARTH, 2024).

Ezzel párhuzamosan az *Alternaria*, *Monascus*, *Cladosporium* és *Fusarium* fajok által termelt „újonnan megjelenő” mikotoxinok – mint az enniatinok, BEA, MON, AOH, TeA és AME – egyre gyakrabban bukkannak fel monitoringprogramokban. Ezek toxikológiai adatbázisa hiányos, határértékeik nincsenek, és referenciaanyagaik is korlátozottan elérhetők (ZHANG ÉS MTSAL, 2023a; GARRIDO-RODRÍGUEZ ÉS MTSAL, 2024; LIJALEM ÉS MTSAL, 2024). Fontos megemlíteni az acilezett fumonizinszármazékokat is (*N*-, valamint 5-*O*-palmitoil-, oleoil- és linoleoil-FB1 toxinok), amelyeket magyar kutatók (BARTÓK ÉS MTSAL, 2010, 2013) találtak meg *Fusarium verticillioides* gombával rizstenyésztésben történő szilárdfázisú fermentációt követően, és amelyek egyrészéről már kimutatták, hogy toxikusabbak, mint az FB1 toxin (CSENKI ÉS MTSAL, 2023). A jövő iránya a kiterjesztett, kumulatív kockázatértékelés, amely nemcsak a szabad, hanem a módosított formákat és az együttes expozíciót is figyelembe veszi (TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025).

2.5. Összefoglalás

A mikotoxinok világa dinamikusan bővül: egyrészt nő a jól ismert, szabályozott toxinok köre, másrészt egyre több új és módosított forma válik ismertté, amelyek toxikológiai jelentősége csak részben ismert. A klasszikus toxinprofilok földrajzi újraeloszlása, a koexpozíció gyakorisága és a maszkolt formák megjelenése azt vetíti előre, hogy a jövőben a kumulatív és kombinált kockázatértékelés kerül előtérbe az egyszerű, egyedi határértékekkel szemben. Analitikai oldalról mindez komplex, nagy lefedettségű rendszerek alkalmazását igényli, amelyekben a multimikotoxin LC-MS/MS és HRMS-módszerek biztosítják a kvantitatív, jogérvényesítésre alkalmas méréseket, a gyors, terepi szűrőmódszerek (ELISA, LFIA, bioszenzorok) támogatják a döntéshozatalt, a minőségbiztosítási és akkreditációs keretek garantálják a megbízhatóságot és az összehasonlíthatóságot.

3. Szabályozási és minőségbiztosítási keretek

A mikotoxinokra vonatkozó szabályozás elsődleges célja, hogy az élelmiszerekkel és takarmányokkal történő expozíció toxikológiailag elfogadható tartományban maradjon, és az ehhez kapcsolódó analitikai eredmények tudományosan megalapozottak, laboratóriumok között összehasonlíthatók és metrológiailag nyomon követhetők legyenek. Nemzetközi szinten a Codex Alimentarius CXS 193–1995 dokumentuma rögzíti az élelmiszerekben előforduló szennyezőanyagokra vonatkozó általános elveket és több szennyező maximális szintjét (CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION, 2023). Az Európai Unióban az élelmiszerekre vonatkozó mikotoxin-határértékeket (ML) az (EU) 2023/915 rendelet határozza meg, amelyet a dezoxinivalenol (DON) tekintetében a (EU) 2024/1022, míg a T-2 és HT-2 toxinok vonatkozásában a (EU) 2024/1038 rendelet módosított. E jogszabályok összesen 11 mikotoxinokra vonatkozó maximális szintet (ML-paraméter) írnak elő különböző élelmiszer-kategóriákban, amelyek analitikai értelemben 19 különálló, kémiaiilag definiált mikotoxin-komponens megbízható meghatározását teszik szükségessé. A takarmányokra a 2002/32/EK irányelv vonatkozik (EURÓPAI BIZOTTSÁG, 2013). A mikotoxinok hatósági ellenőrzéséhez kapcsolódó ML-eket (EU) 2023/2782 rendelet részletezi.

A főbb minőségbiztosítási keretrendszereket az élelmiszerek, takarmányok esetén a mikotoxinok analíziséhez, mintavételéhez maximális szintjük stb. kapcsán a 2. táblázat összegezi.

2. táblázat. Fő QA- és szabályozási keretrendszerek mikotoxin-analízishez és ahhoz kapcsolódóan élelmiszerek és takarmányok kapcsán

Keretrendszer / szabvány	Hatókör	Fő paraméterek / kritériumok	Elfogadási tartományok	Hivatkozás
EU 2021/808/EK	Analitikai módszervalidálás	Szelektivitás, visszanyerés, precizitás, CC α , CC β	Visszanyerés 70–120%; RSD $\leq$ 20%	EUROPEAN COMMISSION (2021)
EU 401/2006	Mintavétel és analízis élelmiszerekben	Mintaméret, homogenitás, elfogadási kritériumok	Mátrixfüggő előírások	EUROPEAN COMMISSION (2006)
EU 2023/915	Maximális szintek szennyezőkre	mikotoxinok (és más szennyezők) ML-je különböző termékekben	Termék-specifikus határértékek	EUROPEAN COMMISSION (2023)
Codex CXS 193–1995	Globális standard szennyezőkre	ML-ek aflatoxinokra, OTA-ra, DON-ra, fumonizinekre, ZEN-re	Harmonizált ML-ek	CODEX ALIMENTARIUS (2023)
ISO/IEC 17025:2017	Laboratóriumi kompetencia	QA/QC rendszer, validálás, nyomon követhetőség	Akkreditációs megfelelés	ISO (2017)
ISO 24333:2009	Gabonák mintavétele	Reprezentatív mintavételi protokollok	–	ISO (2009)
AOAC 2016.04 & 2018.01	Validált módszerek	Pontosság, precizitás, robusztusság	Visszanyerés 70–125%	AOAC INTERNATIONAL
Eurachem Guide	Bizonytalanság becslése	Kombinált standard bizonytalanság kvantifikálása	Tipikus cél $U \leq 20\%$	EURACHEM (2012)

(Forrás: SORBO ÉS MTSAL. [2022]; ABREU ÉS MTSAL. [2023]; LIJALEM ÉS MTSAL. [2024]; ZHANG ÉS MTSAL. [2023b], valamint a felsorolt keretrendszerek és szabványok)

A mikotoxin-analitikai módszerek validálásának és minőségbiztosításának uniós kereteit a 2021/808/EK határozat az állati eredetű élelmiszerekben előforduló farmakológiailag aktív anyagok maradékainak analitikai teljesítménykövetelményeit szabályozza; mikotoxin-analízisre közvetlenül nem vonatkozik, ugyanakkor alapjai értékes útmutatások. A permetszermaradék-analitikában alkalmazott SANTE/11312/2021 v2026 és SANTE/2023/10612 dokumentumokon alapuló módszertanhoz kapcsolódóan a mikotoxinok egyes módszertani teljesítményének jellemzőit és az ezekre vonatkozó ajánlásokat a SANTE/12089/2016 útmutató tartalmazza. Ezek meghatározzák többek között a visszanyerés, a precizitás, az azonosítási kritériumok, az ionarányok és a mérési bizonytalanság elfogadható tartományait (SORBO ÉS MTSAL., 2022; ABREU ÉS MTSAL., 2023). A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a mikotoxin-meghatározásra alkalmazott módszerektől jellemzően 70–120% közötti visszanyerést, RSD $r \leq 15\%$ ismételhetőséget, RSD $r \leq 20\%$ reprodukálhatóságot és $U \leq 20\%$ kiterjesztett mérési bizonytalanságot várnak el, különösen a határérték-közei koncentrációtartományban (EURACHEM/CITAC, 2012). Az analitikai kiválóság ugyanakkor nem kizárólag a teljesítménymutatókon múlik, hanem azon is, hogy a laboratórium működése

menyiben felel meg a nemzetközi minőségirányítási elveknek. Ezt az ISO/IEC 17025:2017 szabvány rögzíti, amely a vizsgáló laboratóriumok kompetenciakövetelményeit, a QA/QC-rendszer fő elemeit, valamint a módszervalidálás, a kalibrálás és a metrológiai nyomkövethetőség elvárásait írja le. Magyarországon ezen követelmények teljesítését a Nemzeti Akkreditáló Hatóság (NAH) felügyeli; a NAH az Európai Akkreditációs Együttműködés (EA) és az ILAC-MRA nemzetközi megállapodások tagjaként biztosítja, hogy a hazai laboratóriumi eredmények nemzetközileg elismertek és más országok adataival összevethetők legyenek.

A minőségbiztosítás gyakorlati pillérét a tanúsított referenciaanyagok (CRM-ek), az izotópos hígításos LC-MS/MS-módszerek és a rendszeres körvizsgálatok adják. A CRM-ek és mátrixillesztett kalibrációs standardok, valamint a ^{13}C -jelzett belső standardok alkalmazása jelentősen javítja a kvantitatív meghatározások pontosságát és a laboratóriumok közötti összehasonlíthatóságot (ZHANG ÉS MTSAL, 2023a). Napjainkban egyre inkább elvárás, hogy a referenciaanyagok ISO 17034:2016 szabvány szerint akkreditált gyártótól származzanak. Az EURL-Mycotoxins és a FA-PAS által szervezett körvizsgálatokban való részvétel folyamatos visszajelzést nyújt a módszerek reprodukálhatóságáról és a hazai laboratóriumi hálózat nemzetközi teljesítményéről. A szabályozás fejlődése arra utal, hogy az Európai Unió a jövőben egyre nagyobb figyelmet fordít a módosított vagy maszkolt toxinformák – például a DON-3-glükózid – expozícióhoz való hozzájárulásának értékelésére, amelyeket jelenleg elsősorban kockázatértékelési és monitoring szinten vesznek figyelembe. Ennek megfelelően a modern QA- és validálási keretrendszerek már nemcsak a „klasszikus” szabad toxinokra, hanem a teljes, biológiailag releváns expozíció minél pontosabb megragadására törekednek.

4. Mintavételi és minta-előkészítési stratégiák

4.0. Alapfogalmak

A mikotoxin-analízisben kulcsfontosságú a mintavételi alapfogalmak pontos ismerete a megbízható és reprezentatív eredmények eléréséhez.

- *Mintavételi egység* • A tétel adott mintavételi szabványban meghatározott azon része, amelyből az átlagmintát képezzük, például: sík raktár esetén 500 tonna, siló esetén 1 cella vagy torony.
- *Mintavétel* • Azon műveletek összessége, amellyel a részmintát a vizsgálandó tételből elkülönítjük.
- *Részminta* • A mintavevő eszköz által a tétel egy pontjából (1-1 leszúrásból) egy adott időben (siló gépi mintázása esetén a folyamatosan keletkező minta) vett minta.
- *Átlagminta* • A részminták átlagolásából (mintaosztóval) képzett minta, általában mintavételi egységenként 3 (4) db 4 kg-os minta = 1 sorozat. A labor és letéti minták összessége, amely a tételt külön-külön is reprezentálja.
- *Laborminta* • A részminták összekeverése, és mintaosztóval történő leosztása után keletkező azon minta, amely a tétel minőségét és állapotát reprezentálja, és a laboratóriumba vizsgálatra szánnak.
- *Ellen- vagy letéti minta* • A részminták összekeverése és mintaosztóval történő leosztása után keletkező azon minta, amely a tétel minőségét és állapotát reprezentálja, és a mintatárban megfelelően és azonosíthatóan tárolt, ellenőrzésre bármikor felhasználható mintarészlet.

4.1. A mintavétel és minta-előkészítés fontossága

A mikotoxin-vizsgálatok megbízhatóságát a gyakorlatban sokszor a műszeres módszerek teljesítményével azonosítjuk, pedig a teljes mérési bizonytalanság jelentős része már jóval az LC-MS/MS, ELISA vagy más detektálási lépés előtt, a mintavétel és a minta-előkészítés szakaszában dől el. Számos elemzés szerint a mikotoxin-analízis összesített bizonytalanságának akár 60–80%-a is a mintavételi hibákból származik, nem pedig a műszeres variabilitásból (ESBENSEN, 2020; SORBO ÉS MTSAL, 2022).

Ennek alapvető oka, hogy a mikotoxinok jellegzetesen inhomogén módon oszlanak el az ömlesztett anyagokban: egy silóban tárolt kukorica- vagy búzatétel nagy részében alig mérhető szennyezettség lehet, miközben kisebb „forró pontokban” nagyságrendekkel magasabb koncentráció jelenik meg (CHELI ÉS MTSAL, 2009; KRSKA ÉS MTSAL, 2006). A mintavétel feladata ezért az, hogy ezt a térbeli heterogenitást statisztikailag „lesimítsa”, és olyan laboratóriumi próbamintákat biztosítson, amelyek a teljes tételt megfelelően reprezentálják.

A mikotoxinok vizsgálata során a vizsgálat bizonytalanságát döntően a mintavétel határozza meg, ugyanis a terményeken/terményekben a toxinok eloszlása nagyon heterogén. Az analitikai meghatározás szempontjából az átlagminták megfelelő homogenizálása nagyon fontos. A minták szemcseméretének 1 mm-nél kisebbnek kell lennie, hogy megfelelő homogenitást lehessen elérni a darált minták kevertetése során, illetve a megfelelő extrakciós hatások eléréséhez.

Reprezentatív mintavétel

A mintavétel során a reprezentativitás kulcsfontosságú. Egy 500 tonnás tételből mindössze 10 kg-os minta (0,002%) kerül kivételre. Ez a 10 kg minta a laboratóriumban további mintaosztáson esik át, melynek során 50 g-os részminta (az eredeti 10 kg-nak 0,5%-a) képződik. Végül az analitikai előkészítés során ebből az 50 g-ból mindössze 5 mg (az eredeti 500 tonnának 0,01%-a) kerül tényleges vizsgálatra. Ez az eredeti mennyiség arányában (500 t / 5 mg) egy elképesztően kis frakciót jelent: 5 mg / 500 000 000 000 mg, azaz 10^{-11} rész. Ebből adódóan egy 5 ppb-s ($5 \text{ ng g}^{-1} = 5 \text{ pg/mg}$) koncentráció esetén 25 pg az 500 t-hoz képest, ami $5 \times 10^{-16}\%$ -ot jelent.

A „ppb” probléma

A mikotoxinok jelentős humán és állategészségi problémákat okozhatnak már alacsony, akár ppb (part-per-billion, milliárdad rész, $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) koncentrációban is. A ppb-nagyságrend szemléltetésére:

1 egység az 1,000,000,000-ból

- 1 másodperc 32 évben
- 1 szem homok 22 kg-ból
- 1 kukoricaszem 3,5 vasúti kocsi kukoricából.

Minőség és állag – a heterogenitás forrásai

A mikotoxinok eloszlása nemcsak mennyiségi, hanem minőségi szempontból is heterogén. Fontos figyelembe venni az alábbiakat:

- vertikális rétegződés (pl. szermaradványok),
- horizontális rétegek (pl. GMO),
- fizikai paraméterek osztályozódása (kukorica törött szem, közepe, teteje),
- kémiai paraméterek eloszlása (pl. esésszám),
- nem homogén eloszlású minőségi problémák (pl. toxin, szermaradvány),
- átlagminták reprezentatív jellege (mintavételi alap, növekmény stb.),
- foszfin (gázkoncentráció).

Mindezek miatt minden rétegből és nagy gyakoriságú mintavételre van szükség a reprezentativitás biztosításához.

A mintavétel elméleti alapját ESBENSEN (2020) által továbbfejlesztett Mintavétel Elmélete (Theory of Sampling, TOS) adja. Ez az elmélet rávilágít arra, hogy a mintavételi hibák több, egymásra épülő komponensből állnak: a részecskék heterogenitásából fakadó alaphiba, a különböző méretű vagy sűrűségű részecskékből eredő csoportosulási és szegregációs hiba, illetve az inkrementumok helytelen kijelöléséből adódó hibák együtt határozzák meg, mennyire tekinthető reprezentatívnak egy végső laboratóriumi minta. Ha ezek közül bármelyiket elhanyagoljuk, a legkorszerűbb LC-MS/MS- vagy HRMS-rendszer is csak „precízen” fog mérni egy rosszul vett mintát.

A mintavétel kockázata

A nem megfelelő mintavétel két fő kockázatot rejt magában:

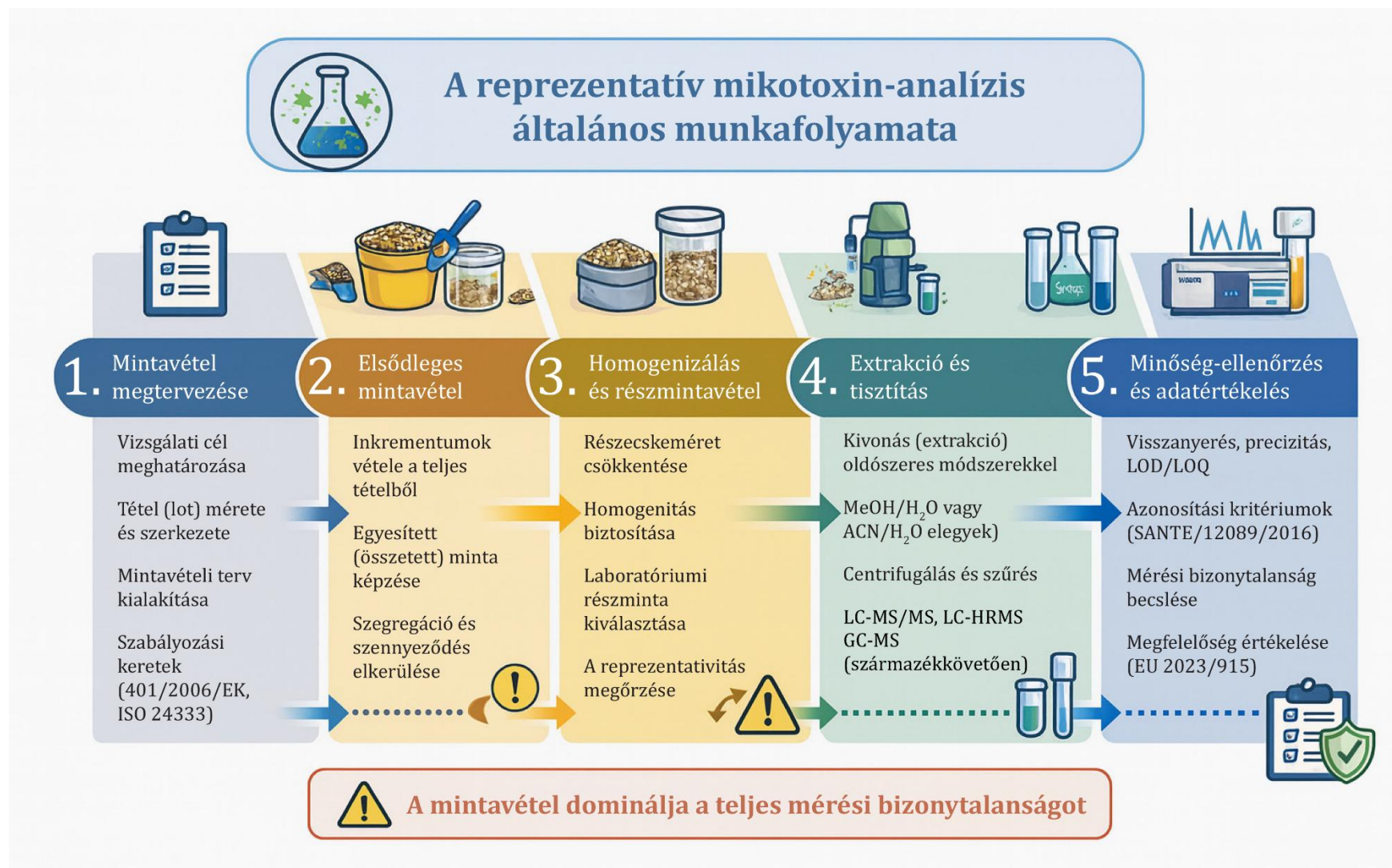
- Felülbecslés: a jó tételt visszautasítjuk magas érték miatt, annak ellenére, hogy az valójában megfelelő, ez álpozitív.
- Alulbecslés: a rossz tételt elfogadjuk annak ellenére, hogy az valójában magas értéket tartalmaz, ez álnegatív. Ezek a kockázatok kiemelik a pontos és reprezentatív mintavétel elengedhetetlen szerepét a megbízható analitikai eredményekhez.

A 2. ábra a reprezentatív mikotoxin-analízis általános munkafolyamatát szemlélteti.

4.2. Mintavételi stratégiák és a mintavétel elmélete (Theory of Sampling, TOS)

Az Európai Unióban a mikotoxinok mintavételét, minta-előkészítését, és az elfogadási kritériumokat a 401/2006/EK rendelet szabályozza, amely részletes előírásokat adott különböző élelmiszer-mátrixokra – például gabonákra, diófélékre, aszalt gyümölcsökre, fűszerekre és bébiételekre – vonatkozóan. Azóta módosítások voltak a rendelet kapcsán, ám még mindig érvényes. Az (EU) 2023/2782 bizottsági rendelet az (EU) 2023/915 rendeletet módosítja, kizárólag az egyes szennyezőkre vonatkozó maximális szintek pontosítása és frissítése céljából, különösen az újabb toxinokra (EURÓPAI BIZOTTSÁG, 2006; 2023).

A jogszabályok meghatározzák az elemi minták számát a tétel tömegének függvényében, az összetett (aggregált) minta minimális tömegét, a mintacsökkentés és homogenizálás módját, valamint a dokumentálás és nyomon követhetőség követelményeit. Egy tipikus példa: egy mintegy 50 tonnás gabonátétel esetén legalább 100 elemi mintát kell venni, amelyek együttesen körülbelül 10–20 kg összmintát adnak. Ezt az összetett mintát ezután laboratóriumi körülmények között csökkentik és homogenizálják tovább (EURÓPAI BIZOTTSÁG, 2006; ISO 24333:2009). A szabványos eljárások hangsúlyozzák, hogy a mintavételi tervnek nemcsak a tétel tömegét, hanem annak fizikai elrendezését is figyelembe kell vennie: más stratégiát igényel egy ömlesztve tárolt gabona, egy zsákolt készlet vagy egy tartálykocsiban szállított liszt. A Codex Alimentarius vonatkozó irányelvei (CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION, 2023) ugyanezt a logikát követik, globális szinten segítve a mintavételi gyakorlatok harmonizációját.



2. ábra. A tereptől a műszerig – a reprezentatív mikotoxin-analízis általános munkafolyamata

(Forrás: az EC 401/2006/EK rendelet, az ISO 24333:2009 és ESBENSEN [2020] nyomán)

4.2.1. Mintavételre vonatkozó általános előírások

A mintavételi eljárások során az alábbi általános előírásokat szükséges betartani:

- A mintavevő eszköz (stekker) tiszta, száraz és jól működő legyen.
- A mintavétel mindig a terményhalom vizuális, érzékszervi (szín, szag, állag, rovar) ellenőrzésével kezdődik.
- A síkraktárban általában 500 tonnánként (vagy a megbízásban leírtak szerint) 1 sorozat (4 x 4kg) átlagmintát készítünk, amelyet legalább 30 leszúrásból vett részminták átlagolásából, mintaosztóval képzünk. 500 tonnánál nagyobb mennyiség esetén képzeletben osztjuk fel az adott garmadát 500 tonnánkénti egységekre. Amennyiben lehetséges, minden rétegből kell mintát venni. 2,5-3 méter halom magasság felett javasolt a gépi mintavétel.
- A silótornyok, -cellák esetén vagy gépi mintavevővel vagy áthúzatással (húztatás ideje mennyiségtől függően 0,5-1,5 óra) végezzük a mintavételt.
- A szállítójárművek (kamion, vagon, hajó) esetén háromtonnánként legalább egy leszúrást szükséges. Megrakott kamionból tehát minimum nyolc helyről. Általában rakottan, kirakodásra érkező vagon, hajó ritkán van Magyarországon, mivel főleg ezen járművekkel exportra megy az áru. Vagon, hajó rakodása esetén a rakodás ideje alatt a rakodás folyamatában, minél gyakrabban vegyünk a részmintákat.
- A vett részminták összekeverése után mintaosztóval készítsük az átlagmintákat.
- A mintadobozt tele, a mintazacskót a rajta lévő címke tetejéig kell tölteni.

Síkraktárban történő mintavétel

A mintavétel helyének megtervezése síkraktárban kulcsfontosságú. A tételt (halom) a megbízásban szereplő mintavételi szabványnak megfelelően osszuk fel, általában 500 tonnás mintavételi egységekre. Használjuk az égtájakat és az oszlopokat támpontként a felosztáshoz, és a jegyzőkönyvi rajzon számmal nevezzük el az egyes tételeket, amely egyben a minták elnevezése is lesz! Jegyzőkönyvön rajzzal rögzítsük, honnan vesszük a mintát, ha a halom csak egy részére szól a megbízás. A mintavétel során mindig a tőlünk legtávolabb eső résztől érdemes haladni kifelé. 500 tonnánként legalább 30 helyről vegyünk részmintát, amelyek együttes tömegének legalább 25-30 kg-nak kell lennie. Ebből lehet megfelelően keverve, homogenizálás után mintaosztóval gabona esetén 6 db 4 kg-os, olajmag esetén 4 db 4 kg-os átlagmintát készíteni.

- Kézi mintavétel: 2,5 m átlagos halommagasság alatt, stekkerrel.
- Gépi mintavétel: 2,5 m átlagos halommagasság felett, vákuumos mintavevő eszközzel.

Silóban történő mintavétel

- Húztatással: A húztatás ideje mennyiségtől függően 0,5-1,5 óra. Ez idő alatt vett 25-30 db részmintából homogenizálás után készítsük a 4 db 4 kg-os (gabona esetén 6 db 4 kg-os) átlagmintát.
- Gépi mintavétellel: Vasbeton siló esetén általában 1 db mintavételi pont van a silócella tetején lévő ajtóból adódóan, míg fémsiló esetén, az átmérőtől függően több ponton (3-5 ponton) vegyünk a mintát. Munkavédelem szempontjából (a porrobbanást elkerülendő) a mintavevőcső mindig legyen egy fémhuzallal összekötve, letestelve a siló valamely fémes részével.

Kamionos áruszállítás esetén történő mintavétel

A kamionokból történő mintavétel specifikus szabályok szerint történik, amelyek az alábbiakat várják el:

- 15 tonnáig legalább öt mintavételi pont és 15–30 tonnás szállító járművek esetében legalább 8 mintavételi pont,
- érzékszervi vizsgálat,
- nedvességtartalom-ellenőrzés,
- beltartalom meghatározása (szerződés szerint),
- tisztaság vizsgálata (szerződés szerint),
- mintakészítés.

Az aratás utáni, de raktározás előtti mintavétel céljai

- előzetes minősítés az árurol,
- későbbi folyamatok erre épülnek (analízis, tanúsítvány kiállítása),
- nem mindig reprodukálható (szállítás, feldolgozás),
- állaghibák felfedése,
- reprezentatív minta a tételről,
- minden réteg ellenőrzése,
- beltartalom meghatározása,
- nemkívánatos anyagok kiszűrése (toxin, szermaradvány, GMO),
- nyomon követés, utólagos ellenőrzések.

4.2.2. Akkreditált mintavételi módszerek és szabványok

A fentebb említett általános mintavételi eljárásoktól az egyes szabványokban meghatározott akkreditált mintavételi módszereket a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat. A mintavételi szabványok és vonatkozó mintavételi egység, rész- és átlagmintaszám tekintetében

Mintavételi szabványok	Mintavételi egység (tonna)	Részmintaszám (darab)	Átlagminta (db/kg)
GAFTA 124 Gabonafélék mintavétele	500 t (0–5 000 t)	min. 30 db/500 t	10 kg
MSZ EN ISO 24333:2010 (ISO 13690) Gabonafélék mintavétele (kézi < 2,5 m < gépi)	500 t alatt (500–1 500 t)	500 t alatt min. 30 db; 500–1 500 t min. 30 db	6 × 4 kg
MSZ 6367-1:1983 – Élelmezési, takarmányozási, ipari magvak és hántolt termények vizsgálata. Előkészítés és mintavétel	tétel egészére	1 db / 5 t	6 × 4 kg/tétel
MSZ EN ISO 6497:2005 Takarmányok mintavétele	500 t	min. 60 db/500 t;	6 × 4 kg/500 t
GMP+	tétel egészére	500 t alatt 100 db; 500 t felett = 100 + $\sqrt{\text{tétel mennyisége}}$	8 × 4 kg/tétel
FOSFA / MSZ EN ISO 21294:2017 Olajos magvak mintavétele	500 t (0–5 000 t)	min. 30 db/500 t	4 × 4 kg
MSZ ISO 5500:1992 Olajmagdarák mintavétele	500 t (0–5 000 t)	min. 30 db/500 t	4 × 4 kg

Mintavételi szabványok	Mintavételi egység (tonna)	Rézmintaszám (darab)	Átlagminta (db/kg)
MSZ ISO 5555:2001 Állati és növényi zsírok és olajok mintavétele	tartályból: 500 t; csővezeték-ből: 10 t	tartályból: 300 mm rétegenként; csővezeték-ből: -	2 × 1 kg
MSZ CEN/TS 15568/2007 (ISO 13690) GMO	500 t alatt (500 - 1.500 t)	500 t alatt min. 30 db; 500–1 500 t min. 30 db	6 × 4 kg
401/2006 EK r. Élelmiszerek toxintartalmához mintavétel	tétel egészére	50 t felett min. 100 db	10 kg

(Forrás: MERCTCONTROL HUNGARY, 2025)

A TOS elveit nemcsak élelmiszerek, hanem talaj- és környezeti minták esetében is alkalmazzák. Az TOS-elméletre épülő, módosított protokollok és terepi vizsgálatok azt mutatják, hogy például a forgóosztóval (rotary splitter) végzett mintacsökkentés a hagyományos „kúp- és negyedeléses” eljáráshoz képest akár 50%-kal csökkentheti a mintavételi varianciát (GERLACH ÉS MTSAL, 2002; ESBENSEN, 2020). Ez különösen akkor fontos, amikor a mérés célja határérték-közelbeli megfelelés elbírálása; ilyen esetekben ugyanis a mintavételi bizonytalanság domináns tényezővé válhat.

4.2.3. Mintavételhez szükséges tárgyi feltételek és eszközök

A mintavételi eljárásokhoz az alábbi eszközök szükségesek:

- mintavételi stekker, botszúrcsap (változó hosszúságban, minden rétegből),
- kúpstekker (változó hosszúságban, egy adott rétegből),
- vákuumos mintavételi szett,
- szúrcsap (zsákos kiszerelés, darabáru stb.),
- bogárrosta (kukorica, búza, repce),
- rostasorozat (tisztaság, keverékesség),
- nedvességmérő (tájékoztató jellegű),
- mintaosztó,
- mintazacskó (duplafalu papírzacskó, nylon, vászon, műanyag doboz),
- mintazárás (plombálás).

4.3. Homogenizálás és szemcseméret-csökkentés

A primer mintavétel után a homogenizálás jelenti az első kritikus laboratóriumi lépést. A mikotoxinok gyakran nem egyenletesen, hanem a gabonaszemek maghéjában, csírájában vagy mechanikailag sérült zónákban dúsulnak, vagyis a „toxinszennyezett” részecskék aránya már mikroszinten is eltérő lehet (CHELI ÉS MTSAL, 2009; ZHANG ÉS MTSAL, 2023b). Ha a minta őrlése túl durva vagy egyenetlen, az ebből vett alminták eltérő szennyezettségi szintet fognak mutatni, pusztán fizikai okok miatt. Mikotoxin-analitikában ezért általános ajánlás, hogy a laboratóriumi mintákat legálább 1 mm, sok esetben inkább 0,5–1 mm közötti szemcseméretre őröljék az extrakció előtt.

A korszerű malomrendszerek – kalapácsos, tárcsás, golyós vagy szükség esetén kriogén malmok – célja, hogy ezt az aprítást kontrollált hőterhelés mellett végezzék, minimalizálva a hőérzékeny toxinok (például patulin, bizonyos trichotecének) esetleges degradációját (AGRIPOULOU ÉS MTSAL, 2020). A homogenizálás hatékonyságát tipikusan úgy ellenőrzik, hogy a homogenizált mintából több párhuzamos részletmintát vesznek, majd ezeket azonos módszerrel elemzik. Ha az eredmények relatív szórása (RSD) 15% alatt marad, az általában megfelelő homogenitást jelez mikotoxin-vizsgálatban, különösen olyan szinteknél, ahol a határérték-megfelelés a kérdés (ESBENSEN, 2020; LIJALEM ÉS MTSAL, 2024).

Ezen a ponton jön létre az a laboratóriumi „alpminta”, amelyből a tényleges analitikai részletmintákat (tesztadagokat) kiemelik. Ezek mennyisége módszertől függően jellemzően néhány gramm, LC-MS/MS esetén gyakran 1–5 gramm. A mátrix jellegétől függően további előkezelésre is szükség lehet. Zsíros, olajos magvakat tartalmazó mintáknál például gyakran alkalmaznak hexános vagy petroléteres „zsírtalanítást” az extrakció előtt, hogy csökkentsék a koextrahált lipidek mennyiségét és a mátrixhatást. Magas víztartalmú élelmiszereknél vagy takarmányoknál – például gyümölcsalapú termékeknél, nedves TMR-takarmányoknál – előnyös lehet a fagyasztás, majd fagyasztva szárítás (liofilizálás), amely egyrészt stabilizálja a toxinterhelést, másrészt könnyebben őrlhető, porított mátrixot eredményez (AGRIOPOULOU ÉS MTSAL, 2020; PASCARI ÉS MTSAL, 2023).

4.4. Mintatárolás, stabilitás és izotópos belső standardok

A minták tárolása során az a kulcskérdés, hogy a mintavétel pillanatában fennálló toxinkoncentráció mennyire marad változatlan a vizsgálat időpontjáig. A mikotoxinok többsége kémiaiilag viszonylag stabil, de ez a stabilitás erősen függ a mátrixtól, a hőmérséklettől, a nedvességtartalomtól és az oxigén jelenlététől. A gyakorlatban ezért a laboratóriumi mintákat légmentesen zárható, lehetőleg fényzáró edényekben, hűtve vagy fagyasztva tárolják. Rövid távú, néhány hetes tároláshoz általában elegendő a 4 °C körüli hűtés, hosszabb távú tárolásnál vagy körvizsgálati mintáknál viszont gyakran alkalmaznak liofilizálást és –20 °C vagy annál alacsonyabb hőmérsékletet (LIJALEM ÉS MTSAL, 2024). Az aflatoxinok, fumonizinek és ochraoxin A tartósan száraz, hűvös és sötét körülmények között általában jól stabilizálhatók, míg egyes trichotecének és a patulin érzékenyebbek a fényre, hőre és oxidatív körülményekre (AGRIOPOULOU ÉS MTSAL, 2020). Újabb vizsgálatok arra is rámutattak, hogy például a zearalenon és származékai hosszabb, nem optimális tárolás során oxidatív degradáción mehetnek keresztül, ami a kimutatott koncentráció csökkenését vagy átrendeződését okozhatja (PASCARI ÉS MTSAL, 2023).

A tárolás és a minta-előkészítés során fellépő veszteségek és átalakulások korrigálására ma már széles körben alkalmaznak izotóposan jelölt belső standardokat. A ^{13}C - vagy deutériumjelzett analógok – például $^{13}\text{C}_{15}$ -DON vagy $^{13}\text{C}_{18}$ -ZEN – ugyanazokon a kémiai lépéseken mennek keresztül, mint a natív toxinok, így a jel-/zajarány, a visszanyerés és a mátrixhatás szempontjából is lehetővé teszik a folyamatos korrekciót (RAKK ÉS MTSAL, 2023; ZHANG ÉS MTSAL, 2023a). Ez különösen fontos olyan vizsgálatoknál, ahol nagyon alacsony, határérték-közelbeli szinteket vagy több mikotoxint egyszerre kvantifikálnak.

4.5. A mintavételi bizonytalanság kezelése

Az akkreditált laboratóriumok esetében az ISO/IEC 17025:2017 és az Eurachem/CITAC útmutatói ma már elvárják, hogy a módszerekhez hozzárendelt mérési bizonytalanság kifejezetten tartalmazza a mintavételből származó bizonytalanságot is (EURACHEM, 2012; ABREU ÉS MTSAL, 2023). Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy nem elegendő csupán az LC-MS/MS ismételhetőségéből vagy a kalibrációs görbe hibájából kiindulni, hanem a mintavételi lépéseket is kvantitatívan értékelni kell.

A mintavételi bizonytalanság becslésére több módszert is alkalmaznak. A duplikát módszer lényege, hogy ugyanabból a tételből két független mintavételt végeznek, és a két eredmény közötti eltérésből számolják ki a mintavételi varianciát. Az ISO 21748 és az Eurachem-útmutató modellalapú megközelítést is kínál a különböző bizonytalansági komponensek – mint a kalibráció, a visszanyerés, a precizitás és a mintavétel – kombinálására (EURACHEM, 2012). Több-laboratóriumos vizsgálatok, például JEDZINIAK ÉS MTSAL. (2023) elemzése egyértelműen azt mutatta, hogy ha a mintavételi varianciát figyelmen kívül hagyják, a teljes bizonytalanság akár tízszeres alábecslése is

előfordulhat, különösen heterogén gabonatételek esetén. A modern statisztikai megközelítések – például a Bayes-féle modellezés vagy a Monte Carlo-szimulációk – lehetővé teszik a mintavételi és analitikai variancia együttes terjedésének szimulációját. Így a határérték-megfelelésről hozott döntésekhez nem egyszerű „igen/nem” típusú eredmények, hanem valószínűségi információval alátámasztott konfidenciaintervallumok társíthatók (TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025). Ez különösen fontos olyan esetekben, amikor egy tétel mért értéke nagyon közel esik a jogszabályban rögzített maximális szinthez.

4.6. Minta-előkészítés és módszerteljesítmény

A minta-előkészítés – őrlés, extrakció, tisztítás, hígítás – szorosan összefonódik a módszer validálási paramétereivel. A szelektivitás, visszanyerés, ismételhetőség, LOQ és mérési bizonytalanság valójában nemcsak az LC-MS/MS beállításain múlik, hanem azon is, hogyan bánunk a mintával attól a pillanattól kezdve, hogy a laborba érkezik. A visszanyerés vizsgálata tipikusan úgy történik, hogy egy lehetőleg mikotoxinmentes vagy nagyon alacsony szennyezésű, homogenizált mátrixhoz ismert mennyiségű toxint adagolnak, majd a teljes mintavételi és minta-előkészítési lépést – extrakciót, tisztítást és mérést – végigvizsgálják. A visszamért koncentráció és az elméletileg hozzáadott mennyiség aránya adja meg a százalékos visszanyerést, amely EU-s útmutatók szerint általában 70–120% közötti tartományban tekinthető elfogadhatónak mikotoxinok esetében. Ez a paraméter egyrészt a minta-előkészítés, másrészt a módszer teljesítményének központi mutatója. A kvantitatív LC-MS/MS-meghatározás megköveteli, hogy a kalibrációs görbéket lehetőleg mátrixillesztett standardokkal állítsák elő, vagy megfelelő izotópos belső standardokat alkalmazzanak. Ehhez olyan „blank” vagy közel blank mátrixra van szükség, amelyben a célmikotoxinok szintje elhanyagolható, így a hozzáadott mennyiség és a mért jel direkt módon összekapcsolható (ZHANG ÉS MTSAL, 2023a,b; LIJALEM ÉS MTSAL, 2024). A minta-előkészítés megfelelősége tehát nemcsak a labor technikai rutinja, hanem közvetlenül beágyazódik a validálási dokumentációba is.

4.7. Intelligens mintavételi rendszerek és jövőbeli irányok

Az utóbbi évek fejlesztései egyre erősebben abba az irányba mutatnak, hogy a mintavétel és a minta-előkészítés ne csak statikus protokoll legyen, hanem intelligens, adatvezérelt folyamat. A raktárakban és silókban alkalmazott hiperspektrális képalkotó rendszerek, NIR-szkennerek és más optikai szenzorok képesek valós időben feltérképezni a gabonafolyam felületét, és gépi tanulási algoritmusok segítségével azonosítani a gombafertőzött vagy potenciálisan mikotoxinterhelt zónákat (DHAKAL ÉS MTSAL, 2023; KIM ÉS MTSAL, 2023a).

Párhuzamosan terjednek az IoT-alapú silómonitoring-rendszerek, amelyek folyamatosan mérik a hőmérsékletet, a relatív páratartalmat, a CO₂-szintet és más, a gombanövekedéssel korreláló paramétereket. Ezekből az adatokból prediktív modellek becsülik a penész- és mikotoxin-kockázat alakulását, és szükség esetén automatikus mintavételi riasztásokat küldenek a laboratóriumok vagy üzemeltetők felé (CHEN ÉS MTSAL, 2024; GBASHI ÉS NJOBEH, 2024).

Mindez illeszkedik az „Élelmiszer-biztonság 4.0” koncepciójába, amelyben a terepi érzékelők, a prediktív algoritmusok és a laboratóriumi analitika egy integrált, adatvezérelt rendszer elemeiként működnek együtt. A jövő mintavételi stratégiái így várhatóan kevésbé lesznek „vakok”: a mintavételi pontok kijelölése és a mintavételi sűrűség dinamikusan alkalmazkodni fog a kockázathoz, amit valós idejű adatok és modellek jeleznek.

4.8. Összefoglalás

A mikotoxin-analitika megbízhatósága nem a kromatográfia során, hanem jóval korábban, a mintavétel első lépéseinél kezdődik. A statisztikaialapú, szabályozásban rögzített mintavételi stratégiák, a megfelelő homogenizálás és szemcseméret, a kontrollált tárolási körülmények, az átgondolt minta-előkészítési lépések és az ezekhez kapcsolódó visszanyerési kísérletek együtt határozzák meg, hogy a később alkalmazott LC-MS/MS-, HRMS-, ELISA- vagy bioszenzoros módszerek mennyire tükrözik a valóságot. A 2020 és 2025 közötti szakirodalom és szabályozási fejlemények egyértelműen azt jelzik, hogy a mintavétel, a minta-előkészítés, az extrakció és tisztítás, valamint a módszervalidálás nem választhatók el egymástól: integrált minőségbiztosítási rendszert alkotnak, amelynek célja, hogy a mikotoxin-eredmények jogérvényesítésre, kockázatértékelésre és prediktív modellezésre egyaránt alkalmasak legyenek (ABREU ÉS MTSAL., 2023; SORBO ÉS MTSAL., 2022; TITTELMIER ÉS MTSAL., 2025).

5. Kivonási (extrakciós) és tisztítási technikák

5.1. Áttekintés

A mintavételt és a homogenizálást követően jutunk el ahhoz a szakaszhoz, amelyet az analitikai kémikusok klasszikus értelemben „valódi” laboratóriumi munkának tekintenek: a kivonáshoz és a tisztításhoz. A mikotoxinok a mátrixban jellemzően a $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ tól a $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ tartomány vagy az alatti koncentrációban vannak jelen, miközben körülöttük bőséggel találhatók fehérjék, zsírok, szénhidrátok, pigmentek és számos egyéb komponens, amelyek mind befolyásolhatják az LC-MS/MS- vagy HRMS-mérést. A kivonás célja, hogy a céltoxint kimozdítsuk a mátrixból egy mérhető, oldatfázisú formába, a tisztítás pedig arra szolgál, hogy a zavaró mátrixkomponensek mennyiségét a lehető legnagyobb mértékben csökkentsük (ABREU ÉS MTSAL., 2023; AGRIOPOULOU ÉS MTSAL., 2020).

A modern UPLC-rendszerek korában a fizikai tisztítás – a szerves extraktum centrifugálása és finomszűrése – legalább annyira fontos, mint maga a kémiai kivonás. A $0,22\ \mu\text{m}$ pórusméretű PTFE membránszűrők rutinszerű használata nemcsak a részecskeszennyezés miatti nyomásnövekedést és oszlopkárosodást előzi meg, hanem csökkenti a mátrixhatást is, mivel a nagyobb kolloid részecskék és csapadékok nem jutnak el az ionforrásig. Gyakorlatilag minden fejlettebb kivonási protokoll egy centrifugálási-szűrési lépéssel zárul, függetlenül attól, hogy QuEChERS-ről, SPE-ről vagy immunaffinitásos tisztításról van szó (ABREU ÉS MTSAL., 2023; HU ÉS MTSAL., 2024). A következőkben a legfontosabb kivonási-tisztítási stratégiákat tekintjük át, a klasszikus oldószeres módszerektől a miniatürizált, nanoanyag-alapú és automatizált megoldásokig.

5.2. Hagyományos oldószeres kivonás

A klasszikus oldószeres kivonás hosszú ideig a mikotoxin-analitika alapeszköze volt, és ma is sok módszer kiindulópontja. A gyakorlatban ez úgy néz ki, hogy a finomra őrölt mintához acetonitril-víz vagy metanol-víz elegyet adnak, gyakran enyhén megsavanyítva 0,1–1 v/v% hangyasavval vagy ecetsavval. A savas közeg különösen az ochraoxin A, a zearalenon és más savas karakterű toxinok esetén növeli az extrakció hatékonyságát (ABREU ÉS MTSAL., 2023; HU ÉS MTSAL., 2024). A mintát ezután rázógépen, ultrahangfürdőben vagy intenzív kevertetés mellett kezelik, hogy az oldószer minél nagyobb felületen érintkezzen a mátrixszemcsékkel.

A kivonás után következik a centrifugálás és a szűrés, jellemzően $0,22\ \mu\text{m}$ PTFE membránon. Az így kapott, mikotoxinokban dúsított extraktum vagy közvetlenül vagy további tisztítás után kerül az LC-MS/MS-rendszerre. Ennek a megközelítésnek az erőssége az egyszerűség és a

robusztusság: relatíve kevés speciális eszközt igényel, könnyen adaptálható különböző mátrixokra, és jól illeszthető a hivatalos módszerek világához (SADOK ÉS KRZYSZCZAK, 2023). Ugyanakkor nagy oldószer-felhasználással jár, különösen nagy mintaátbocsátású laborokban, és összetett, erősen színezett vagy zsíros mátrixoknál a pusztán oldószeres extrakció ritkán elegendő a mátrixinterferenciák elfogadható mértékű csökkentésére. Ilyenkor gyakori az ionelnyomás vagy – ritkábban – jelerősítés a tömegspektrométerben, ami torzíthatja a kvantifikációt. Emiatt a klaszikus oldószeres extrakció ma inkább referenciapont: számos modern eljárás célja, hogy oldószer- és időtakarékosabb, ugyanakkor hasonló vagy jobb analitikai teljesítményt nyújtson. Természetesen az extraktum hígításával a „dilute-and-shoot” elvén csekély injektálási térfogat mellett a rendkívül érzékeny és alacsony kimutatási határú LC-MS-rendszerekkel kombinálva költséghatékony, gyors és többnyire csekély vagy elhanyagolható mátrixhatást mutató módszertani megközelítéseket is engedélyez.

5.3. QuEChERS – gyors, moduláris multitoxin-megoldások

A QuEChERS (*Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe*) eljárást eredetileg növényvédőszer-maradékok vizsgálatára fejlesztették ki (ANASTASSIADES ÉS MTSAL, 2003). Az elmúlt közel két évtizedben azonban az egyik legfontosabb és legsokoldalúbb mintaelőkészítési platformmá vált, amelyet széles körben alkalmaznak különböző szerves szennyezők, köztük több mikotoxin egyidejű meghatározására is.

Az eljárás alapelve az egyszerű, mégis hatékony folyadék-folyadék extrakción alapul. A mintát – szükség esetén a víztartalom előzetes beállítását követően – acetonitrillel extrahálják, majd kisózási lépéssel (magnézium-szulfát és nátrium-klorid, esetenként puffertelt sókeverék hozzáadásával) biztosítják az organikus és aqueus fázis gyors és éles elválását. A célkomponensek, mint a peszticidek és mikotoxinok, döntően az acetonitriles fázisba kerülnek, míg számos poláris és ionos mátrixkomponens a vizes fázisban marad (ABREU ÉS MTSAL, 2023).

A QuEChERS eljárás jelentős paradigmaváltást hozott a multikomponenses analitikai vizsgálatok területén. Egyszerűsége és robusztussága miatt rövid idő alatt világszerte elterjedt, és mára számos szabványosított változata ismert. A leggyakrabban alkalmazott módszerek közé tartozik az AOAC Official Method 2007.01, amely hangyasavat tartalmazó acetonitriles extrakciót alkalmaz, valamint a citrát-puffertelt European Standard EN 15662. Emellett kidolgozásra kerültek miniaturizált változatok is, elsősorban alacsony zsírtartalmú mintákra optimalizálva (ANASTASSIADES ÉS MTSAL, 2007).

Az extrakciót általában diszperz szilárd fázisú tisztítás (dSPE) követi. Ennek során az organikus extraktumhoz különböző adszorbenseket adagolnak – például primer-szekunder, valamint (PSA), C18-at, porózus grafit-szenet (GCB), Z-Sep-típusú anyagokat, valamint vízmegkötés céljából magnézium-szulfátot –, majd rövid keverés és centrifugálás után a tisztított felülúszót elemzik. A PSA alkalmazása azonban savas karakterű peszticidek, illetve egyes mikotoxinok, például az ochratoxin A és a fumonizinek részleges veszteségéhez vezethet, ezért ezek vizsgálata során alkalmazása megfontolandó vagy kerülendő.

A dSPE alternatívájaként jelent meg a diszperzív méretkizárásos tisztítás (EMR-lipid), amely hatékonyan távolítja el a lipideket, pigmenteket és egyéb mátrixalkotókat anélkül, hogy a PSA-hoz kapcsolódó hátrányokat hordozná. Mikotoxin-analitikai alkalmazását QuEChERS-t követően UHPLC-MS/MS módszerekkel sikeresen demonstrálták (LONG ÉS MTSAL, 2023). Általánosságban elmondható, hogy a tisztítási lépések során a mátrixkomponensek jelentős része megkötődik az adszorbenseken, miközben a célanalitikák az acetonitriles felülúszóban maradnak. A kapott extraktum megfelelő hígítás, belső standard hozzáadása és szűrés után közvetlenül alkalmas LC-MS/MS-análízisre, illetve oldószercserét követően GC-MS-mérésekre is.

A QuEChERS módszer sikerének kulcsa a modularitás és az optimalizált kompromisszum: elfogadható szelektivitást, megfelelő visszanyeréseket és nagy mintaátesztő képességet biztosít, miközben mérsékelt oldószer- és eszközígénnnyel jár, valamint összhangban áll a zöldkémia alapelveivel. Bár a szuperkritikus szén-dioxid-alapú extrakció szintén hatékony és környezetbarát alternatívát jelent, gyakorlati alkalmazása kevésbé elterjedt, ezért jelen fejezetben nem kerül részletes tárgyalásra.

Az utóbbi években megjelent miniaturizált QuEChERS-protokollok tovább csökkentették az oldószer-felhasználást, miközben jellemzően 70–110% közötti visszanyerést és 15% alatti ismételtelhetőséget biztosítanak, amelyeket a jelenlegi validálási irányelvek elfogadhatónak tekintenek (ABREU ÉS MTSAL, 2023; SADOK ÉS KRZYSZCZAK, 2023). Ennek eredményeként a QuEChERS napjainkban az egyik legszélesebb körben alkalmazott általános minta-előkészítési módszernek tekinthető komplex mátrixok és multikomponenses analitikai feladatok esetén, különösen a mikotoxin-analízis területén.

5.4. Szilárd fázisú extrakció és immunaffinitás-tisztítás

A szilárd fázisú extrakció (SPE) akkor kerül előtérbe, amikor az elválasztás és detektálás különösen érzékeny a mátrixinterferenciákra, vagy a készülék érzékenysége nem teszi lehetővé a mintakoncentráció elkerülését. A hagyományos C18, polimer vagy kevert töltetet tartalmazó adszorbensek alkalmasak a hidrofíli komponensek, pigmentek és makromolekulák jelentős részének eltávolítására, így a tisztított eluátum oldószercserét követően már közvetlenül injektálható LC-MS/MS vagy HPLC-FLD-rendszerre (KRSKA ÉS MTSAL, 2006; ABREU ÉS MTSAL, 2023). Az SPE önálló dúsítási lépésként vagy QuEChERS-extraktumok további tisztítására (pl. só eltávolítása és oldószercsere) is használható.

Az immunaffinitás-oszlopok (IAC) ennél is magasabb szelektivitást kínálnak. Ezekben az oszlopokban specifikus ellenanyagokkal bevont hordozó található, amely a célmikotoxinra – például aflatoxinokra, OTA-ra vagy ZEN-re – szelektíven köt. Amikor az extraktum lassan átfolyik az oszlopon, a toxin megkötődik az antitesten, míg a mátrix túlnyomó része átfolyik. Ezután egy mosási lépés, majd metanolos vagy acetonnitriles elúció következik, amellyel a megkötött toxint már a tisztított mátrixban kapjuk vissza. Ezzel a megoldással klasszikus HPLC-FLD-módszerekben $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ alatti LOQ is elérhető, ami magyarázza, hogy az aflatoxin- és OTA-meghatározás történetileg szinte teljes egészében IAC-alapú volt (KRSKA ÉS MTSAL, 2006; AGRIPOULOU ÉS MTSAL, 2020).

Az IAC-k hátránya a magas fajlagos költség, egyszer használatos jelleg és a szűk analitspektrum. Erre válaszul jelentek meg a többanalitos immunaffinitás-oszlopok, amelyek szerkezetileg rokon mikotoxinokat egyidejűleg képesek megkötni, illetve az online SPE-LC-rendszerek, ahol az extrakció és tisztítás a kromatográfiás rendszerbe integrálva zajlik, minimális kézi beavatkozással (TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025).

5.5. Molekulárisan lenyomatozott polimerek és új adszorbensek

A molekuláris lenyomatú polimerek (MIP-ek) a biológiai antitestalapú tisztítás szintetikus megfelelői. Előállításuk során a polimerizációs elegyhez sablonmolekulát – például zearalenont vagy ochratoxin A-t – adnak, amely köré a monomerek és keresztkötő anyagok polimerhálót építenek. A sablon eltávolítása után olyan kötőüregek maradnak vissza, amelyek térbeli és kémiai értelemben komplementerek a céltoxinhoz. Az így kapott polimerek kémiai és hőmérséklet szempontjából is jóval stabilabbak, mint az ellenanyagok, és sokszor többször újrahasználhatók (NAZIM ÉS MTSAL, 2023; THATI ÉS MTSAL, 2024).

SPE-formátumba csomagolva a MIP-ek szelektíven megkötik a céltoxint a komplex extraktumból, majd elúció után jó visszanyerést és tiszta eluátumot biztosítanak. Több tanulmány szerint a ZEN-re vagy OTA-ra fejlesztett MIP-oszlopok visszanyerésben és szelektivitásban megközelítik az immunaflinitásos oszlopokat, miközben sokkal robusztusabb és hosszabb távon olcsóbb megoldást jelentenek (WANG ÉS MTSAL, 2022; THATI ÉS MTSAL, 2024; LIU ÉS MTSAL, 2024).

Az utóbbi évek fejlesztései a MIP-eket nanoanyagokkal kombinálják. A kvantumpont–MIP kompozitok például úgy működnek, hogy a toxin kötődése megváltoztatja a fluoreszcens intenzitást; más rendszerek vezető polimerekkel vagy szénelapú nanostruktúrákkal társítják a MIP-et, és a kötődési folyamatot elektrokémiai jelváltozásként detektálják (HUA ÉS MTSAL, 2024; MOGHADAM ÉS MTSAL, 2024). Ezzel a klasszikus SPE-tisztítás és a bioszenzoros mérés egyesülhet egy platformban, ami terepi vagy félterepi alkalmazások felé nyit utat.

A MIP-ekkel párhuzamosan látványosan fejlődnek a fém-organikus vázak (MOF-ek), a kovalens organikus vázak (COF-ek) és különféle mágneses nanokompozitok is. Ezek az anyagok hatalmas fajlagos felületükkel, hangolható pórusszerkezetükkel és gazdag felületi kémiájukkal nagyon kis oldószermennyiségben is hatékony dúsítást tesznek lehetővé, miközben egyszerű mágneses elválasztással vagy centrifugálással könnyen visszanyerhetők. Mágneses szénnanorészecskékkal például gyors és szelektív aflatoxindúsítást értek el tejmintákból (KHALILIPOUR ÉS MTSAL, 2024), míg mágneses COF-kompozitokkal ochraoxin A-t távolítottak el hatékonyan gabonákból (YANG ÉS MTSAL, 2023).

5.6. Miniatürizált és automatizált megoldások

A „zöld analitikai kémia” elvei, az oldószercsökkenés, illetve a szervesről vizesre történő oldószer alkalmazása és a nagy áteresztőképesség iránti igény együttesen a miniatürizálás irányába tolják a mikotoxin-kivonást is. A diszperz folyadék–folyadék mikroextrakció (DLLME), a szilárd fázisú mikroextrakció (SPME), a szövetfázisú adszorpciós extrakció (FPSE) és a mágneses diszperz extrakció mind arra épít, hogy a mikotoxinokat nagyon kis térfogatú oldószerben, nagy felületű adszorbensek segítségével dúsítsák (HU ÉS MTSAL, 2024; KHALILIPOUR ÉS MTSAL, 2024).

HU ÉS MTSAL. (2024) például centrifugális, hidegindukált fázisszétválasztást alkalmaztak fumonizinek és ochraoxinok egyidejű kivonására, kevesebb mint 1 mL szerves oldószer felhasználásával. A kialakuló mikrocseppekben a célanalitok gyorsan átdúsulnak, majd a centrifugálás után a szerves fázis könnyen elválasztható. Más rendszerek MOF- vagy COF-alapú mágneses adszorbeneket alkalmaznak, amelyeket elegendő a minta szuszpenziójához adni; rövid keverés után az analitok megkötődnek, majd egy mágnes segítségével pillanatok alatt visszanyerhetők (YANG ÉS MTSAL, 2023).

Ezekhez szorosan kapcsolódnak az automatizált és integrált minta-előkészítő rendszerek. Az online SPE–LC–MS/MS-megoldásokban a minta betöltése után a dúsítástól az elúcióig és az elválasztásig minden lépést a műszer vezérel, minimális operátori beavatkozással. Más fejlesztések 3D-nyomtatott moduláris kazettákban valósítják meg a szűrés–adszorpció–elúció szekvenciáját, amelyeket akár terepi vizsgálatokhoz is magunkkal vihetünk (BOSMAN ÉS MTSAL, 2024). A *lab-on-a-chip* platformok ennél is tovább mennek: mikrocatornáknak, mikroreaktoroknak integrálják az extrakciót, tisztítást, esetleges kémiai derivatizálást és detektálást. Bár ezek ma még főként kutatási eszközök, már most látszik, hogy kulcsszereplői lehetnek a jövő decentralizált, hálózatra kapcsolt mikotoxin-monitoring rendszereinek (CHEN ÉS MTSAL, 2024; TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025).

5.7. A kivonás és tisztítás kapcsolata a módszer teljesítményével

Bármennyire változatosak a kivonási és tisztítási technikák, végső értéküket az dönti el, hogy milyen módszerteljesítményt tesznek lehetővé. A visszanyerés, az ismételhetség, a

reprodukálhatóság, a kimutatási és meghatározási határok, valamint a mérési bizonytalanság mind olyan paraméterek, amelyek a minta-előkészítési lépések minőségét tükrözik. A gyakorlatban az analitikai módszerek validálása során nemcsak a kromatográfiás és detektálási paramétereket optimalizálják, hanem a teljes kivonási-tisztítási protokollt is, beleértve az alkalmazott oldószer-összetételt, adszorbenseket, sókeverékeket és szűrési lépéseket (ABREU ÉS MTSAL., 2023; JEDZINIAK ÉS MTSAL., 2023).

A jó gyakorlat szerint az analitikai visszanyerésnek tipikusan 70–120% közötti tartományban kell maradnia, a relatív szórásnak pedig koncentrációtól és mátrixtól függően 15–20% alatt. ABREU ÉS MTSAL. (2023) például olyan multitoxin LC–MS/MS-módszert írtak le kakaóbabra, amely QuEChERS-alapú kivonásra épült, 34 mikotoxin egyidejű meghatározására volt alkalmas, és 70–110% közötti visszanyerést, 15% alatti RSDr-t és 20% körüli kiterjesztett bizonytalanságot ért el. Az ilyen példák jól mutatják, hogy a modern, „zöldebb” és miniaturizált minta-előkészítési megoldások teljes mértékben illeszthetők a szigorú validálási és szabályozási elvárásokhoz. A módszervalidálás részletes követelményeit és a teljesítménymutatók értelmezését a következő, LC–MS/MS-re fókuszáló alfejezet tárgyalja részletesebben.

5.8. Összefoglalás

A mikotoxinok kivonása és tisztítása ma már messze túlmutat azon az egyszerű képen, hogy „oldjunk fel mindent sok acetonitrilben, majd szűrjük le”. A klasszikus oldószeres extrakciók, a QuEChERS-, az SPE- és az immunaflatinitásos oszlopok továbbra is a mindennapi gyakorlat gerincét adják, de egyre inkább kiegészülnek molekulárisan lenyomatozott polimerekkel, nanoanyagokkal, miniaturizált mikroextrakciós technikákkal és integrált, automatizált minta-előkészítő rendszerekkel. Közös céljuk, hogy a mintavétellel és homogenizálással megalapozott, reprezentatív mintából olyan extraktum készüljön, amelyben a mikotoxinok megbízhatóan, kellő érzékenységgel és pontossággal mérhetők.

A következő fejezetekben bemutatott LC–MS/MS-, LC–HRMS-, spektroszkópiai és bioszenzoros módszerek tulajdonképpen ennek a hosszú előkészítési láncnak az utolsó, látványos láncszemei. A teljes rendszer sikerét azonban az dönti el, mennyire harmonikusan illeszkedik egymáshoz a mintavétel, a minta-előkészítés, a kivonás, a tisztítás és a műszeres detektálás; csak ezek együtt képesek biztosítani, hogy a mikotoxin-eredmények valóban alkalmasak legyenek jogérvényesítésre, kockázatkezelésre és prediktív modellezésre.

6. Kromatográfiás és tömegspektrometriai módszerek

6.1. Áttekintés

A mikotoxin-analitika mai gyakorlata gyakorlatilag elképzelhetetlen kromatográfia és tömegspektrometria nélkül. Az 1990-es évektől kezdve a klasszikus, egykomponensű HPLC-módszerek fokozatosan átalakultak nagy áteresztőképességű, több mikotoxint egyidejűleg mérő eljárásokká, amelyek egyetlen futtatással vegyületek tucatjait képesek kvantifikálni $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ vagy az alatti koncentrációtartományban (KRSKA ÉS MTSAL., 2006; ABREU ÉS MTSAL., 2023; TITTELMIER ÉS MTSAL., 2025). A mindennapi gyakorlatban az LC–MS/MS (leginkább jellemzően a hármas kvadrupol tömegspektrométer) számít robusztus műszernek (igásló – „workhorse”): ezt fogadják el referencia-technikaként a hatósági ellenőrzésben, az akkreditált rutinlaboratóriumokban és a kutatási alkalmazások döntő részében (ABREU ÉS MTSAL., 2023; JEDZINIAK ÉS MTSAL., 2023) azonban még az IAC–HPLC–UV/PDA/FLD is elfogadott, sőt sok laboratóriumban csak ez elérhető. Ezt egészítik ki a nagyfelbontású LC–HRMS-rendszerek, amelyek a klasszikus toxinokon túl módosított és „újonnan megjelenő” mikotoxinok felderítésére is alkalmasak (ZHANG ÉS MTSAL., 2023b; VERRI

HERNANDES ÉS WARTH, 2024). A gázkromatográfiás eljárások ma már inkább speciális, jól körülhatárolt feladatokra szorítkoznak, de fontos szerepük maradt bizonyos trichotecének, patulin és más hőstabil vagy illékonyabb komponensek vizsgálatában.

6.2. GC-MS megközelítések

A gázkromatográfiás tömegspektrometria (GC-MS) történetileg kulcsszerepet játszott több mikotoxin, különösen az A- és B-típusú trichotecének, a zearalenon és a patulin analízisében. A legtöbb mikotoxin azonban poláris, és egyesek lehetnek hőérzékenyek, ezért a GC-s méréshez derivatizálni kell: trimetilszililezéssel (pl. MSTFA – N-Metil-N-(trimetil-szilil)-trifluor-acetamid), acilezéssel vagy más származékképző reakcióval teszik őket illékonyabbá és hőstabilabbá (TURNER ÉS MTSAL, 2009; NOTARDONATO ÉS MTSAL, 2021). Ez a lépés idő- és munkaigényes, ráadásul a reakciók gyakran nem mennek végbe teljesen, ami korlátozza a kvantitatív pontosságot.

A modern GC-MS- és GC-MS/MS-módszerek ennek ellenére továbbra is jól használhatók, különösen olyan esetekben, amikor hosszú távú adatfolytonosságra, retrospektív összehasonlításokra vagy specifikus bomlástermékek vizsgálatára van szükség. Az elektronütköztetési (EI) ionizációra épülő GC-MS/MS-módszerek kiváló, reprodukálható fragmentációs mintázatot adnak, és több vizsgálat igazolta, hogy az A- és B-típusú trichotecének esetében a kimutatási határok eléri az LC-MS/MS-módszerek szintjét, különösen derivatizált formában (TOMAS ÉS MTSAL, 2023; RAKK ÉS MTSAL, 2023).

A legtöbb rutinlabor azonban a több mikotoxint érintő méréseket ma már LC-MS/MS- vagy LC-HRMS-rendszeren végzi, a GC-MS inkább speciális kutatási kérdésekre, történeti adatsorok fenntartására szolgál napjainkban. (Megjegyzés: Az „elektronikus orr” technológia illékony szerves vegyületek (VOC) profiljaikkal való összekapcsolása a 7. fejezet bioszenzoros/spektroszkópiai technikák részébe kerül áthelyezésre, mivel az nem GC-MS-technika, ugyanakkor megjegyzendő, hogy keresztvalidálásukban a GC-MS fontos szerepet tölthet be.)

6.3. LC-MS/MS alkalmazása a mikotoxin-analitikában: működési elvek, teljesítmény és gyakorlati szempontok

A folyadékkromatográfiával kapcsolt tandem tömegspektrometria (LC-MS/MS) napjaink egyik legfontosabb és legszélesebb körben alkalmazott analitikai technikája az élelmiszer- és takarmánybiztonsági vizsgálatokban. A mikotoxin-analitika területén különösen a hármas kvadrupol (triple quadrupole, QqQ) típusú rendszerek terjedtek el, amelyek nagy szelektivitásuk, érzékenyséjük és kiváló reprodukálhatóságuk miatt az elemzési gyakorlat „gold standardjának” tekinthetők (ABREU ÉS MTSAL, 2023; TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025).

A QqQ LC-MS/MS-rendszerek működési elve a többszörös tömegszűrésen alapul. Az első kvadrupol (Q1) tömegszűrőként működik, és kiválasztja az adott analitra – jelen esetben mikotoxinra – jellemző anyaiont. A kiválasztott ion ezt követően a második kvadrupolba (Q2) jut, amely ütközési cellaként funkcionál. Itt ütközésindukált fragmentáció (collision-induced dissociation, CID) zajlik, amely során az anyaiion jellegzetes fragmentumokra bomlik. A harmadik kvadrupol (Q3) ismét tömegszűrőként működik, és a keletkező termékionok közül az előre kiválasztott ionokat detektálja. Ez az elrendezés lehetővé teszi az analit nagyfokú szelektív azonosítását még komplex, interferenciákkal terhelt mátrixokban is (TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025).

A mikotoxinok meghatározására leggyakrabban a multiple reaction monitoring (MRM) üzemmódot alkalmazzák. Ebben az üzemmódban a műszer előre definiált anyaiion-termékion (m/z) átmeneteket monitoroz, amelyek az adott vegyületre jellemzőek. Egy analit esetében rendszerint egy kvantifikáló és egy vagy több megerősítő átmenetet állítanak be. A kvantitatív átmenet biztosítja a mennyiségi meghatározás pontosságát, míg a megerősítő átmenetek az analit azonosítását

szolgálják. A kvantitatív és megerősítő átmenetek csatornáin mért csúcsterületek arányát ionaránynak nevezzük, amely az LC-MS/MS-alapú azonosítás egyik legfontosabb minőségi kritériuma (ABREU ÉS MTSAL, 2023).

Az ionarány elfogadható eltérésének mértékét nemzetközi iránymutatások és jogszabályok rögzítik. A SANTE-dokumentumok, valamint a 2021/808/EK rendelet egyértelműen meghatározzák az ionarány maximálisan megengedett százalékos eltérését, amely a mérendő koncentráció tartományától függ. E követelmények célja az álpozitív vagy téves azonosítás kizárása, különösen hatósági ellenőrzések és megfeleléségi vizsgálatok során (ABREU ÉS MTSAL, 2023; JEDZINIAK ÉS MTSAL, 2023).

Az ionizációs mód megválasztása alapvetően befolyásolja az LC-MS/MS-mérések érzékenységet és szelektivitását. A pozitív ionizációs mód mellett a negatív ionizáció alkalmazása is kiemelt jelentőségű, különösen a modern, gyors polaritásváltásra képes tömegspektrométerek esetében. Számos mikotoxin negatív ionizációban kedvezőbb szelektivitást vagy eltérő lineáris dinamikus tartományt mutat, mint pozitív módban. Jó példa erre a dezoxinivalenol (DON), amely pozitív és negatív ionizációban egyaránt mérhető, míg más toxinok esetében csak az egyik polaritás alkalmazása bizonyul hatékonynak (TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025).

Pozitív ionizáció során az analitok jellemzően protonált vagy addukt formában jelennek meg, például $[M + H]^+$, $[M + NH_4]^+$, $[M + Na]^+$, $[M + K]^+$, illetve vízvesztést követően $[M - H_2O + H]^+$ ionként. Negatív ionizáció esetén leggyakrabban a deprotonált $[M - H]^-$ ion, valamint formiát- vagy acetátadduktok ($[M + HCOO]^-$, $[M + CH_3COO]^-$) figyelhetők meg. Az ionforma megválasztása jelentős hatással van a fragmentációs mintázatra és ezáltal az MRM-átmenetek optimalizálására (ABREU ÉS MTSAL, 2023).

A korszerű multimikotoxin-analitikai módszerek egyre gyakrabban alkalmaznak időzített MRM-et (scheduled MRM). Ebben az üzemmódban az egyes ionátmenetek csak a kromatogram azon szakaszában aktívak, ahol az adott analit retenciós ideje várható. Az időzített MRM jelentősen csökkenti az egyidejűleg monitorozott átmenetek számát, ami rövidebb ciklusidőt, nagyobb csúcspontonkénti adatpontoszámot és kedvezőbb jel/zaj-arányt eredményez. Ennek köszönhetően egy 10-15 perces UPLC-futtatás során akár 30-40 különböző mikotoxin is megbízhatóan meghatározható (TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025).

Az LC-MS/MS-alapú mikotoxin-módszerek jellemzően $ng \cdot \mu g \cdot kg^{-1}$ nagyságrendű, vagy annál alacsonyabb mennyiségi meghatározási határokat (LOQ) érnek el. A validált módszerek esetében a visszanyerés általában 70–120% közé esik, míg a relatív szórás (RSD) értéke többnyire 15–20% alatt marad. Ezek a teljesítményparaméterek megfelelnek a hatósági ellenőrzések és a nemzetközi szabályozási környezet által támasztott követelményeknek, és alátámasztják az LC-MS/MS-technika elsődleges szerepét a komplex mátrixú élelmiszerek és takarmányok multimikotoxin-vizsgálatában (ABREU ÉS MTSAL, 2023; TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025).

Végezetül fontos megjegyezni, hogy bár az LC-MS/MS-rendszerek a mikotoxin-analitika jelenlegi legfejlettebb és legnagyobb szelektivitást biztosító technikái közé tartoznak, alkalmazásuk eredményessége jelentős mértékben függ a rendszert kezelő és az adatokat értelmező analitikus szakmai felkészültségétől. Körmérések és laboratóriumok közötti összehasonlító vizsgálatok tapasztalatai alapján megállapítható, hogy nem megfelelően képzett személyzet esetén a technika komplexitása téves azonosításhoz, hibás kvantifikációhoz vagy a mérési bizonytalanság alábecsüléséhez vezethet. Ilyen esetekben előfordulhat, hogy egyszerűbb, kevésbé műszerigényes módszerek – például immunanalitikai eljárások – reprodukálhatóbb vagy megbízhatóbb eredményt szolgáltatnak. Ennek megfelelően az LC-MS/MS-alapú mikotoxin-vizsgálatok során kiemelt jelentőségű a vonatkozó ajánlások, teljesítménykritériumok és jogszabályi előírások következetes alkalmazása, a mérőrendszer folyamatos megfelelőségének ellenőrzése, a teljes munkafolyamat

minőségbiztosítása, valamint a személyzet rendszeres és célzott képzése. E tényezők együttesen biztosítják, hogy a technika valódi előnyei a gyakorlatban is érvényesüljenek.

6.4. Kromatográfiás megfontolások: oszlopok, eluensek, gradiens

A mikotoxinokra kidolgozott LC-módszerek túlnyomó többsége fordított fázisú (RP) elválasztást alkalmaz, C18 vagy C18-hoz hasonló stationer fázisokkal. A jellemző oszlopparaméterek 1,7–2,6–3–5 µm részecskeméret, 2,1–3–4,6 mm belső átmérő és 50–250 mm oszlophossz; ez az elrendezés egyszerre biztosít jó csúcscsétválást és 10–20 perc közötti futási időt összetett, többtucat analitot tartalmazó többkomponenses módszerek esetén (ABREU ÉS MTSAL, 2023; LAPRIS ÉS MTSAL, 2024).

A mozgófázis rendszerint enyhén savas vizes és szerves komponensből áll: az A fázis víz, 0,1–1 v/v% hangyasavval és/vagy ecetsavval, és/vagy 5–10 mmol·L⁻¹ ammónium-formiáttal vagy -acetáttal, a B fázis pedig metanol vagy acetonitril hasonló adalékokkal. A savas pH segíti a protonált vagy ammónium-addukt formában történő ionizációt, és megfelelő retenciót biztosít savas jellegű toxinok – például OTA vagy fumonizinek – számára is. Bizonyos nagyon poláris komponensek (pl. egyes trichotecének, fumonizinek) esetén olykor HILIC- vagy speciális RP-fázisokat is alkalmaznak, de a legtöbb multitoxin-módszer kompromisszumos RP-gradienssel dolgozik.

A gradiens általában úgy van felépítve, hogy a futás elején eluálódjanak a polárisabb toxinok (NIV, DON, DON-3G, 3- és 15-acetil-DON, Fusarenon-X), középen a fumonizinek és aflatoxinok a közepes polaritású komponensek, a futás végén pedig a lipofilebb zearalenon és származékai, OTA, enniatinok és beauvericin. Ez a „szegmenses” elrendezés nemcsak a csúcsok közötti felbontást javítja, hanem a mátrixkomponensek eloszlását is segíti: a legszenyvezettebb szakaszok a kromatogram kevésbé kritikus részeire tolhatók, vagy váltószeleppel akár el is vezethetők a tömegspektrométer elől.

6.5. Mátrixhatások, kalibráció és izotóphígítás

A mikotoxinok LC-MS/MS- és HRMS-alapú kvantifikálásának egyik legnagyobb kihívása a mátrixhatás, elsősorban az ionelnyomás/ionerősítés jelensége. A mintaextraktummal az ionforrásba kerülő háttér-mátrixalkotók (pl.: foszfolipidek, zsírok, pigmentek, szénhidrátok, szerves savak és más komponensek) befolyásolják az elektropray cseppek képződését és a töltésvételt, ami az analitok ionizációs hatékonyságát csökkenti vagy ritkábban növeli (ionerősítés). Ennek következtében ugyanakkora mikotoxin-koncentráció más jelintenzitást adhat tiszta oldatban és mátrixban (ABREU ÉS MTSAL, 2023; LAPRIS ÉS MTSAL, 2024).

A mátrixhatás mennyiségileg az *ionizációs hatékonyság arányával* (M%) jellemezhető egy adott koncentráción:

$$M\% = \frac{(A_{\text{mátrixban}} - A_{\text{oldatban}})}{A_{\text{oldatban}}} \times 100$$

ahol „A” a csúcsterületet jelenti mátrixban, illetve tiszta oldatban mért jel alapján.

A gyakorlatban azonban „A”-t gyakran a kalibráció meredekségével helyettesítik. Ugyan konkrét kritérium nincs meghatározva, azonban általában ±20% eltérés elfogadhatónak tekinthető, míg ±50% felett már jelentős ionelnyomásról vagy -erősítésről beszélünk. A jelenség mértéke analit-, mátrix- és forrásfüggő, jellemzően 20–60% közé esik, de a 90% vagy azt meghaladó mátrixhatás is lehetséges egyes komponens- és mátrixkombinációkra.

A mátrixhatások csökkentésére több egymást kiegészítő stratégiát alkalmaznak. Az egyik legelterjedtebb a mátrixillesztett kalibráció, amikor a kalibrációs görbéket nem oldószerben, hanem

toxinmentes („blank”) mátrixextraktumban készítik el, ismert koncentrációk hozzáadásával. Így a kalibráció során ugyanazok a mátrixkomponensek vannak jelen, mint a vizsgált mintákban, a háttér kompenzációjával, így a relatív hiba jelentősen csökkenthető.

Még robusztusabb megoldás az izotópos hígítós tömegspektrometria (IDMS), ahol stabil izotóppal jelzett analógokat – például ^{13}C -DON-t, ^{13}C -ZEN-t vagy D_3 -T-2 toxint – adnak a mintához, akár az extrakciót megelőzően, de az izotópok költségvonzata miatt ez inkább jellemző a végső lépéseknél, mielőtt a minta injektálható. A jelzett és natív formák azonos extrakciós és ionizációs folyamaton mennek keresztül, hatékonyan jellemezhetővé téve az esetleges extrakciós veszteségeket és a mátrixhatásokat, ezáltal kiváló pontosságot és reprodukálhatóságot biztosítva (RAKK ÉS MTSAL, 2023).

Ha a módszerben alkalmazott műszer érzékenysége engedi, egyszerűbb, de hatékony alternatíva lehet a „*dilute-and-shoot*” stratégia, amely a minta jelentős hígításával csökkenti a mátrixkomponensek koncentrációját, ezáltal az ionelnyomást is. Azonban fontos az izotópok használata, amennyire lehetséges, valamint a CRM-alapú QC-tevékenységek is, ahogy a natív tanúsított anyagminták hozzáadásával végzett visszanyerés-vizsgálatok végzése, különösen, ha nem mátrixillesztett kalibrációval dolgozunk. A forrástechnológia megválasztása szintén kulcsfontosságú: több vizsgálat szerint az APCI vagy az *UniSpray*TM forrás gyakran kisebb ionelnyomást mutat, mint a hagyományos ESI, különösen zsíros, olajos, pigment dús vagy magas fehérjetartalmú mátrixokban (TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025; BESE ÉS HAMOW, 2024).

A megfelelő kalibrációs stratégia, az izotópos belső standardizálás, a mátrixillesztett görbék, valamint az ionizációs paraméterek optimalizálása együttesen teszi lehetővé, hogy a kvantifikáció reprodukálható, pontos és laborok között összehasonlítható legyen még komplex élelmiszer- és takarmánymátrixok esetében is.

A modern HRMS-platformok – mint a Q-TOF és Orbitrap – már támogatják az automatikus spektrumdekonvolúciót, csúcsezonosítást, jelhangolást és kemometriai kiértékelést olyan szoftverekben, mint a *Compound Discoverer*, *Skyline* vagy *MS-DIAL*. Az újabb rendszerek gépi tanulási algoritmusokat is alkalmaznak a csúcsefelismerés, zajscsökkentés és izomer/izobár diszkrimináció területén, ami előkészíti az utat az AI-alapú mikotoxin-profilozás és automatizált minőségbiztosítás felé (TITTELMIER ÉS MTSAL, 2025).

6.6. Multimátrixos, multimikotoxinos módszerek és hazai LC-MS/MS szakirodalom

A mindennapi laboratóriumi gyakorlatban ritka, hogy minden egyes mátrixra külön mikotoxin-módszert tartsanak fenn. Sokkal gyakoribb a moduláris megközelítés: általános multitoxin LC-MS/MS-panelek működnek gabonákra, takarmányokra, diófélékre, kakaóra és fűszerekre, amelyeket szükség esetén célzottabb eljárások egészítenek ki, például fumonizinek vagy T-2/HT-2-specifikus módszerek formájában. Nemzetközi példák jól mutatják, hogy QuEChERS-alapú extrakcióval kombinált LC-MS/MS-módszerekkel 70–110% közötti visszanyerés, 15–20% alatti relatív szórás és alacsony $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ tartományú LOQ érhető el úgy, hogy a módszer teljesíti az EU-s validálási követelményeket (ABREU ÉS MTSAL, 2023; JEDZINIAK ÉS MTSAL, 2023).

A hazai LC-MS/MS-gyakorlat mögött jól körvonalazható szakirodalmi háttér áll, amelyet három, egymásra épülő kötet képvisel. A TÖLGYESI ÁDÁM ÉS FEKETE JENŐ által jegyzett 2017-es könyv az első, kifejezetten hármas kvadrupol LC-MS/MS-re fókuszáló magyar nyelvű szakkönyv, amely a működési elvektől a gyakorlati példákig – mikotoxin-alkalmazásokkal együtt – végigvezeti az olvasót az élelmiszer- és bioanalitika alapvető kérdésein. A TÖLGYESI-kötet (2021) ezt bővíti ki újabb alkalmazásokkal, többek között HILIC-MS/MS, komplex mátrixok és textilanalitika példáival, nagy hangsúlyt fektetve az optimalizálásra és a mátrixkomplexitás kezelésére. A legfrissebb, TÖLGYESI ÁDÁM ÉS TÓTH EDGÁR által 2024-ben jelzett munka már kifejezetten a többkomponensű

peszticid- és toxinanalitikára koncentrálni, részletesen tárgyalja az LC-MS/MS-technológia elméletét, a mintavétel-mintaelőkészítés-analízis teljes láncát, a QuEChERS- és QuPPE- (Quick Polar Pesticides) protokollokat, valamint az ISO/IEC 17025:2017 és SANTE-ajánlások gyakorlati alkalmazását.

Ezek az online ingyenesen elérhető kötetek nemcsak módszertani referenciák a hazai élelmiszerlánc- és toxinanalitikában, hanem fontos oktatási anyagok is: BSc/MSc-hallgatók, doktori képzések és akkreditált laboratóriumok belső képzései egyaránt építenek rájuk. A magyar gyakorlat egyik jellegzetessége, hogy a peszticid- és mikotoxin-analitika sokszor közös instrumentális platformon fut: azonos UPLC-rendszer, hasonló gradiens, az ionforrás-feltételek finomhangolásával. Ez egyszerűsíti a karbantartást, csökkenti a költségeket, és lehetővé teszi, hogy egyetlen MS-rendszer több különböző multireziduális panelt is kiszolgáljon (TÖLGYESI ÉS FEKETE, 2017; TÖLGYESI, 2021; TÖLGYESI ÉS TÓTH, 2024).

6.7. Hazai alkalmazási példa: multitoxin UPLC-UniSpray-MS/MS módszer

A hazai fejlesztések közül jó példa egy multitoxin UPLC-UniSpray™-MS/MS módszer, amelynek célja gyors, robusztus eljárás kialakítása volt a legfontosabb gabonaeredetű mikotoxinok egyidejű meghatározására. A módszer 20 mikotoxin-komponens mérésére alkalmas, lefedve a fő *Fusarium*-eredetű trichotecéneket (NIV, DON, DON-3G, 3- és 15-acetil-DON, fusarenone-X, T-2 és HT-2 toxinok), ZEA, származékai α - és β -zeralanol, továbbá egyes *Aspergillus*- és *Penicillium*-toxinokat (pl. aflatoxinok B1/B2/G1/G2, OTA), valamint a fumonizineket (B1, B2, B3). A módszert többféle mátrixon – köztük búzaliszten, fejlődő zöld kalászon és kukoricaliszteken alapuló mintákon – validálták, így széles körben alkalmazható agrár- és élelmiszer-analitikai feladatokban. A rendszer Waters Acquity I-class UPLC-kapcsolt Xevo TQ-XS tandem tömegspektrométerből áll, UniSpray™ ionforrással, 50 °C-on Premier MaxPeak BEH C18 1,7 μ m oszloppal, 0,4 mL·min⁻¹ áramlási sebességgel, valamint víz-metanol gradienssel, ammónium-acetát és szerves savak adalékolása mellett. A váltószelep (diverter) alkalmazásával a kromatogram nem hasznos szakaszai a hulladékágra terelhetők, ami jelentősen csökkenti az ionforrás szennyeződését és hozzájárul a hosszabb, stabil üzemidőhöz.

Az UniSpray™ ionforrás működése alapvetően eltér a hagyományos ESI-forrásokétól. A porlasztókapillárisra nem kapcsolnak nagyfeszültséget; ehelyett a kapillárisból kilépő folyadékáramot egy nagyfeszültségű, henger alakú célrúdra ütköztetik. A folyadékáram a célfelület ívét követve eltérül (Coanda-effektus), majd azt elhagyva rendkívül finoman porlasztott aeroszollá alakul a kónusz irányába, magas szárítógázáram és hőmérséklet mellett. Az ionizáció ebben az esetben nem a kapillárisban, hanem a nagyfeszültségű felületen történő töltésátadás révén megy végbe, közel atmoszférikus körülmények között. Ennek a kialakításnak köszönhetően az UniSpray™ forrás több vizsgálat szerint 2-3-szoros jel-zaj arányjavulást, alacsonyabb mátrixhatást – különösen komplex mátrixok esetén – és nagyobb ionforrástűrést biztosít, mivel az ESI-hez képest akár háromszor magasabb függőnygázáram alkalmazható jelvesztés nélkül. A forrás emellett szélesebb polaritás- és vegyületkört képes hatékonyan ionizálni, mint a hagyományos ESI.

A forráskörülményeket és az MRM-átmeneteket sokaságát optimalizálták a maximális érzékenység eléréseért, ennek köszönhetően a mintakezelés az egyszerű „dilute-and-shoot” elvet követheti. A bemérési tömegek széles tartományban (150-300-900-2400-4800 mg) variálhatók (CRM-ekkel igazoltan), az oldószer térfogatának arányos növelésével. Kutatási célú, kisparcellás kísérletek esetén gyakran 5-10 g teljes mintatömegből származó reprezentatív bemérésekre 150-300-900 mg elegendőnek bizonyult, míg nagyobb, akár 1000-2000 g mintatömegek esetén 2,4-4,8 g-os bemérések biztosították a reprezentativitást. A homogenizált mintát ecet- és hangyasavval savanyított acetonitril-víz (80:20, v/v%) eleggyel extrahálják kevertetéssel és nagy teljesítményű vertikális

rázógép segítségével, majd centrifugálás után vízzel hígítják és 0,22 μm pórusméretű hidrofób PTFE-membránon szűrik (30 v/v% savas acetonitriltartalomra, 75 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ mintahányadra), 1,25 μL -t injektálnak analízishez. Az izotópjelzett belső standardeckből kettőt adnak minden mintához – DON a poláris, korai retenciós idejű, valamint T-2 toxin az apolárisabb, későbbi retenciós idejű komponensek jellemzésére. Ha kinyerés előtt adagolják, úgy korrigálják az esetleges extrakciós veszteségeket és mátrixhatásokat. Költség- és időmegtakarítás céljából ezek a hígító vízhez is hozzáadhatóak, ekkor azonban a kinyerési hatékonyságot nem jellemzik. A módszer validálása a SANTE/11312/2021v2026; 2023/10612 SANTE/12089/2016 ajánlások szerint történt, külső oldószeres kalibráció alkalmazásával. A visszanyerések 80–115% közé estek, az ismételtetőség 15% alatt maradt, a reprodukálhatóság minden esetben 20% alatti volt, a linearitás pedig legalább $R^2 > 0,99$ értéket mutatott, 2-3 nagyságrenddel a kimutatási határ felett. A kimutatási határok jellemzően 0,05–5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, míg a meghatározási határok jellemzően, illetve 0,15–15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ közé estek, ami megfelel a legtöbb szabályozott mikotoxinra vonatkozó követelménynek, gyakran jóval a maximális határértékek alatt. Kukoricalisztek esetén egyes komponensek – például az aflatoxinok – visszanyerése alacsonyabb volt ($\approx 50\%$), azonban mátrixillesztett kalibráció alkalmazásával az analitikai teljesítmény megfelelő tartományba került. A módszer folyamatos minőségbiztosítást minden mérési szekvenciában CRM-minták párhuzamos analízise biztosította (búza- és kukoricalisztek DON-t, ZEN-t, aflatoxinokat és fumonizineket tartalmazó CRM-ek).

Ez az eljárás jól szemlélteti, hogy a modern ionforrás-technikák, az egyszerű mintakezelési stratégiák és az izotópos korrekció kombinációjával olyan multitoxin-módszerek alakíthatók ki, amelyek egyszerre felelnek meg a szigorú QA/QC-elvárásoknak és a nagy mintaszámú, kutatási jellegű projektek gyakorlati igényeinek (BESE ÉS HAMOW, 2024).

6.8. LC–HRMS: célzott, „suspect” és nem-célzott analitika

Miközben a hármas kvadrupol rendszerek alapvetően célzott kvantitatív mérésekre készültek, a nagyfelbontású tömegspektrometria (*Orbitrap*, *QTOF*) tágabb lehetőségeket nyit. HRMS esetén a ppm (parts per million) a tömegpontosság relatív mértéke, amely a mért m/z érték elméleti, pontos tömegétől való eltérését fejezi ki. A ppm a mért és az elméleti tömeg különbségének az elméleti tömeghez viszonyított aránya, egymillióval szorozva. <5 ppm tömeghiba jó tömegpontosság-nak számít HRMS-ben, és alkalmas az összegképlet megbízható megerősítésére. Mivel a ppm relatív mértékegység, az m/z érték növekedésével azonos ppm mellett egyre nagyobb abszolút tömegeltérés (Da) engedhető meg, ezért a tömegpontosság értékelése mindig ppm-ben történik. FWHM (full width at half maximum – félértékszélesség): a tömegspektrum csúcsának szélessége a maximális intenzitás felénél mérve, amely a tömegfelbontás meghatározására szolgál. A HRMS fő előnye a nagy tömegpontosság (tipikusan <5 ppm) és a nagy tömegspektrális felbontás ($>60\,000$ FWHM), amely lehetővé teszi a teljes pásztázó (*full-scan*) adatgyűjtést. Ez azt jelenti, hogy a detektálható ionok teljes tömegtartománya rögzítésre kerül, így később retrospektív módon újraelemezhető, „adattárházszható” (ZHANG ÉS MTSAL, 2023b; VERRI HERNANDES ÉS WARTH, 2024).

A HRMS-t három szinten alkalmazzák. Célzott analízis során a klasszikus mikotoxinokra beállított m/z értékek és fragmentumok mérésére használják, hasonló céllal, mint a QqQ-rendszereket, de nagy felbontással. „Suspect” szűrésnél olyan vegyületeket keresnek, amelyekről ismert a pontos tömeg és esetleg néhány jellemző fragmentum, de nincs hozzájuk feltétlenül hitelesített standard; ez tipikusan módosított vagy újonnan leírt mikotoxinokra, konjugátumokra vonatkozik. Nem célzott analízis (*non-target screening*) esetén előzetes célvegyületlista nélkül vizsgálják a spektrumot, új vagy ismeretlen komponenseket keresve.

ZHANG ÉS MTSAL. (2023b) például UHPLC–HRMS munkafolyamatot alkalmaztak búzaalapú termékek vizsgálatára, és több mint 200 mikotoxinhoz kapcsolódó vegyületet – köztük módosított formákat és társfertőzésből származó gombametabolitokat – azonosítottak, rávilágítva a komplex szennyeződés és a módosított toxinok gyakori együttes előfordulására. A HRMS különösen fontos a maszkolt mikotoxinok, például glükozid- és szulfátkonjugátumok, illetve kovalensen kötött formák felderítésében, mivel teljes spektrumú adataiból később is kiolvashatók új hipotézisek alapján.

Az adatfeldolgozás HRMS esetén jóval komplexebb, mint LC–MS/MS-nél. A csúcstelismerés, spektrumdekonvolúció, komponensazonosítás és a kemometria elemzés gyakran dedikált szoftverekre – például *Compound Discoverer*, *Skyline* vagy *MS-DIAL* – támaszkodik. A legújabb megoldások gépi tanulási algoritmusokkal támogatják a zajszűrést, a csúcsdetektálást és a mintázat-alapú azonosítást, előkészítve az utat az AI-alapú mikotoxin-profilozás felé (TITTELMIER ÉS MTSAL., 2025).

6.9. A kromatográfiás módszerek összehasonlító áttekintése

A mikotoxin-analízisben alkalmazott kromatográfiás és tömegspektrometriás módszerek mind előnyökkel és korlátokkal rendelkeznek, és különböző kérdések megválaszolására alkalmasak. A klasszikus HPLC–FLD/UV/PDA-rendszerek robusztusak, viszonylag olcsók és széles körben szabályozói elfogadottságot élveznek aflatoxinok, OTA, ZEN és patulin vizsgálatában, tipikus kimutatási határaik $0,5\text{--}5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ között mozognak, de szelektivitásuk korlátozott, és általában egy- vagy kevés, pár komponenses megközelítést tesznek lehetővé, mindemellett pedig IAC-t igényelnek a mintaelőkészítés során (SADOK ÉS KRZYSZCZAK, 2023; WANG ÉS MTSAL., KUNG, 2024).

A derivatizálást, azaz származékképzést igénylő GC–MS/MS-eljárások különösen a trichotecének és a zearalenon történeti vizsgálataiban, illetve speciális kutatási kérdésekben hasznosak, $0,1\text{--}5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ tartományba eső kimutatási határokkal és kiváló kromatográfiás felbontással (TOMAS ÉS MTSAL., 2023; RAKK ÉS MTSAL., 2023). A mai „gold standard” az LC–MS/MS QqQ-technika, amely módszertől függően $1\text{--}50$ mikotoxin egyidejű meghatározására képes, $0,01\text{--}10\text{--}50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ LOD-értékekkel, nagy szelektivitással és a jogérvényesítéshez szükséges metrológiai nyomon követhetőséggel (ABREU ÉS MTSAL., 2023; JEDZINIAK ÉS MTSAL., 2023). Az UPLC–MS/MS-rendszerek ugyanezt a teljesítményt rövidebb futási idővel és nagyobb áteresztőképességgel nyújtják, igaz, magasabb nyomásigény és költségesebb műszerek árán (TITTELMIER ÉS MTSAL., 2025).

Az LC–HRMS-platformok ma már akár 200 vagy annál több gombaeredetű metabolitot is képesek célzott, „suspect” és nem célzott módon együttesen vizsgálni, általában $0,05\text{--}2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ közötti kimutatási határokkal. Előnyük a nem célzott képesség és a retrospektív adatelemzés lehetősége, hátrányuk viszont a bonyolult adatfeldolgozás és bizonyos esetekben gyengébb kvantitatív pontosság a QqQ-rendszerekhez képest (ZHANG ÉS MTSAL., 2023b; VERRI HERNANDES ÉS WARTH, 2024). A 4. táblázat összefoglalja a főbb módszercsoportok jellegzetességeit.

4. táblázat. A mikotoxin-analízisben alkalmazott főbb kromatográfiás módszerek összehasonlítása

Módszer	Tipikus analitok	Kimutatási határ (LOD, $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	Előnyök	Korlátok	Jellemző irodalom
HPLC-FLD/UV/PDA	Aflatoxinok, OTA, ZEN, PAT	0,5–5	Robusztus, olcsó, szabályozói elfogadottság	Korlátozott szelektivitás; általában egy-analitos megközelítés	WANG ÉS KUNG (2024); SADOK ÉS KRZYSZCZAK (2023)
GC-MS/MS	Trichotecének, ZEN	0,1–5	Nagy kromatográfiás felbontás; hosszú távú adatfolytonosság	Derivatizálást igényel; kevésbé alkalmas poláros toxinokra	Tomas és mtsai. (2023); Rakk és mtsai. (2023)
LC-MS/MS (QqQ)	1–50 mikotoxin	0,01–10–50	Magas szelektivitás/érzékenység; szabályozói „gold standard”	Mátrixhatások; költséges műszerek	ABREU ÉS MTSAL. (2023); JEDZINIAK ÉS MTSAL. (2023)
UHPLC-MS/MS	40+ mikotoxin	0,01–10–50	Gyors analízis, nagy áteresztőképesség	Ugyanazok a korlátok, mint LC-MS/MS; magas nyomásigény	TITTELMIER ÉS MTSAL. (2025)
LC-HRMS (Orbitrap/QTOF)	200+ toxin (célzott + ismeretlen)	0,05–2	Nem célzott képesség; retrospektív adatelemzés	Nagy adatkomplexitás; gyengébb kvantitatív pontosság	ZHANG ÉS MTSAL. (2023b); VERRI HERNANDES ÉS WARTH (2024)

(Forrás: ABREU ÉS MTSAL. [2023]; LAPRIS ÉS MTSAL. [2024]; TITTELMIER ÉS MTSAL. [2025] alapján készült)

6.10. Jövőbeli irányok

Ahogy a kromatográfia egyre szorosabban kapcsolódik az adattudományhoz és az automatizáláshoz, az analitikai laboratóriumok a statikus, célzott monitorozásból a dinamikus, adatgazdag felügyelet felé mozdulnak el. Az ultranagy hatékonyságú folyadékkromatográfia, a nagy felbontású tömegspektrometria és a mesterségesintelligencia-alapú adatfeldolgozás együttes alkalmazása ma már lehetővé teszi több száz gombaeredetű metabolit egyidejű detektálását, új megvilágításba helyezve a komplex szennyeződés, a kumulatív expozíció és az expozomikai összefüggések kérdskörét (VERRI HERNANDES ÉS WARTH, 2024; TITTELMIER ÉS MTSAL., 2025).

A közeljövőben várhatóan egyre nagyobb szerepet kapnak a „kromatográfia nélküli” direkt tömegspektrometriás módszerek – például a DESI-MS és DART-MS –, amelyek minimális minta-előkészítéssel képesek gyors szűrésre és helyszíni vizsgálatokra. Ezek nem váltják ki a klasszikus LC-MS/MS-alapú munkafolyamatokat, de fontos kiegészítő eszközzé válhatnak a gyors kockázatbecslés és az élelmiszer-vészhelyzeti ellenőrzések során (TITTELMIER ÉS MTSAL., 2025).

Összességében a mikotoxin-analitika jövője a többszintű integráció felé mutat: a nagyfelbontású kromatográfia biztosítja a pontosságot és a jogérvényesíthető kvantifikálást, a valós idejű érzékelés (elektronikus orr, terepi bioszenzorok, direkt MS) a gyors reagálást, míg a gépi tanulás a komplex adathalmazok prediktív értelmezését. A következő alfejezet azt mutatja be, hogyan

egészítik ki ezeket a nagy érzékenységgű, de laboratóriumközpontú LC-MS-technikákat a gyors, gyakran terepi alkalmazásra szánt nem kromatográfiás és spektroszkópiai módszerek.

7. ELISA és más nem kromatográfiás és spektroszkópiai technikák

7.1. Bevezetés

Az elmúlt évtizedben a mikotoxin-analitika látványosan átalakult: a korábban szinte kizárólag laboratóriumi, extrakcióra és kromatográfiás elválasztásra épülő módszerek mellett megjelent egy gyors, roncsolásmentes, sokszor helyszíni (*on-site*) mérésre alkalmas technikai horizont. Ezek az eljárások nem magukat a toxinmolekulákat próbálják közvetlenül, $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ pontossággal kvantifikálni, hanem a minta optikai vagy spektrális „ujjlenyomatát” mérik: azt, ahogyan a fény különböző hullámhosszai elnyelődnek, szóródnak vagy fluoreszkálnak a minta szerkezeti és kémiai állapotának függvényében. Mivel a gombafertőzés és a toxintermelés a szemek összetételét is megváltoztatja (fehérjék, lipidek, szénhidrátok, másodlagos metabolitok), ezek a spektrális mintázatok gyakran jól korrelálnak a szennyezettség szintjével (KIM ÉS MTSAL, 2023a; DHAKAL ÉS MTSAL, 2023; FOMINA ÉS MTSAL, 2024).

Ide sorolható a Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia ATR-tartozékkal (FTIR-ATR), a közeli infravörös (NIR) spektroszkópia, a Raman- és felszínerősített Raman-spektroszkópia (SERS), valamint a fluoreszcens és hiperspektrális képalkotás (HSI). Közös jellemzőjük, hogy reagensek nélkül, minimális vagy zéró minta-előkészítéssel működnek, a nyers spektrumok vagy hiperspektrális képek értelmezése azonban erősen támaszkodik kemometriára, gépi tanulásra és egyre inkább mélytanulási (DL) modellekre.

Az FTIR-ATR a funkciós csoportok (C = O, O-H, C-H) rezgésalapú ujjlenyomatát adja; a Raman- és SERS-módszerek a molekulakötések inelasztikus szórásán alapulnak, fémnanorészecskéken drasztikusan felerősített jellel; a NIR- és HSI-rendszerek a szórt reflexiót, illetve annak spektrális-térbeli eloszlását vizsgálják; a fluoreszcens technikák pedig a mikotoxinok vagy gombametabolitok emisszióját használják jelként. Ezekre épül rá az „AI-réteg”: PCA, PLS-DA, SVM, CNN és más modellek, amelyek a spektrumokból koncentrációt és fertőzöttségi kategóriát becsülnek (KIM ÉS MTSAL, 2023a; FOMINA ÉS MTSAL, 2024; LOGAN ÉS MTSAL, 2024).

- *FTIR-ATR*: Vibrációs spektroszkópia, amely a mintafelület funkciós csoportjainak (pl. karbonil, hidroxil, alifás CH-k) specifikus abszorpciós sávjai alapján azonosítja a szerkezeti információt.
- *Raman / SERS*: A molekuláris kötésekről származó inelasztikus fényszórás vizsgálata; a SERS (Surface-Enhanced Raman Spectroscopy) fémnanorészecskékkal nagyságrendekkel erősített jelet biztosít, így alkalmas nyomnyi mikotoxinok detektálására.
- *NIR / HSI*: A közeli infravörös spektroszkópia és a hiperspektrális képalkotás a szemcsék felületéről szóródó fényt elemzi, és térbeli-spektrális mintázatokat használ a fertőzöttség és beltartalom előrejelzésére.
- *A fluoreszcenciaalapú (FLD) detektorok*: működési elve azon alapul, hogy egyes vegyületek UV-tartományú gerjesztés hatására gerjesztett állapotba kerülnek, majd hosszabb hullámhosszon, jellemzően a látható (VIS-) tartományban fényt bocsátanak ki. A kibocsátott fluoreszcens sugárzás intenzitása arányos a fluoreszcens molekulák mennyiségével. A detektor a gerjesztési és emissziós hullámhosszokat szelektíven választja ki, ami nagy érzékenységet és szelektivitást biztosít. Az adatok gyakran gerjesztés-emisszió mátrixok (EEM) formájában értékelhetők.

- *AI-réteg*: A spektroszkópiai adatokhoz kapcsolódó elemzőmodul, amely gépi tanulási és mélytanulási modelleket alkalmaz (pl. PCA, PLS-DA, SVM, CNN) a minták osztályozására és kvantitatív becslések készítésére.

7.2. ELISA

Az ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay – immunoaffinitás kromatográfia) az egyik leggyakrabban alkalmazott immunkémiai módszer a mikotoxinok – például aflatoxinok, dezoxinivalenol (DON), zearalenon (ZEA) vagy fumonizinek – gyors, költséghatékony és nagy áteresztőképességű kimutatására élelmiszer- és takarmánymintákból. A módszer alapja az antigén-antitest kötődésen alapuló kompetitív immunanalitikai reakció, amelyben a célmolekula (mikotoxin) verseng egy jelölt analóggal az antitest kötőhelyéért (WANG ÉS MTSAL, 2022). Az analízis tipikus lépései: (1) megfelelő mintavétel és homogenizálás – különösen fontos a mikotoxinok heterogén eloszlása miatt (ZHENG ÉS MTSAL, 2006), (2) oldószeres extrakció, majd (3) a minta hozzáadása az antitesttel bevont mikrotiterlemezhez, ezt pedig (4) szubsztrát hozzáadása követi. Az enzimmel jelölt antigénekben lévő enzim átalakítja a szubsztrátot fényváltozás mellett, és ezt detektáljuk. A kompetitív ELISA esetében minél nagyobb a mintában jelenlévő mikotoxinok mennyisége, annál kevesebb jelölt antigén kötődik, így a végső színintenzitás fordítottan arányos a toxin koncentrációjával (BOSHRA ÉS MTSAL, 2023). Az enzimhez kötött antigén jelzése tetrametilbenzidin (TMB) vagy más kromogén szubsztrát segítségével alakul ki, majd spektrofotometriás leolvasás következik, amelyet kalibrációs görbékkel értékelnek.

Az ELISA előnyei közé tartozik a gyors eredményhez jutás (15–60 perc), lehet költség tekintetében is előnyös, amennyiben a teljes kit feltöltött (40 mintára kb. 250 EUR), valamint az, hogy akár terepi körülmények között is elérhető – kereskedelmi készletekben gyakran egyszer használatos „single-use cartridge” formában (BIO SUPPLY, 2020). Ugyanakkor a módszer korlátai is ismertek: hajlamos lehet a mátrixinterferenciára, a keresztreakciókra, valamint egyes készletek linearitási tartománya korlátozott (WILEY, 2019). Emiatt az ELISA elsősorban előszűrésre, monitoringra és gyors döntéstámogatásra ideális, míg a végleges határérték-ellenőrzéshez validált referencia-technikák, pl. LC-MS/MS alkalmazása kötelező.

7.3. Infravörös spektroszkópia: FTIR-ATR és NIR

Az infravörös spektroszkópia régóta alapvető eszköz az élelmiszerek és takarmányok összetételének vizsgálatában, és az utóbbi években a mikotoxinokkal kapcsolatos kutatásokban is előtérbe került. Az FTIR-ATR különösen praktikus, mert őrölt gabona- vagy lisztminták oldószer nélküli, közvetlen mérését teszi lehetővé: elegendő a mintát az ATR-kristályra helyezni, és néhány másodpercen belül teljes spektrumot kapunk. A spektrum jellegzetes elnyelési sávjai – például az amid I sáv $\sim 1650\text{ cm}^{-1}$ környékén, vagy a szénhidrátokhoz köthető $1000\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ tartomány – érzékenyen reagálnak a gombafertőzés és toxinfelhalmozódás okozta összetétel-változásokra (FOMINA ÉS MTSAL, 2024).

FOMINA ÉS MTSAL. (2024) dezoxinivalenol (DON) -szennyezettséget modelleztek búzában ATR-FTIR-spektrumok és parciális legkisebb négyzetes regresszió (PLSR) kombinációjával. Eredményeik szerint $R^2 = 0,94$ és $\text{RMSECV} < 0,2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ érték érhető el, ami azt jelzi, hogy megfelelő modellépítés mellett az FTIR-alapú becslések kvantitatív pontossága megközelítheti a kromatográfiai referenciaértékét.

A közeli infravörös (NIR) spektroszkópia a C–H, N–H és O–H rezgések felharmonikusait és kombinációs sávjait vizsgálja, és különösen jól alkalmazható teljes szemek gyors, érintésmentes szkennelésére. Ilyenkor a spektrumot nem egy őrölt, homogenizált mintáról, hanem magáról a szemről veszik, gyakran mozgó szalagon, ipari körülmények között. Kemometria modellek – főkomponens-

analízis (PCA), PLS, SVM – a spektrális mintázatokat DON-, ZEN- vagy más mikotoxinszintekkel hozták kapcsolatba, jellemzően $0,5\text{--}1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ körüli kimutatási határral (TEIXIDÓ-ORRIES ÉS MTSAL, 2023). A módszer külön előnye, hogy a „jó” és „rossz” szemek osztályozására kiválóan alkalmas, még ha a pontos koncentráció-bebecslésben el is marad az LC-MS/MS pontosságától.

7.4. Raman- és felszínerősített Raman-spektroszkópia (SERS)

A Raman-spektroszkópia az infravörös eljárásokat kiegészítve az inelasztikus fényszórásra épül: a bejövő fotonok egy része energiát cserél a molekuláris rezgésekkel, így a visszaszórt fény frekvenciája eltolódik. Az így kapott Raman-spektrum a molekuláris kötések rezgésállapotait tükrözi, és érzékenyen jelzi a szerkezeti-kémiai változásokat.

A mikotoxin-kutatás fókuszába az úgynevezett felszínerősített Raman-spektroszkópia (SERS) került, ahol az analitmolekulákat fémnanosztruktúrákra (arany, ezüst, réz) adszorbeálják. A lokalizált felületi plazmonrezonancia következtében a Raman-jel akár $10^4\text{--}10^6$ -szoros erősítést is kaphat, így extrém alacsony koncentrációk válhatnak mérhetővé. LOGAN ÉS MTSAL. (2024) modern SERS-szubsztrátokkal $10^{-12}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ tartományig mutattak ki aflatoxinokat, ami jól szemlélteti a technika potenciális érzékenységét.

KIM ÉS MTSAL. (2023b) egy kompakt, automatikus Raman-rendszert fejlesztettek kukoricamin-ták aflatoxinszűrésére, beépített gépi tanulási algoritmusokkal. Modelljeik több mint 98%-os osztályozási pontossággal különítették el a fertőzött és nem fertőzött szemeket, demonstrálva, hogy a SERS-alapú rendszerek nemcsak analitikai laborban, hanem féltérpi környezetben is alkalmazhatók. A miniaturizált, hordozható Raman- és SERS-eszközök ezért ma már fontos szereplői az „Élelmiszer-biztonság 4.0” koncepcióban: gyors, jelölésmentes, helyszíni detektálást tesznek lehetővé, akár gyártósorokra integrált formában (CHEN ÉS MTSAL, 2024).

7.5. Fluoreszcencia-alapú és hiperspektrális képalkotás

A fluoreszcens technikák a mikotoxinok – elsősorban az aflatoxinok – saját fluoreszcenciáját, illetve a gombák által termelt fluoreszcens másodlagos metabolitok emisszióját használják ki. Míg egyszerű esetben egyetlen gerjesztési-emissziós párból is származtatható minőségi információ, a modern megközelítések egyre inkább a fluoreszcens hiperspektrális képalkotás (HSI) irányába mozdulnak el.

A fluoreszcens HSI nemcsak spektrális, hanem térbeli információt is gyűjt: minden pixelhez teljes emissziós spektrum tartozik, így a gabonaszemek felületének kémiai és morfológiai térképe egyszerre készül el. DHAKAL ÉS MTSAL. (2023) 400–1000 nm tartományban alkalmaztak hiperspektrális képalkotást búzaszemekre, majd az adatokat támogatott vektorgép (SVM-) és konvolúciós neurális háló (CNN-) modellekkel elemezték. A fertőzött és egészséges szemek elkülönítése így több mint 95%-os pontossággal valósult meg.

ZHU ÉS KOLLÉGÁI (2023) ResNet-alapú mélyhálót fejlesztettek, amelyben az aflatoxin B₁ koncentrációja $R^2 > 0,9$ korrelációt mutatott az LC-MS/MS-referenciaértékekkel. Eredményeik azt jelzik, hogy a fluoreszcens HSI megfelelő modellen keresztül nemcsak osztályozásra (jó/rossz), hanem kvázi kvantitatív becslésre is használható. Az ilyen rendszerek integrálhatók ipari gabonaszortírozó vonalakba, így valós időben segíthetik a fertőzött szemek kiszűrését a tömegtételekből.

7.6. Adatfeldolgozás és kemometria

A spektroszkópai és hiperspektrális technikák óriási mennyiségű, nagy dimenziószámú adatot generálnak: minden spektrum több száz-ezer hullámhosszértéket tartalmaz, a hiperspektrális

képek pedig ennek többszörösét. E nyers adatok feldolgozása nem képzelhető el kemometria és mesterséges intelligencia nélkül.

A tipikus munkafolyamat először előfeldolgozásból áll: baseline-korrekció, szórásnormalizálás (SNV), esetenként Savitzky–Golay deriváltak alkalmazása szükséges a háttérjel és a zaj csökkentésére. Ezt általában feltárási analízis követi, például főkomponens-analízis (PCA), amely a dimenziószám csökkentésével segít a minta-csoportok elkülönítésében és a kiugró adatok azonosításában.

A kvantitatív modellezés során parciális legkisebb négyzetes regressziót (PLSR), támogatott vektorgépet (SVM) vagy más regressziós algoritmusokat alkalmaznak a mikotoxin-koncentráció becslésére. Osztályozási feladatokra – például fertőzött vs. nem fertőzött szemek – egyre gyakrabban használnak mélytanulási megoldásokat, elsősorban CNN-architektúrákat. FOMINA ÉS MTSAL. (2024) ÉS DHAKAL ÉS MTSAL. (2023) is rámutattak, hogy megfelelő előfeldolgozás és nem lineáris ML-modellek kombinációjával 10–15%-kal javítható a predikciós pontosság a klasszikus PLSR-hez képest.

Különösen ígéretes irány a spektroszkópiai adatok és az LC-MS/MS-referenciaértékek integrálása. Ha a spektrális modelleket olyan mintákon tanítják, amelyekre rendelkezésre állnak „gold standard” LC-MS/MS-adatok, a kapott hibrid kalibrációs modellek robusztusabban teljesítenek különböző műszereken és eltérő környezeti feltételek között is. Ez lehetővé teszi, hogy a terepi eszközök által szolgáltatott becslések érdemben összevethetők legyenek a laboratóriumi mérésekkel.

7.7. Előnyök és korlátok

A spektroszkópiai módszerek legnagyobb vonzereje a gyorsaság és a roncsolásmentesség. Egy FTIR-ATR- vagy NIR-mérés jellemzően néhány másodperctől legfeljebb pár percig tart, reagensek nélkül, és a minta a vizsgálat után változatlan formában rendelkezésre áll megerősítő LC-MS/MS-analízishez. Nagy mintaszám esetén a fajlagos költség rendkívül alacsony, különösen akkor, ha a spektrométerek folyamatos üzemmódban, gyártósorokra integrálva működnek. A hordozható, kézi vagy drónra szerelhető NIR-, Raman- és HSI-eszközök további előnye, hogy közvetlenül a terepen vagy a tárolókban gyűjthetnek adatokat.

Ugyanakkor ezek a technikák döntően közvetett, kalibrációfüggő információt nyújtanak. A spektrális jelek nem egyetlen komponenshez, hanem a minta összetett kémiai-fizikai állapotához kapcsolódnak, így a koncentrációbecslés megbízhatósága erősen függ a referenciaadatoktól, a kalibrációs készlet sokféleségétől és a modell karbantartásától. Spektrális átfedések, környezeti változások (hőmérséklet, nedvesség), műszerdrift és mátrixkülönbségek mind csökkenthetik a pontosságot. Emiatt a spektroszkópia jelenleg elsősorban szűrő- és korai riasztási eszközként értelmezhető, amelyet megerősítő, jogérvényesítésre alkalmas LC-MS/MS-méréseknek kell követniük (TITTMELIER ÉS MTSAL., 2025).

7.8. Spektroszkópiai módszerek összehasonlító összefoglalása

Az 5. táblázat a spektroszkópiai és képalkotó módszerek főbb jellemzőit, előnyeit és korlátait foglalja össze a mikotoxin-analitikában.

5. táblázat. Spektroszkópiai és képképző módszerek összehasonlítása mikotoxinok kimutatására

Technika	Fő analit/mátrix fókusz	LOD (mg kg ⁻¹)	Idő/minta	Hordozhatóság	Előnyök
FTIR-ATR	DON, ZEN búzában/lisztben	0,2–0,5	< 2 perc	Asztali / hordozható ATR	Minimális előkészítés; funkció csoport-infó
NIR	Teljes szem szkennelés	0,5–1,0	< 1 perc	Kézi készülékek	Gyors tömegvizsgálat
Raman / SERS	AFB ₁ , ZEN, OTA	10 ⁻⁶ –10 ⁻⁹ mol·L ⁻¹	mp-ek	Hordozható Raman-szondák	Rendkívül érzékeny; jelölésmentes
Fluoreszcens HSI	AFB ₁ , gombakárosodás	0,1–1,0	mp- percek	Labor / ipari rendszerek	Térbeli térképezés; AI-integráció
UV-Vis / PLS	Általános minőségi paraméterek	1–5	< 1 perc	Hordozható UV-Vis	Alacsony költségű szűrés

(Forrás: KIM ÉS MTSAL. [2023a,b]; DHAKAL ÉS MTSAL. [2023]; FOMINA ÉS MTSAL. [2024]; LOGAN ÉS MTSAL. [2024]; TEIXIDÓ-ORRIES ÉS MTSAL. [2023]; ZHU ÉS MTSAL. [2023] alapján készült)

7.9. Kitekintés és jövőbeli trendek

A spektroszkópia ma már az intelligens érzékelés korszakába lépett: az optikai ujjlenyomatok való idejű adatfeldolgozással, hálózati kommunikációval és automatizált döntési logikával társulnak. A hordozható, AI-val támogatott spektrométerek képesek önkalibrálásra, vezeték nélküli adattovábbításra és azonnali riasztásra, így távoli silók, raktárak vagy feldolgozóüzemek állapotát is folyamatosan nyomon lehet követni.

A jövő analitikai stratégiája várhatóan kétlépcsős lesz. Az első szintet a gyors, roncsolásmentes optikai szűrés jelenti spektroszkópiával (FTIR, NIR, Raman, HSI), amely nagy mintaszám mellett képes azonosítani a gyanús tételeket vagy térben lokalizálni a fertőzött zónákat. A második szintet a megerősítő LC–MS/MS- vagy LC–HRMS-alapú kvantifikálás adja, amely biztosítja a jogi megfeleléshez szükséges pontosságot és metrológiai nyomon követhetőséget.

Ehhez kapcsolódik az úgynevezett e-orr és illékony szerves vegyületeken (VOC) alapuló detektálás területe is: az elektronikus orr rendszerek illékony szerves vegyületek mintázatát érzékelik szenzorhálózatokkal, így közvetetten jelzik a toxintermelő gombafajok jelenlétét és aktivitását. HAMOW ÉS MTSAL. (2021) például azt mutatták be, hogy a gabonák légterének VOC-profilja jól használható a gombafertőzés korai felismerésére és kockázati zónák azonosítására. Bár ezek az eszközök magukat a mikotoxinokat nem mérik, a spektroszkópiai és LC–MS-adatokkal együtt integrálhatók olyan komplex, többforrású monitoringrendszerekbe, amelyek új minőséget jelentenek a precíziós élelmiszerlánc-felügyeletben.

A következő fejezetben azokat a bioszenzoros megoldásokat tekintjük át, amelyek a molekuláris felismerést (ellenanyagok, aptamerek, MIP-ek) kombinálják optikai vagy elektrokémiai jelképzéssel, és így hidat képeznek a laboratóriumi LC–MS-alapú analitika és a terepi, való idejű döntéstámogatás között.

8. Bioszenzorok és intelligens detektálási platformok

8.1. Bevezetés

A bioszenzoros mikotoxin-analízis lényege röviden az, hogy a molekuláris felismerést, a jelátalakítást és az adatkiértékelést egyetlen kompakt, sokszor hordozható platformba sűrítjük. Míg az LC-MS/MS vagy a különféle spektroszkópiai módszerek alapvetően laborhoz kötött technikák, a bioszenzorok a „vigyük a labort a mintához” elvét valósítják meg: céljuk, hogy a helyszínen, percek alatt, viszonylag alacsony fajlagos költséggel szolgáltatassanak döntéstámogató információt élelmiszer- és takarmányminták mikotoxin-szennyezettségéről.

Ezekben a rendszerekben mindig jelen van egy felismerő elem – ellenanyag, aptamer, enzim vagy molekuláris lenyomatú polimer (MIP) – amely specifikusan kötődik a céltóxin(ok)hoz, és ezt a kölcsönhatást valamilyen optikai (színváltozás, fluoreszcencia) vagy elektrokémiai jellel alakítjuk. A nanotechnológia, a mikrofluidika és a mesterséges intelligencia fejlődése ma már lehetővé teszi, hogy több mikotoxin egyidejű kimutatása is megoldható legyen percek alatt, kézi vagy okostelefonnal olvasható eszközökkel (CHEN ÉS MTSAL, 2024; KHAN ÉS MTSAL, 2024).

A bioszenzor-platformok jó példái az „Élelmiszer-biztonság 4.0” paradigmának: a molekuláris specifitás miniaturizálással, automatizálással és digitális konnektivitással párosul. Ebben az alfejezetben először a klasszikus immuneszteket (LFIA) tekintjük át, majd az aptameralapú és nanoanyagokkal erősített érzékelők, a mikrofluidikai *lab-on-a-chip* rendszerek, végül a mesterséges intelligenciával támogatott „okos” bioszenzor-hálózatok kerülnek sorra (CAI ÉS MTSAL, 2023; WU ÉS MTSAL, 2024; YAN ÉS MTSAL, 2024).

8.2. Immunesztek és laterális áramlású eszközök

A laterális áramlású immunesztek (LFIA) ma is a legelterjedtebb gyors tesztek mikotoxinok szűrésére élelmiszer- és takarmánymintákban. Felhasználói szempontból ezek „a csík-tesztek”: néhány csepp extraktumot viszünk fel, várunk 5-15 percet, majd szabad szemmel vagy olvasóval kiértékeljük az eredményt. A háttérben azonban jól felépített immunokémiai reakció zajlik: a mintával együtt áramló mikotoxin kötődik a jelölt ellenanyaghoz, majd a membránon rögzített befogó ellenanyaghoz. A kötődés eredményeként jel – színes csík vagy fluoreszcencia – jelenik meg az adott pozícióban, amely kvalitatív vagy félkvantitatív információt ad a szennyezettségről.

A klasszikus LFIA-k jelzőrészecskéi kolloid arany nanorészecskék (AuNP), amelyek jól látható vörös csíkot adnak. Az új generációs tesztek azonban ennél jóval tovább mennek: nanoenzimeket, fluoreszcens nanorészecskéket vagy kvantumpontokat alkalmaznak, ami kifejezetten javítja az érzékenységet és lehetővé teszi több analit egyidejű detektálását is. TANG ÉS MTSAL. (2024) nanoenzimmel erősített LFIA-t dolgoztak ki AFB₁, ZEN és OTA egyidejű kimutatására, 0,05–0,2 µg·kg⁻¹ a kimutatási határ, ami nagyjából egy nagyságrenddel érzékenyebb a hagyományos AuNP-alapú tesztekénél. WU ÉS MTSAL. (2024) olyan kettős módú, UiO-L@AIEgens-alapú csíkot mutattak be, amely egyszerre ad kolorimetriás és fluoreszcens választ, és okostelefon-kamerával kvázi-kvantitatív módon kiolvasható.

Az LFIA-k legnagyobb erőssége a gyorsaság és az egyszerűség, ugyanakkor pontosságukat erősen befolyásolja az ellenanyagok affinitása és specifitása, a mátrixinterferenciák, valamint a vizuális kiértékelés szubjektivitása. Ez utóbbi problémát ma már hordozható leolvasók és AI-alapú képfeldolgozó alkalmazások enyhítik: a tesztcsíkról készült fotót szoftver elemzi, numerikus intenzitásértékeket rendel a sávokhoz, és félkvantitatív, sőt számos esetben kvantitatív eredményt ad (CHEN ÉS MTSAL, 2024). Így a klasszikus immuneszt fokozatosan bioszenzorplatformmá válik.

Egyre népszerűbb a MycoFossTM (Foss Analytical, Hillerød, Dánia) egy bead alapú, flow citometriás immunoassay technológián alapuló mikotoxin-szűrőrendszer, amelyet kifejezetten

gabonák és takarmányok gyors, kvázi-kvantitatív vizsgálatára fejlesztettek ki. A módszer működési alapelve a kompetitív kötődési mechanizmus: fluoreszcensen jelölt mikotoxin-analógok versengenek a mintában jelen lévő célmolekulákkal a mikrogömbökhöz (beadekhez) kötött antitestek kötőhelyeiért. A kötődési arány változását többcsatornás lézeres detektálás méri, amely lehetővé teszi a több analit egyidejű (multiplex) meghatározását, például DON, ZEA, fumonizinek, ochratoxin A, aflatoxinok és T-2/HT-2 esetében. A MycoFoss™ előnye a gyors mérési idő, a minimális mintaelőkészítés és a kezelőbarát, félautomatizált mérési protokoll, ami alkalmassá teszi nagy tételszámú ipari vagy logisztikai ellenőrzési folyamatokba való integrálásra. Ugyanakkor pontossága és reprodukálhatósága elmarad a referenciamódszerektől, például az LC-MS/MS-től, és bár egyes esetekben – például ochratoxin A meghatározásakor – az ELISA és a HPLC-FLD módszerekkel összemérhető eredményeket szolgáltat, a HPLC-FLD érzékenysége nagyságrendekkel jobbnak bizonyult (SZŐKE ÉS MTSAL, 2022). Ennek megfelelően a beadalapú flow citometria elsősorban előszűrésre, kockázatbecslésre és mintatétel-alapú döntéstámogatásra alkalmazható, míg megfelelőségi vizsgálatokhoz validált, referencialaboratóriumi módszerek szükségesek.

8.3. Aptameralapú bioszenzorok

Az aptamerek a bioszenzor-fejlesztés másik kulcsszereplői. Rövid, egyszálú DNS- vagy RNS-szekvenciákról van szó, amelyek meghatározott térszerkezetet vesznek fel, és ennek révén nagy specificitással és affinitással kötődnek egy adott célmolekulához. Az ellenanyagokkal szemben előnyük, hogy teljesen szintetikus úton állíthatók elő, könnyen módosíthatók, jól bírják a hő- és pH-ingadozást, és kifejezetten kompatibilisek különféle nanoanyagokkal. AFB₁-re, OTA-ra, ZEN-re és több más mikotoxinra is fejlesztettek már aptamereket nanomoláris disszociációs állandókkal, ami ideálissá teszi őket bioszenzoros alkalmazásokhoz.

8.3.1. Elektrokémiai aptaszenzorok

Az elektrokémiai aptaszenzorok az aptamer-toxin kölcsönhatást elektromos jel formájában mérik. A szenzor felületén (pl. arany- vagy szénelektródán) rögzített aptamer szerkezete a kötődéskor megváltozhat, ami hatással van a felülettöltésre, az elektronátmenetre vagy az impedanciára. A mért áram-, feszültség- vagy impedanciaváltozást aztán koncentrációvá lehet alakítani.

YAN ÉS MTSAL. (2024) önellátó fotoüzemanyagcella-alapú aptaszenzort terveztek több mikotoxin párhuzamos detektálására. A rendszer előnye, hogy a fényenergia segítségével saját magának állítja elő a jeladáshoz szükséges elektromos energiát, így csökken a külső táplálás igénye. Kimutatási határuk 0,03 ng·mL⁻¹ körül alakult, ami jól mutatja az elektrokémiai aptaszenzorok potenciális érzékenységét.

THATI ÉS MTSAL. (2024) ugyan elsősorban molekulárisan lenyomatozott μ -SPE-HPLC kombinációt ismertettek aflatoxinokra, de eredményeik szépen illusztrálják a MIP-alapú szelektív felismerés és az elektrokémiai vagy kromatográfiai jelgenerálás közötti szinergiát. Az analitikai gondolkodás mindkét esetben azonos: szelektív megkötés, majd pontos, robusztus jelátalakítás.

8.3.2. Optikai aptaszenzorok

Az optikai aptaszenzorok többsége fluoreszcencia-változásra vagy kolorimetriás jelre épít. Gyakori megoldás, hogy az aptamer és egy nanorészecske vagy kvantumpont között energia- vagy elektrontranszfer zajlik, amely a toxin kötődésekor megváltozik, így könnyen mérhető intenzitáskülönbség jön létre.

CAI ÉS MTSAL. (2023) Fe-N-C egyatomos nanoenzim-alapú laterális áramlású tesztet fejlesztettek, ahol az aptameres felismerés több mikotoxin (pl. AFB₁, ZEN, OTA) multiplex detektálását

teszi lehetővé $\text{sub-ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ érzékenységgel. A nanoenzim katalitikus aktivitása drasztikusan felerősíti a jelváltozást, így az érzékelő terepi környezetben is közelíti a laboratóriumi érzékenységet.

LU ÉS MTSAL. (2023) okostelefonnal leolvasható kolorimetriás aptaszenzort dolgoztak ki AFB₁ kimutatására. Az AuNP-k aggregációja színváltozást okoz, amelyet a telefon kamerája rögzít; a kapcsolódó alkalmazás a képből kiszámítja a koncentrációt. A rendszert tíz különböző babfajta terepi analízisében tesztelték, demonstrálva, hogy az aptamer-nanorészecske kémia valós környezetben is működőképes döntéstámogató eszköz lehet.

8.4. Nanoanyagokkal erősített bioszenzorok

A bioszenzorok teljesítményét ma elsősorban a nanoanyagok húzzák fel. A nagy fajlagos felület, a katalitikus aktivitás és a hangolható optikai-elektronikai tulajdonságok mind azt szolgálják, hogy a jel-zaj arány javuljon, a kimutatási határok pedig egyre alacsonyabbak legyenek.

Kiemelkedő példák a fém-organikus vázák (MOF-ok), amelyek pórusstruktúrája és kémiai felülete finoman hangolható. HU ÉS MTSAL. (2024) és YANG ÉS MTSAL. (2023) MOF-kompozitokat alkalmaztak OTA és ZEN szelektív dúsítására, majd fluoreszcens vagy elektrokémiai detektálásra, kiváló visszanyeréssel és alacsony LOD-okkal. A MOF-alapú adszorbensek jól illeszthetők mind extrakciós, mind bioszenzoros platformokba.

HUA ÉS MTSAL. (2024) kvantumpont-MIP (QD-MIP) rendszert fejlesztettek zearalenon kimutatására mikrofluidikai környezetben. A MIP gondoskodik a szelektív kötésről, a kvantumpont pedig intenzív fluoreszcens jelet ad; a módszer $0,002\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ LOD-ot ért el, ami már ultranyomnyi szintek detektálására is alkalmassá teszi.

KHALILIPOUR ÉS MTSAL. (2024) szénnanorészecskéket alkalmaztak aflatoxinok dúsítására és kimutatására, míg CAI ÉS MTSAL. (2023) és ZHU ÉS MTSAL. (2024) bimetallikus nanoenzimeket építettek be LFIA-k jelerősítő moduljaként. Ezek az anyagok lehetővé teszik, hogy az LFIA-szerű platformok érzékenysége közelítsen a laboratóriumi ELISA- vagy LC-MS szintjéhez, miközben megmarad a gyorsaság és az egyszerű használat.

8.5. Mikrofluidika és lab-on-a-chip eszközök

A mikrofluidikai technológiák azt a kérdést próbálják megoldani, hogyan lehet az analitikai folyamatot – mintakezelést, reakciót, elválasztást és detektálást – egyetlen, néhány négyzetcentiméteres *chip*en megvalósítani. Az ilyen „lab-on-a-chip” rendszerekben a folyadékok mikroliteres vagy akár nanoliteres csatornában áramlanak, a folyamatokat pedig szelepstruktúrák, kapilláris erők vagy külső pumpák szabályozzák.

HUA ÉS MTSAL. (2024) kvantumponttal integrált mikrofluidikai eszközt fejlesztettek zearalenon dúsítására és kimutatására, *sub-ppb* tartományú érzékenységgel. A *chip*en belül lezajlik a minta előkészítése, a MIP-alapú dúsítás, majd a fluoreszcens detektálás, így a teljes analízis néhány perc alatt elvégezhető minimális reagensfelhasználással.

BOSMAN ÉS MTSAL. (2024) 3D-nyomtatott moduláris mikroeszközöket mutattak be, ahol külön modulok felelnek a szűrésért, az extrakcióért és a detektálásért. Az ilyen moduláris felépítés előnye, hogy az egyes egységek feladat- és mátrixspecifikusan cserélhetők, így ugyanaz a platform különböző mikotoxinok és különböző élelmiszer-mátrixok vizsgálatára is adaptálható. A 3D-nyomtatás ráadásul lehetővé teszi az eszközök gyors, olcsó és testre szabott előállítását.

A mikrofluidikai *chipek* legfontosabb gyakorlati előnye a reagens és oldószerek drasztikusan csökkentett igénye, a rövid analízisidő (gyakran 10 perc alatti teljes vizsgálati idő), valamint az automatizálhatóság. Ha ezeket a *chipeket* optikai olvasókkal vagy Bluetooth-kapcsolatú

minipotenciószátókkal kombináljuk, nagyon közel kerülünk ahhoz az eszköztípushoz, amely decentralizált, hálózatba kapcsolt mikotoxin-monitoringot valósíthat meg.

8.6. Mesterséges intelligencia és „okos” bioszenzorok

A bioszenzor-technológia ma már nem áll meg a jel generálásánál: legalább ilyen fontos, hogyan értelmezzük a kapott adatokat. Itt lép be a képbe a mesterséges intelligencia és a gépi tanulás.

Az „okos” bioszenzorok jellemzően képi vagy időfüggő jeleket állítanak elő. Kolorimetriás LFIÁ-knál a csík intenzitását, fluoreszcens szenzoroknál a fénykibocsátás térbeli és időbeli mintázatát kell számszerűsíteni, elektrokémiai aptaszenzoroknál pedig áram-idő vagy impedancia-frekvencia görbéket kell értelmezni. A modern szoftverek és mobilalkalmazások képesek automatikusan feldolgozni ezeket a nyers adatokat, osztályozni a mintákat (negatív, gyanús, nem megfelelő) és becslést adni a koncentrációra.

Kutatók olyan koncepciót vázolnak fel, amelyben a bioszenzorok nem önálló szigetek, hanem felhőalapú adatbázisokhoz és ML-modellekhez kapcsolódó szenzornódok (CHEN ÉS MTSAL, 2024). A terepen mért adatok valós időben kerülnek fel a rendszerbe, ahol automatikus kalibráció, *drift-korrektúra* és trendanalízis történik. Így szennyezettségi hőtérképek készíthetők, riasztások generálhatók, és a mért adatok hosszú távon nyomon követhetők – akár *blockchain*réteg segítségével is –, támogatva a 2023/915/EU rendelet szerinti dokumentálási és nyomonkövetési követelményeket (EUROPEAN COMMISSION, 2023).

Ez a digitális réteg teszi a bioszenzort valóban „okossá”: nem pusztán mérőeszköz, hanem egy kiterjedt élelmiszer-biztonsági megfigyelőhálózat része, amely adatokat szolgáltat kockázatmodellezéshez és döntéstámogatáshoz is.

8.7. A bioszenzorplatformok összehasonlító áttekintése

Az eltérő bioszenzorplatformok közötti különbségeket és alkalmazhatóságukat az 6. táblázat foglalja össze. A táblázat bemutatja a fő felismerő elemeket, a jelátalakítás módját, a tipikus kimutatási határokat, a vizsgálati időt, a *multiplex*képességet és az egyes megoldásokhoz kapcsolódó fontosabb irodalmi példákat.

6. táblázat. Bioszenzorplatformok mikotoxinok kimutatására

Platform típusa	Felismerő elem	Jel módja	LOD (ng·mL ⁻¹)	Vizsgálati idő	Multiplex	Irodalom
LFIA (kolorimetriás)	Ellenanyag	AuNP színváltozás	0,1–1,0	5–10 perc	Korlátozott	TANG ÉS MTSAL (2024); WU ÉS MTSAL (2024)
LFIA (fluoreszcens/nanoenzim)	Ellenanyag/apramer	Fluoreszcencia + kolorimetriás jel	0,01–0,2	~5 perc	Igen	CAI ÉS MTSAL (2023); ZHU ÉS MTSAL (2024)
Elektrokémiai aptaszenzor	Aptamer	Amperometriás / impedancia	0,01–0,05	<10 perc	Közepes	YAN ÉS MTSAL (2024); THATI ÉS MTSAL (2024)
Optikai aptaszenzor	Aptamer vagy MIP	Fluoreszcens / kolorimetriás	0,002–0,05	<10 perc	Igen	LU ÉS MTSAL (2023); HUA ÉS MTSAL (2024)
Mikrofluidikai chip	MIP, aptamer	Fluoreszcencia / elektrokémiai	0,001–0,01	<10 perc	Magas	HUA ÉS MTSAL (2024); BOSMAN ÉS MTSAL (2024)

(Forrás: CAI ÉS MTSAL [2023]; TANG ÉS MTSAL [2024]; HUA ÉS MTSAL [2024]; WU ÉS MTSAL [2024]; YAN ÉS MTSAL [2024]; THATI ÉS MTSAL [2024]; ZU ÉS MTSAL [2024] alapján készült)

8.8. Kitekintés és jövőbeli trendek

A bioszenzoros mikotoxin-analitika nagyjából ott tart ma, ahol az LC-MS/MS állt egy-két évtizede: a technológia már egyértelműen bizonyított, de a széles körű, szabványosított alkalmazás és a teljes jogi elfogadottság még kialakulóban van. A fejlesztési irányok azonban jól láthatók.

Várható, hogy egyre inkább olyan rendszerek jelennek meg, amelyek reagensmentes vagy minimális reagenses érzékelést valósítanak meg MIP-ek, nanoenzimek és más hibrid anyagok segítségével. A jövő platformjai önkalibrálóak lesznek, mesterséges intelligencia segítségével kompenzálják a szenzorok *driftjét*, a hőmérséklet- és mátrixhatásokat, és automatikusan adaptálják a kalibrációs modelleket új adatmintákhoz.

A vezeték nélküli adatmegosztás, az IoT-kompatibilis szenzornódok és a *blockchain*- vagy felhőalapú háttérrendszerek integrációja azt vetíti előre, hogy a bioszenzorok nemcsak egyedi méréseket szolgáltatnak majd, hanem egy folyamatos, adatvezérelt élelmiszerlánc-felügyeleti rendszer elemei lesznek. Az aptamerek, nanoanyagok, mikrofluidikai *chipek* és AI-modellek kombinációja realisztikus jövőképet rajzol fel: laboratóriumi szintű pontosság válhat elérhetővé terepi körülmények között is, beleértve az erőforrásszegény régiókat.

A több mikotoxin együttes előfordulása, a klímaváltozás okozta kockázati mintázátátrendezés és a globális kereskedelem komplexitása mellett ezek az intelligens bioszenzorplatformok kulcsszereplői lehetnek a folyamatos, proaktív, adatvezérelt kockázatmenedzsmentnek. A fejezet korábbi részeiben bemutatott LC-MS/MS-, LC-HRMS- és spektroszkópiai módszerek a megerősítő, jogilag hiteles analitika pillérei maradnak, míg a bioszenzorok és okos monitoring rendszerek a gyors szűrés, a korai riasztás és a döntéstámogatás frontvonalát adják majd a modern mikotoxin-felügyeletben.

9. Új trendek és jövőbeli perspektívák

9.1. Bevezetés

A mikotoxin-analízis az egyszerű kémiai tesztekől eljutott egy multidiszciplináris területig, amely ötvözi az analitikai kémiát, az adattudományt és az anyagtudományt. Az elmúlt évtizedekben a *single-toxin* méréstől az integrált, *multiomikai* és intelligens érzékelő rendszerekig fejlődött.

Ahogy a globális élelmiszer-biztonság egyre komplexebb kihívásokkal szembesül – a klímaváltozás okozta gombaflóra-eltolódásoktól a globalizált kereskedelemig –, a mikotoxin-analízis jövője a gyorsaságon, érzékenységen, automatizáláson és digitális integráción múlik.

9.2. A mikotoxin-analízis történeti fejlődése (1950-es évektől a 2030-as évekig)

9.2.1. 1950–1970-es évek – Alapvető kémiai és immunológiai technikák

Az első mikotoxin-felfedezések (aflatoxinok, ochraoxin A) vékonyréteg-kromatográfiára (TLC) és UV/fluoreszcens detektálásra épültek. Ezek félkvantitatív módszerek voltak, de megeremtették az igényt a reprodukálható toxinszűrésre. A *radioimmunoassay* (RIA) és korai ELISA-tesztek növelték az áteresztőképességet (BOENKE, 1998).

9.2.2. 1980–1990-es évek – Kromatográfiás konszolidáció és minőségügyi keretek

A HPLC fluoreszcens vagy UV-detektálással vált standarddá, párhuzamosan megjelentek az első EU- és *Codex*-standardok, formalizálva a teljesítménykritériumokat és a minőségbiztosítási elveket (KRSKA ÉS MTSAL, 2006).

9.2.3. 2000-es évek – Többkomponenses vizsgálatok és LC-MS/MS

Az ESI és a tandem tömegspektrometria elterjedésével a laborok fokozatosan áttértek a *multi-toxin* módszerekre. Az LC-MS/MS *ppb* alatti érzékenységet és nagy specifitást biztosított, akár 20-50 mikotoxin egyidejű meghatározásával (ABREU ÉS MTSAL, 2023). Az ISO 17025 és a 2002/657/EK szerinti QA-elvek konszolidálódtak.

9.2.4. 2010-es évek – Nagyfelbontású és adatvezérelt analitika

A HRMS (*Orbitrap*, *Q-TOF*) és a nem-céltott analízis (NTA) lehetővé tette új, módosított mikotoxinok és metabolitok azonosítását (ZHANG ÉS MTSAL, 2023b; VERRI HERNANDES ÉS WARTH, 2024). Megjelentek ML-algoritmusok spektrumdekonvolúcióra és osztályozásra (DHAKAL ÉS MTSAL, 2023).

9.2.5. 2020-as évek – Miniaturizálás, integráció és intelligens érzékelés

Hordozható, okos és multiplex bioszenzorok jelentek meg, amelyek a mikrofluidikát, aptamereket, nanoenzimeket és okostelefonos analitikát integrálják (CAI ÉS MTSAL, 2023; WU ÉS MTSAL, 2024; CHEN ÉS MTSAL, 2024). AI-modellek valós idejű kvantifikálást és felhőalapú kockázatértékelést tesznek lehetővé (GBASHI ÉS NJOBEH, 2024). A 2023/915/EU rendelet tovább erősítette a szabályozási harmonizációt.

9.2.6. 2030–50-es évek (várható) – Autonóm és prediktív analitikai ökoszisztémák

A jövőben várhatóan összeolvadnak az autonóm mintavételi rendszerek, az AI-vezérelt önkalibrálás és a *blockchain* alapú nyomon követés. Az analitikai hálózatok a statikus laborvizsgálatoktól a folyamatos, prediktív monitorozás felé mozdulnak, integrálva a távoli szenzorokat, környezeti modellezést és expozomikai adatokat.

9.3. Mesterséges intelligencia és automatizálás integrációja

A mesterséges intelligencia az analitikai lánc minden lépését érinti – a spektrális előfeldolgozástól a döntéstámogatásig. ML- és DL-modellek (pl. CNN-ek) értelmezik a hiperspektrális és Raman-képalkotási adatokat a szennyezett szemek osztályozására (KIM ÉS MTSAL, 2023a; ZHU ÉS MTSAL, 2023).

Felhőalapú AI-platformok képesek az abnormális spektrális mintázatok automatikus jelzésére és a szenzorok újrakalibrálására (CHEN ÉS MTSAL, 2024). Az automatizált *lab-on-a-chip* rendszerek egy modulban kombinálják a mintavételt, kivonást és detektálást (HUA ÉS MTSAL, 2024; BOSMAN ÉS MTSAL, 2024). AI-alapú mintázatfelismeréssel ezek az eszközök folyamatos üzemeltetésre alkalmasak gyártósorokon, a tételes vizsgálatokat valós idejű folyamatirányítássá alakítva.

9.4. A fenntartható és „zöld” analitikai kémia felé

A fenntarthatóság az analitikai innováció fontos dimenziójává vált. A cél az oldószerfelhasználás, energiaigény és hulladéktermelés minimalizálása, például zöld minta-előkészítési stratégiákkal (QuEChERS, FPSE, különféle mikroextrakciós módszerek) (MOGHADDAM ÉS MTSAL, 2024; HU ÉS MTSAL, 2024).

A 3D-nyomtatott mikroeszközök (BOSMAN ÉS MTSAL, 2024) és az oldószermentes spektroszkópiai szenzorok (FOMINA ÉS MTSAL, 2024) *ecohatékony*, újrahasznosítható analitikai platformok felé mutatnak. A fenntartható tervezés magában foglalja a biológiailag lebomló polimereket, megújuló nanoanyagokat és AI-optimalizált munkafolyamatokat, amelyek csökkentik a munka- és reagensigényt.

9.5. Multiomikai és expozomikai integráció

A fejlett analitikai stratégiák egyre inkább összekötik a klasszikus kémiát a molekuláris biológiával és a rendszerszemlélettel. Az LC–HRMS-alapú expozomika egyesíti a célzott (MRM) és nem-célzott (SWATH) adatgyűjtést egy futtatásban (VERRI HERNANDES ÉS WARTH, 2024), lehetővé téve az ismert toxinok kvantifikálását és újonnan megjelenő metabolitok felfedezését.

Transzkriptomikai, metabolomikai és volatilomikai vizsgálatok kiegészítő információt adnak a gazda-kórokozó kölcsönhatásokról, támogatva a szennyeződés dinamikájának mechanisztikus értelmezését. Az omikai adatok ML-modellekkel való integrációja prediktív kockázattérképezést tesz lehetővé (CASTANO-DQUE ÉS MTSAL, 2023).

9.6. Digitális nyomon követhetőség és szabályozási konvergencia

A jövő mikotoxin-felügyelete digitálisan nyomon követhető analitikai hálózatokra épül. A *blockchain*-technológia biztosíthatja az adatok integritását a helyszíni szenzoroktól a szabályozói adatbázisokig, míg az IoT-alapú „okos” csomagolás képes a szennyeződés monitorozására a teljes ellátási láncban (KHAN ÉS MTSAL, 2024).

Az EU-, ISO- és Codex-standardok közötti nemzetközi harmonizáció kulcsfontosságú marad az adatok összehasonlíthatósága és a kereskedelmi megfelelés szempontjából. Az új bioszenzorok és AI-vezérelt műszerek ugyanazon metrológiai nyomon követhetőségi és bizonytalanságbecslési elvek szerint kerülnek validálásra, mint az LC–MS/MS-módszerek (ZHANG ÉS MTSAL, 2023b; ABREU ÉS MTSAL, 2023).

9.7. Jövőbeli irányok

- Hibrid analitikai platformok terjednek el, amelyek HRMS-megerősítést kombinálnak hordozható bioszenzoros előszűréssel;
- AI-vezérelt kockázat-előrejelzés integrálja az időjárási, genetikai és kereskedelmi adatokat;
- Globális adatbázisok kapcsolják össze a mikotoxin-kitettséget az egészségügyi kimenetekkel;
- Automatizált bizonytalanságjelentés épül be a digitális műszerekbe;
- A körforgásos kémia és *eco-design* elvei egyre inkább átszövik a módszerfejlesztést.

Végső soron az analitikai rendszerek a pusztán detektálás eszközeiből a megelőzés és predikció eszközeivé alakulnak, valós idejű információt és döntéstámogatást nyújtva az élelmiszer-termelési lánc minden szintjén.

10. Összefoglalás és következtetések

A mikotoxin-analízis az elmúlt évtizedekben az egyszerű, egykomponensű kémiai tesztekkel egy magasan integrált, multidiszciplináris rendszer felé fejlődött, amelyben a klasszikus kromatográfiai eljárások, a spektroszkópiai technikák, a bioszenzorplatformok és a digitális adatkezelés egymást kiegészítő szerepet töltenek be. A fejezet áttekintette a mikotoxinok toxikológiai és gazdasági jelentőségét, az expozíciós utak komplexitását, valamint azokat a technológiai és szabályozási kereteket, amelyek meghatározzák a jelenlegi analitikai gyakorlatot.

A kromatográfiai módszerek, különösen az LC–MS/MS- és HRMS-alapú platformok, továbbra is az élelmiszer- és takarmányminták mikotoxin-meghatározásának „*gold standardját*” jelentik. Ezek biztosítják azt az érzékenységet, szelektivitást és metrológiai nyomon követhetőséget, amelyre a jogszabályi megfelelés, a határérték-közelbeli döntések és a *multiomikai*, expozomikai vizsgálatok építhetők. Ugyanakkor a nagy műszerigény, a szakképzett személyzet szükségessége

és a viszonylag alacsony mintaszám-specifikus áteresztőképesség indokoltta teszi olyan komplementer technikák fejlesztését, amelyek a teljes analitikai láncot hatékonyabbá teszik.

A nem kromatográfiás, spektroszkópiai megközelítések – FTIR-ATR, NIR, Raman/SERS, fluoreszcens és hiperspektrális képalkotás – gyors, roncsolásmentes és részben helyszíni alternatívát kínálnak a tömeges szűrésre. Bár közvetett, félkvantitatív jellegük miatt kalibrációt és referencia-analitikai megerősítést igényelnek, a modern kemometria és AI-alapú adatfeldolgozás révén potenciálisan mintaelőszűrés és korai riasztási eszközként pozicionálhatók. A spektroszkópia így nem versenytársa, hanem stratégiai partnere a kromatográfiának egy kétlépcsős, szűrés + megerősítés típusú analitikai architektúrában.

A bioszenzorok és intelligens detektálási platformok – immunesztek, aptaszenzorok, nanoanyagokkal erősített rendszerek és mikrofluidikai *lab-on-a-chip* eszközök – a miniaturizálás, a molekuláris specificitás és a digitális konnektivitás metszéspontjában helyezkednek el. Ezek a rendszerek lehetővé teszik a gyors, terepi, gyakran *multiplex* mikotoxin-kimutatást, amely okostelefonos kiolvasással és felhőalapú feldolgozással kombinálva az élelmiszerlánc különböző pontjain is bevethető. A nanotechnológia és az aptamer-MIP kémia fejlődése várhatóan tovább javítja az érzékenységet és a robusztusságot, miközben a mikrofluidika automatizálja a mintakezelést és csökkenti a reagensigényt.

A minőségbiztosítás, módszervalidálás és szabályozási környezet kulcsfontosságú annak biztosításához, hogy az új analitikai platformokból származó adatok összehasonlíthatók, visszakövethetők és jogilag is védhetők legyenek. Az EU-rendeletek, a *Codex*-standardok, az ISO- és AOAC-keretrendszerek, valamint a referenciaanyagok és körvizsgálatok együtt alakítják ki azt a metrológiai gerincet, amelyhez a hagyományos és új generációs módszerek egyaránt illeszkedni kötelesek. A jövőben várhatóan egyre nagyobb hangsúlyt kap a digitális QA, az automatizált teljesítménymonitorozás és az átlátható bizonytalanságkezelés.

A 9. fejezetben bemutatott trendek – AI-vezérelt adatfeldolgozás, zöld analitikai kémia, *multiomikai* integráció, digitális nyomon követhetőség és szabályozási konvergencia – azt jelzik, hogy a mikotoxin-analízis a reaktív detektálásból a proaktív, prediktív kockázatmenedzsment irányába mozdul. A hibrid rendszerek, amelyek hordozható bioszenzoros előszűrést kapcsolnak HRMS-megerősítéssel és felhőalapú kockázatértékeléssel, lehetőséget kínálnak egy olyan analitikai infrastruktúra kialakítására, amely egyszerre érzékeny, gyors, fenntartható és szabályozás-kompatibilis.

Összességében a mikotoxin-analízis jövője nem egyetlen „csodamódszer” elterjedésében, hanem komplementer technológiák intelligens integrációjában rejlik. A kromatográfia, spektroszkópia, bioszenzorok, QA-keretrendszerek és AI-eszközök egymásra épülő alkalmazása teremtheti meg azt a megbízható, dinamikus és adatvezérelt élelmiszer-biztonsági rendszert, amely képes lépést tartani a klímaváltozás, a globális kereskedelem és az újonnan megjelenő kockázatok kihívásaival.

11. Nemzeti mikotoxin-körkép 2023–2025: éves mintaszámok és terményenkénti átlagkoncentrációk

A 2023 és 2025 közötti időszakban Magyarországon végzett vizsgálatok nagy elemszámú adatai – a Mertcontrol Group akkreditált mintavevő szervezetének és vizsgáló laboratóriumának eredményei alapján – azt mutatják, hogy a főbb gabonafélék mikotoxin-szennyezettsége országos szinten jellemzően a vonatkozó európai uniós szabályozási küszöbértékek alatt maradt. Ugyanakkor az egyes termények, toxintípusok és évjáratok között számottevő eltérések figyelhetők meg, ami a kockázat differenciált értékelését és kezelését indokolja. Az eredményeket a 7. táblázat foglalja össze, termény- és toxintípusonkénti éves bontásban.

7. táblázat. Nemzeti körkép a mikotoxinszintek átlagos terményenkénti előfordulásáról 2023 és 2025 között a Mertcontrol Group vizsgálatai alapján

NEMZETI KÖRKÉP A MIKOTOXINSZINTEK ÁTLAGOS TERMÉNYENKÉNTI 2023-2025 ELŐFORDULÁSÁRÓL									
Mertcontrol Group – Magyarországon végzett vizsgálatainak száma adott toxin átlagos koncentrációja és szórása (µg·kg ⁻¹) és mátrixtípus vonatkozásában									
ÉV	2023			2024			2025		
Dezoxinivalenol									
	Elemsszám	Átlag	Szórás	Elemsszám	Átlag	Szórás	Elemsszám	Átlag	Szórás
árpa	787	219,0	335,4	425	138,6	288,0	230	39,0	216,8
búza	2372	96,3	212,5	2593	120,2	476,1	2095	62,2	318,2
durumbúza	140	102,3	249,2	120	250,5	807,4	256	396,4	1442,9
kukorica	2279	545,1	748,4	2377	73,9	185,3	1587	38,6	98,3
rozs	3	576,7	459,6	1	5,0	NA	1	5,0	NA
sörárpa	19	469,7	881,3	41	730,3	559,2	5	5,0	0,0
takarmányárpa	4	156,3	248,0	1	5,0	NA			
takarmánybúza	1	5,0	NA				1	290,0	NA
tönkölybúza							2	36,0	22,6
waxy kukorica	131	140,9	164,3	117	69,5	109,5	68	19,4	46,2
zab	1	200,0	NA	1	5,0	NA	9	28,6	46,6
Fumonizin [B1+B2+B3]									
	Elemsszám	Átlag	Szórás	Elemsszám	Átlag	Szórás	Elemsszám	Átlag	Szórás
árpa	21	17,3	10,5	2	15,0	0,0	1	15,0	NA
búza	60	15,3	2,6	22	15,8	3,8	34	19,4	10,7
durumbúza	1	15,0	NA				2	15,0	0,0
kukorica	366	637,0	3639,9	230	503,2	698,7	152	549,6	757,8
sörárpa	1	15,0	NA						
waxy kukorica	104	775,1	781,8	89	440,9	439,2	52	677,0	632,8
zab				1	15,0	NA			
T2 és HT2 toxin									
	Elemsszám	Átlag	Szórás	Elemsszám	Átlag	Szórás	Elemsszám	Átlag	Szórás
árpa	18	15,3	18,2	33	33,0	41,0	10	8,0	9,5
búza	55	5,2	0,9	443	6,1	4,7	379	5,2	1,6
durumbúza	3	6,7	2,9	11	8,5	7,9	17	5,0	0,0
kukorica	314	22,1	52,5	116	18,0	31,7	114	17,0	29,3
rozs							1	5,0	NA
sörárpa	1	5,0	NA	14	109,0	185,3			
waxy kukorica	112	12,1	26,0	82	8,8	14,4	51	11,0	13,5
zab				1	114,0	NA	2	24,5	9,2
Zearalenon									
	Elemsszám	Átlag	Szórás	Elemsszám	Átlag	Szórás	Elemsszám	Átlag	Szórás
árpa	78	5,2	12,1	69	5,7	20,3	28	2,5	0,0
búza	297	3,0	4,8	545	2,7	1,7	303	2,9	4,1
durumbúza	4	2,5	0,0	2	2,5	0,0	9	2,5	0,0
kukorica	635	73,7	153,2	463	25,3	117,8	191	4,8	21,8
sörárpa	1	2,5	NA				3	2,5	0,0
takarmánybúza	1	2,5	NA				1	2,5	NA
waxy kukorica	115	15,9	36,3	89	15,1	59,7	55	2,7	1,3
zab				1	2,5	NA	1	2,5	NA

(Forrás: Mertcontrol Group Magyarország kimutatása alapján)

A dezoxinivalenol (DON) esetében az átlagos szennyezettségi szintek a vizsgált időszakban nem jeleztek általános megfelelőségi problémát, különösen a búza és az árpa tekintetében. Ezzel szemben a kukoricában és egyes búzatípusokban – különösen a durumbúzában – tapasztalt nagy szórások arra utalnak, hogy egyes tételek esetében a szabályozási szintek megközelítése nem zárható ki, ami a célzott ellenőrzések indokoltságát erősíti.

A fumonizinek vonatkozásában az eredmények egyértelműen megerősítik, hogy a kockázat elsősorban a kukoricához és a speciális kukoricatípusokhoz kapcsolódik. Bár az átlagos koncentrációk nem utalnak széles körű megfelelőségi problémára, a jelentős tétel- és évjáratfüggő ingadozás miatt a fumonizinek továbbra is a hazai mikotoxin-monitoring kiemelt célpontjai közé tartoznak.

A T-2 és HT-2 toxinok esetében a legtöbb terményben mért koncentrációk alacsonyak és viszonylag stabilak voltak, ami összességében nem jelez fokozott megfelelőségi kockázatot. Ugyanakkor egyes terményeknél és éveken megfigyelt kiugró értékek rávilágítanak arra, hogy e toxinok szórványos előfordulása továbbra is releváns, különösen árpa és zab esetében.

A zearalenon (ZEN) előfordulása elsősorban a kukoricára koncentrálódott, ahol egyes évjáratokban emelkedettebb szintek jelentkeztek. Ezek az értékek összességében nem utalnak általános határérték-túllépési kockázatra, ugyanakkor jól szemléltetik, hogy a ZEN-szennyezettség jelentős évjárat ingadozást mutathat.

Összefoglalva, a 2023 és 2025 közötti hazai adatok alapján a gabonafélék mikotoxin-szennyezettsége országos szinten nem tekinthető kritikusnak, ugyanakkor a kimutatott variabilitás miatt nem homogén, és egyes termények esetében célzott figyelmet igényel. A bemutatott eredmények egyértelműen alátámasztják a folyamatos, kockázatalapú monitoring jelentőségét, amely alapvető feltétele az élelmiszer- és takarmánybiztonság fenntartásának.

12. Köszönetnyilvánítás

1. NKFIH alapból támogatott RRF-2.3.1-21-2022-00007 „AGRÁRBIOTECHNOLÓGIA ÉS PRECÍZIÓS NEMESÍTÉS AZ ÉLELMÉZÉSBIZTONSÁGÉRT” NEMZETI LABORATÓRIUM

2. „A növényi anyagcsere és az illékony biomarkerek komplex vizsgálata gabonafélék mikotoxin-termelő kalászfuzáriózis betegségével kapcsolatban a rezisztencia és a sütőipari minőségi jellemzők vonatkozásában” című pályázat; A [STARTING 152400] számú projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a [Nemzeti Kutatási Kiválósági Program STARTING_25 alprogram] pályázati konstrukció keretében valósult meg.”

Irodalom

- ABEL-AZIEM, S. H., HASSAN, A. M., & ABDEL-WAHAB, M. A. (2011). Dietary supplementation with whey protein and ginseng extract counteracts oxidative stress and DNA damage in rats fed an aflatoxin-contaminated diet. *Mutation Research*, 723(1), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.04.007>
- ABREU, D. C. P., VARGAS, E. A., DA SILVA OLIVEIRA, F. A., MADUREIRA, F. D., GOMES, M. B., BAZZANA, M. J. F., & SACZK, A. A. (2023). Validation and estimation of uncertainty of an LC-MS/MS method for the simultaneous determination of 34 mycotoxins in cocoa beans. *Food Chemistry*, 399, 133902. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133902>
- AGRIOPOULOU, S., STAMATELOPOULOU, E. & VARZAKAS, T. (2020). Advances in occurrence, importance, and mycotoxin control strategies: prevention and detoxification in foods. *Foods*, 9(2), 137. <https://doi.org/10.3390/foods9020137>
- ANASTASSIADES, M., LEHOTAY, S. J., STAJNBAHER, D., & SCHENCK, F. J. (2003). Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and “dispersive solid-phase extraction” for the determination of pesticide residues in produce. *Journal of AOAC International*, 86(2), 412–431. <https://doi.org/10.1093/jaoac/86.2.412>

- ANASTASSIADES, M., SCHERBAUM, E., TASDELEN, B., & ŠTAJNBAHER, D. (2007). QuEChERS—A mini-multiresidue method for the analysis of pesticide residues in low-fat products. *Journal of AOAC International*, 90(2), 485–520. <https://doi.org/10.1093/jaoac/90.2.485>
- ANFOSSI, L., GIOVANNOLI, C., & BAGGIANI, C. (2016). Mycotoxin detection. *Current Opinion in Biotechnology*, 37, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2015.11.005>
- AOAC INTERNATIONAL. (2007). *Official Method 2007.01: Pesticide residues in foods by acetonitrile extraction and partitioning with magnesium sulfate*. Gaithersburg, MD, USA: AOAC International. <https://www.aoac.org/official-methods-of-analysis/>
- AOAC INTERNATIONAL (2016 and 2018). Guidelines for standard method performance requirements (SMPR) for chemical methods. *AOAC Official Methods of Analysis*, Appendix F. AOAC INTERNATIONAL, Gaithersburg, MD, USA.
- ATES, M. B., & ORTATATLI, M. (2021). Phase-1 bioactivation mechanisms of aflatoxin through AhR, CAR and PXR nuclear receptors and the interactions with *Nigella sativa* seeds and thymoquinone in broilers. *Eco-toxicology and Environmental Safety*, 208, 111774. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111774>
- AWUCHI, C. G., ONDARI, E. N., OGBONNA, C. U., UPADHYAY, A. K., BARAN, K., OKPALA, C. O. R., KORZENIOWSKA, M., & GUINÉ, R. P. F. (2021). Mycotoxins Affecting Animals, Foods, Humans, and Plants: Types, Occurrence, Toxicities, Action Mechanisms, Prevention, and Detoxification Strategies-A Revisit. *Foods (Basel, Switzerland)*, 10(6), 1279. <https://doi.org/10.3390/foods10061279>
- BAE, H. K., & PESTKA, J. J. (2008). Deoxynivalenol induces p38 interaction with the ribosome in monocytes and macrophages. *Toxicological Sciences*, 105(1), 59–66. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn102>
- BAIRD, L., YAMAMOTO, M. (2020). The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway. *Molecular and Cellular Biology*, 40(13), e00099-20. <https://doi.org/10.1128/MCB.00099-20>
- BARTÓK, T., SZÉCSI, Á., JUHÁSZ, K., BARTÓK, M., & MESTERHÁZY, Á. (2013). ESI-MS and MS/MS identification of the first ceramide analogues of fumonisin B₁ mycotoxin from a *Fusarium verticillioides* culture following RP-HPLC separation. *Food Additives & Contaminants*, 30(9), 1651–1659. <https://doi.org/10.1080/19440049.2013.809626>
- BARTÓK, T., TÖLGYESI, L., MESTERHÁZY, Á., BARTÓK, M., & SZÉCSI, Á. (2010). Identification of the first fumonisin mycotoxins with three acyl groups by ESI-ITMS and ESI-TOFMS following RP-HPLC separation: Palmitoyl-, linoleoyl- and oleoyl-EFB₁ fumonisin isomers from a solid culture of *Fusarium verticillioides*. *Food Additives & Contaminants*, 27(12), 1714–1723. <https://doi.org/10.1080/19440049.2010.521958>
- BESE, C., & HAMOW KAMIRÁN, Á. (2024). *Célzott toxinanalitikai módszer fejlesztése UPLC-UniSpray-MS/MS műszeregyüttesen*, BSc szakdolgozat (BME/HUN-REN ATK MGI, 2024 fejlesztett módszer).
- BioSupply Ltd. (2020). *ELISA technology for screening mycotoxin detection*. <https://www.elisakits.co.uk/blog/elisa-technology-for-screening-mycotoxin-detection>
- BOENKE, A. (1998). Method validation for mycotoxin determinations in food and feedstuffs. *Trends in Analytical Chemistry*, 17(1), 10–16. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(97\)00084-8](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(97)00084-8)
- BOSHRA, M. H., EL-HOUSSEINY, G. S., FARAG, M. M. S., & ABOSHANAB, K. M. (2023). Evaluation of ELISA and immunoaffinity fluorometric analytical tools of four mycotoxins in various food categories. *AMB Express*, 13(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s13568-023-01629-5>
- BOSMAN, A. J., FREITAG, S., ROSS, G. M. S., SÜLYÖK, M., KRŠKA, R., RUGGERI, F. S., & SALENTIJN, G. I. J. (2024). Interconnectable 3D-printed sample-processing modules for portable mycotoxin screening of intact wheat. *Analytica Chimica Acta*, 1285, 342000. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2023.342000>
- CAI, X., MA, F., JIANG, J., YANG, X., ZHANG, Z., JIAN, Z., LIANG, M., LI, P., & YU, L. (2023). Fe–N–C single-atom nanozyme for ultrasensitive, on-site and multiplex detection of mycotoxins using lateral flow immunoassay. *Journal of Hazardous Materials*, 441, 129853. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.129853>
- CASTANO-DUQUE, L., WINZELER, E., BLACKSTOCK, J. M., LIU, C., VERGOPOLAN, N., FOCKER, M., BARNETT, K., OWENS, P. R., VAN DER FELS-KLERX, H. J., VAUGHAN, M. M., & RAJASEKARAN, K. (2023). Dynamic geospatial modeling of mycotoxin contamination of corn in Illinois: unveiling critical factors and predictive insights with machine learning. *Frontiers in Microbiology*, 14: 1283127. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1283127>
- CHELI, F., CAMPAGNOLI, A., PINOTTI, L., FUSI, E., & DELL'ORTO, V. (2009). Sampling feed for mycotoxins: acquiring knowledge from food. *Italian Journal of Animal Science*, 8(1), 5–22. <https://doi.org/10.4081/ijas.2009.5>
- CHEN, Y., WANG, Y., ZHANG, Y., WANG, X., ZHANG, C., & CHENG, N. (2024). Intelligent biosensors promise smarter solutions in Food Safety 4.0. *Foods*, 13(2), 235. <https://doi.org/10.3390/foods13020235>
- CODEx ALIMENTARIUS COMMISSION (2023). General Standard for Contaminants and Toxins in Food and Feed (CXS 193-1995). FAO/WHO, Rome, Italy. https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B193-1995%252FCXS_193e.pdf

- COMMISSION REGULATION (EU) 2024/1022 of 8 April 2024 amending Regulation (EU) 2023/915 as regards maximum levels of deoxynivalenol in food https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L_202401022
- COMMISSION REGULATION (EU) 2024/1038 of 9 April 2024 amending Regulation (EU) 2023/915 as regards maximum levels of T-2 and HT-2 toxins in food https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=OJ:L_202401038
- CSENKI, Z., BARTÓK, T., BOCK, I., HORVÁTH, L., LEMLI, B., ZSIDÓ, B. Z., ANGELI, C., HETÉNYI, C., SZABÓ, I., URBÁNYI, B., KOVÁCS, M., & POÓR, M. (2023). Interaction of Fumonisin B1, N-Palmitoyl-Fumonisin B1, 5-O-Palmitoyl-Fumonisin B1, and Fumonisin B4 Mycotoxins with Human Serum Albumin and Their Toxic Impacts on Zebrafish Embryos. *Biomolecules*, 13(5), 755. <https://doi.org/10.3390/biom13050755>
- DASI-NAVARRO, N., LOZANO, M., LLOP, S., VIOQUE, J., PEIRÓ, J., ESPLUGUES, A., MANYES, L., & VILA-DONAT, P. (2024). Associated factors with mycotoxin exposure in Spanish population. *Environmental Research*, 242, 117618. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117618>
- DHAKAL, K., SIVARAMAKRISHNAN, U., ZHANG, X., BELAY, K., OAKES, J., WEI, X., & LI, S. (2023). Machine learning analysis of hyperspectral images of damaged wheat kernels. *Sensors*, 23(7), 3523. <https://doi.org/10.3390/s23073523>
- ESBENSEN, K.H. (2020). *Introduction to the Theory and Practice of Sampling* (4th ed.). IM Publications Open, Chichester, UK. <https://books.google.hu/books?id=YGDozQEACAAJ>
- EURACHEM/CITAC (2012). *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement* (3rd ed.). Eurachem/CITAC Guide. https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1.pdf
- EUROPEAN COMMISSION (EC) (2002). Commission Decision 2002/657/EC implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results. *Official Journal of the European Communities*, L221: 8–36. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2002/657/oj/eng>
- EUROPEAN COMMISSION (EC) (2006). Commission Regulation (EC) No 401/2006 of 23 February 2006 laying down the methods of sampling and analysis for the official control of the levels of mycotoxins in food-stuffs. *Official Journal of the European Union*, L70: 12–34. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R0401&from=EN>
- EUROPEAN COMMISSION (EC) (2013). Commission Recommendation of 27 March 2013 on the presence of T-2 and HT-2 toxin in cereals and cereal products (2013/165/EU). *Official Journal of the European Union*, L91: 12–15. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2013:091:FULL>
- EUROPEAN COMMISSION (EC) (2016). Guidance document on identification of mycotoxins and plant toxins in food and feed. *SANTE/12089/2016*. <https://www.scribd.com/document/862614721/sante-mycotoxins>
- EUROPEAN COMMISSION (EC) (2021). Commission Implementing Regulation (EU) 2021/808 of 22 March 2021 on the performance of analytical methods for residues of pharmacologically active substances used in food-producing animals and on the interpretation of results, as well as on the methods to be used for sampling and repealing Decisions 2002/657/EC and 98/179/EC. *Official Journal of the European Union*, L180: 84–109. EUR-Lex. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj/eng
- EUROPEAN COMMISSION (EC) (2021). Guidance document on analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed. *SANTE/11312/2021v2026*. https://food.ec.europa.eu/system/files/2023-11/pesticides_mrl_guidelines_wrkdoc_2021-11312.pdf
- EUROPEAN COMMISSION (EC) (2023). Commission Regulation (EU) 2023/915 of 25 April 2023 on maximum levels for certain contaminants in food and repealing Regulation (EC) No 1881/2006. *Official Journal of the European Union*, L119: 103–157. EUR-Lex. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2023/915/oj/eng>
- EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION. (2018). Foods of plant origin—Multimethod for the determination of pesticide residues using GC- and LC-based analysis following acetonitrile extraction/partitioning and clean-up by dispersive SPE—Modular QuEChERS-method (EN 15662:2018). Brussels, Belgium: CEN. <https://doi.org/10.3403/30341724>
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (2023). Scientific opinion on the risks to human and animal health related to the presence of mycotoxins in food and feed. *EFSA Journal*, 21, e07945. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7945>
- FAO (2001) Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2001). Safety evaluation of certain mycotoxins in food (FAO Food and Nutrition Paper No. 74). FAO. <https://openknowledge.fao.org/items/444c74a9-7ac7-4bf9-8729-4b69b716ba73>
- FAO (2006) Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2006). Mycotoxins in food: Detection and control (FAO Food and Nutrition Paper No. 81). FAO. <https://www.fao.org/4/AM810E/AM810E.pdf>
- FOMINA, P., FEMENIAS, A., TAFINTSEVA, V., FREITAG, S., SULYOK, M., ALEDDA, M., KOHLER, A., KRŠKA, R., & MIZAİKOFF, B. (2024). Prediction of deoxynivalenol contamination in wheat via infrared attenuated total reflection

- spectroscopy and multivariate data analysis. *ACS Food Science & Technology*, 4(4), 895–904. <https://doi.org/10.1021/acsfoodscitech.3c00674>
- FOSFA / MSZ EN ISO 21294:2017 – Olajos magvak mintavétele International Organization for Standardization. (2017). ISO 21294:2017 Oilseeds — Sampling. <https://www.iso.org/standard/68155.html>
- Federation of Oils, Seeds and Fats Associations Ltd. (FOSFA). (2018). FOSFA sampling rules. <https://www.fosfa.org/contracts/>
- GARRIDO-RODRÍGUEZ, D., ANDRADE, M. J., DELGADO, J., CEBRIÁN, E., & BARRANCO-CHAMORRO, I. (2024). Discovering potential biomarkers for Ochratoxin A production by *Penicillium nordicum* in dry-cured meat matrices through untargeted metabolomics. *Food Control*, 161, 110343. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2024.110343>
- GBASHI, S., & NJOBEH, P. B. (2024). Enhancing food integrity through artificial intelligence and machine learning: a comprehensive review. *Applied Sciences*, 14(8), 3421. <https://doi.org/10.3390/app14083421>
- GERLACH, R. W., NOCERINO, J. M., BOWMAN, D. T., GATES, R. J. & WILCOX, J. S. (2002). Gy's sampling theory in environmental sampling. *Environmental Forensics*, 3(4), 345–353. <https://doi.org/10.1006/enfo.2002.0106>
- GMP+ (FEED SAFETY ASSURANCE) GMP+ INTERNATIONAL. (2020). GMP+ Feed Safety Assurance scheme. <https://www.gmpplus.org/feed-certification-scheme/>
- HAMOW, K. Á., AMBRÓZY, Z., PUSKÁS, K., MAJLÁTH, I., CSÉPLŐ, M., MÁTYUS, R., POSTA, K., LUKÁCS, P., & SÁGI, L. (2021). Emission of novel volatile biomarkers for wheat powdery mildew. *Science of the Total Environment*, 781, 146767. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146767>
- HU, S., YE, B., LI, H., YAN, P., CHEN, D., & ZHAO, M. (2024). Enhanced selectivity for convenient extraction of acidic mycotoxins using a miniaturized centrifugal integrated cold-induced phase separation. *Food Chemistry*, 454, 139715. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.139715>
- Hua, M. Z., Li, S., Roopesh, M. S., & Lu, X. (2024). Development of a microfluidic device to enrich and detect zearalenone in food using quantum dot-embedded molecularly imprinted polymers. *Lab on a Chip*, 10, 2700–2711. <https://doi.org/10.1039/d4lc00193a>
- INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (2009). ISO 24333:2009—Cereals and cereal products—Sampling. <https://www.iso.org/standard/42165.html>
- INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. (2016). ISO 17034:2016—General requirements for the competence of reference material producers. <https://www.iso.org/standard/29357.html>
- INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION & INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION. (2017). ISO/IEC 17025:2017—General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. <https://www.iso.org/standard/66912.html>
- JANIK, E., NIEMCEWICZ, M., PODOGROCKI, M., CEREMUGA, M., GORNIK, L., STELA, M., & BIJAK, M. (2021). The Existing Methods and Novel Approaches in Mycotoxins' Detection. *Molecules*, 26(13), 3981. <https://doi.org/10.3390/molecules26133981>
- JEDZINIAK, P., PANASIUK, L., PIETRUSZKA, K., KOLANO, K., & ZBYTNIIEWSKI, R. (2023). Inter-laboratory validation of liquid chromatography–tandem mass spectrometry multi-mycotoxin determination in animal feed – method transfer from the reference laboratory to regional laboratories. *Journal of Veterinary Research*, 67(3) 397–406. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2023-0045>
- JIN, L., LIU, W., XIAO, Z., YANG, H., YU, H., DONG, C., & WU, M. (2023). Recent advances in electrochemiluminescence biosensors for mycotoxin assay. *Biosensors*, 13(6), 653. <https://doi.org/10.3390/bios13060653>
- KHALILIPOUR, G., KARAMIBONARI, A. R., MOVASSAGHHAZANI, M., SHAYEGH, J., & AFSHAR MOGADDAM, M. R. (2024). MOF@N-doped carbon dots-based dispersive solid-phase extraction combined with dispersive liquid–liquid microextraction of several aflatoxins from raw cow's milk samples prior to HPLC–FLD. *Microchemical Journal*, 202, Article 110806. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.110806>
- KHAN, S., MONTEIRO, J. K., PRASAD, A., FILIPE, C. D. M., LI, Y., & DIDAR, T. F. (2024). Material breakthroughs in smart food monitoring: intelligent packaging and on-site testing technologies for spoilage and contamination detection. *Advanced Materials*, 36(1), 2300875. <https://doi.org/10.1002/adma.202300875>
- KIM, Y.-K., BAEK, I., LEE, K.-M., KIM, G., KIM, S., KIM, S.-Y., CHAN, D., HERRMAN, T. J., KIM, N., & KIM, M. S. (2023a). Rapid detection of single- and co-contaminant aflatoxins and fumonisins in ground maize using hyperspectral imaging techniques. *Toxins*, 15(7), 472. <https://doi.org/10.3390/toxins15070472>
- KIM, Y.-K., QIN, J., BAEK, I., LEE, K.-M., KIM, S.-Y., KIM, S., CHAN, D., HERRMAN, T. J., KIM, N., & KIM, M. S. (2023b). Detection of aflatoxins in ground maize using a compact and automated Raman spectroscopy system with machine learning. *Current Research in Food Science*, 7, 100647. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100647>
- KRSKA, R., WELZIG, E., BERTHILLER, F., MOLINELLI, A., & MIZAIKOFF, B. (2006). Advances in the analysis of mycotoxins and its quality assurance. *Food Additives and Contaminants*, 22(4), 345–353. <https://doi.org/10.1080/02652030500070192>

- LAPRIS, M., ERRICO, M., ROCCHETTI, G., & GALLO, A. (2024). The potential of multi-screening methods and omics technologies to detect both regulated and emerging mycotoxins in different matrices. *Foods*, 13(11), 1746. <https://doi.org/10.3390/foods13111746>
- LIJALEM, Y. G., GAB-ALLAH, M. A., YU, H., CHOI, K., & KIM, B. (2024). Development of a corn-flour certified reference material for accurate determination of zearalenone. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 416: 3173–3183. <https://doi.org/10.1007/s00216-024-05265-1>
- LOGAN, N., CAO, C., FREITAG, S., HAUGHEY, S. A., KRKA, R., & ELLIOTT, C. T. (2024). Advancing mycotoxin detection in food and feed: Novel insights from surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS). *Advanced Materials*, 36(15), 2309625. <https://doi.org/10.1002/adma.202309625>
- LONG, Y., HUANG, Y., ZHU, M., MA, Y., GAN, B., WANG, Y., YU, Q., XIE, J., & CHEN, Y. (2023). Development of QuEChERS clean-up based on EMR-lipid for simultaneous analysis of 9 mycotoxins, acaylamide and 5-Hydroxymethylfurfural in biscuit by UHPLC-MS/MS. *Food chemistry*, 409, 135265. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.135265>
- LU, L., YU, R., & ZHANG, L. (2023). AFB1 colorimetric aptamer sensor for the detection of AFB1 in ten different kinds of miscellaneous beans based on gold nanoparticles and smartphone imaging. *Food Chemistry*, 421, 136205. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.136205>
- MOGHADDAM, N. B., FEIZY, J., ES'HAGHI, Z., & MALVANDI, A. M. (2024). Fabric phase sorptive extraction increases accuracy of LC–FLD determination of zearalenone in food samples. *International Journal of Environmental and Analytical Chemistry*, 105(3), 3581–3593. <https://doi.org/10.1080/03067319.2024.2349201>
- MSZ EN ISO 24333:2010 Gabonafélék mintavétele International Organization for Standardization. (2010). ISO 24333:2010 Cereals and cereal products — Sampling. <https://www.iso.org/standard/42165.html>
- MSZ 6367-1:1983 – Élelmészeti, takarmányozási, ipari magvak és hántolt termények vizsgálata. Előkészítés és mintavétel.
- MSZ EN ISO 6497:2005 – Takarmányok mintavétele International Organization for Standardization. (2005). ISO 6497:2002 Animal feeding stuffs — Sampling. <https://www.iso.org/standard/12872.html>
- MSZ ISO 5500:1992 – Olajmagdarák mintavétele International Organization for Standardization. (1992). ISO 5500:1992 Oilseed residues — Sampling.
- MSZ ISO 5555:2001 – Állati és növényi zsírok és olajok mintavétele International Organization for Standardization. (2001). ISO 5555:2001 Animal and vegetable fats and oils — Sampling. <https://www.iso.org/standard/33287.html>
- MSZ CEN/TS 15568:2007 – GMO mintavétel European Committee for Standardization. (2007). CEN/TS 15568:2007 Foodstuffs — Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products — Sampling.
- NAZIM, T., LUSINA, A., & CEGŁOWSKI, M. (2023). Recent Developments in the Detection of Organic Contaminants Using Molecularly Imprinted Polymers Combined with Various Analytical Techniques. *Polymers*, 15(19), 3868. <https://doi.org/10.3390/polym15193868>
- NOLAN, P., AUER, S., SPEHAR, A., ELLIOTT, C. T., & CAMPBELL, K. (2019). Current trends in rapid tests for mycotoxins. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 36(5), 800–814. <https://doi.org/10.1080/19440049.2019.1595171>
- NOTARDONATO, I., GIANFAGNA, S., CASTORIA, R., IANIRI, G., DE CURTIS, F., RUSSO, M. & AVINO, P. (2021). Critical review of the analytical methods for determining the mycotoxin patulin in food matrices. *Reviews in Analytical Chemistry*, 40(1), 144–160. <https://doi.org/10.1515/revac-2021-0131>
- PASCARI, X., WEIGEL, S., MARIN, S., SANCHIS, V., & MAUL, R. (2023). Detection and quantification of zearalenone and its modified forms in enzymatically treated oat and wheat flour. *Journal of Food Science and Technology*, 60, 1367–1375. <https://doi.org/10.1007/s13197-023-05683-6>
- RAHMAN, H. U., YUE, X., YU, Q., XIE, H., ZHANG, W., ZHANG, Q., & LI, P. (2019). Specific antigen-based and emerging detection technologies of mycotoxins. *J. Sci. Food Agric.*, 99(11), 4869–4877. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9686>
- RAKK, D., KUKOLYA, J., ŠKRBIĆ, B. D., VÁGVÖLGYI, C., VARGA, M., & SZEKERES, A. (2023). Advantages of multiplexing ability of the Orbitrap mass analyzer in multi-mycotoxin analysis. *Toxins*, 15(2), 134. <https://doi.org/10.3390/toxins15020134>
- SADOK, I., SZMAGARA, A., & KRZYSZCZAK, A. (2023). Validated QuEChERS-based UHPLC–ESI-MS/MS method for the postharvest control of patulin (mycotoxin) contamination in red-pigmented fruits. *Food Chemistry*, 400, 134066. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134066>
- SALIM, S. A., SUKOR, R., ISMAIL, M. N., & SELAMAT, J. (2021). Dispersive Liquid–Liquid Microextraction (DLLME) and LC-MS/MS Analysis for Multi-Mycotoxin in Rice Bran: Method Development, Optimization and Validation. *Toxins*, 13(4), 280. <https://doi.org/10.3390/toxins13040280>

- SARVER, R. W., KOSTIN, A. T., & STRONG, B. F. (2024). Analytical determination of aflatoxin in ground corn check samples completed by multiple laboratories over several years. *Foods*, 13(12), 1918. <https://doi.org/10.3390/foods13121918>
- SHEKHAR, R., RAGHAVENDRA, V. B., RACHITHA, P. (2025). A comprehensive review of mycotoxins, their toxicity, and innovative detoxification methods, *Toxicology Reports*, 14, 101952. <https://doi.org/10.1016/j.tox-rep.2025.101952>
- SORBO, A., PUCCI, E., NOBILI, C., TAGLIERI, I., PASSERI, D., & ZOANI, C. (2022). Food safety assessment: overview of metrological issues and regulatory aspects in the European Union. *Separations*, 9(2), 53. <https://doi.org/10.3390/separations9020053>
- STOEVS D. D. (2024). Food Security and Foodborne Mycotoxicoses-What Should Be the Adequate Risk Assessment and Regulation? *Microorganisms*, 12(3), 580. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030580>
- SZŐKE, Z., BABARCI, B., MÉZES, M., LAKATOS, I., POÓR, M., FLISZÁR-NYÚL, E., OLDAL, M., CZÉH, Á., BODÓ, K., NAGYÉRI, G., & FERENCZI, S. (2022). Analysis and comparison of rapid methods for the determination of ochratoxin A levels in organs and body fluids obtained from exposed mice. *Toxins*, 14(9), 634. <https://doi.org/10.3390/toxins14090634>
- TANG, Y., MA, P., KHAN, I. M., CAO, W., ZHANG, Y., & WANG, Z. (2024). Lateral flow assay for simultaneous detection of multiple mycotoxins using nanozyme to amplify signals. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4837115>
- TEIXIDÓ-ORRIÉS, I., MOLINO, F., FEMENIAS LLANERAS, A., RAMOS, A., & MARÍN, S. (2023). Quantification and classification of deoxynivalenol-contaminated oat samples by near-infrared hyperspectral imaging. *Food Chemistry*, 417, 135924. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135924>
- THATI, R., SEETHA, B. S., ALEGETE, P., & MUDIAM, M. K. R. (2024). Molecularly imprinted dispersive micro solid-phase extraction coupled with high-performance liquid chromatography for the determination of four aflatoxins in various foods. *Food Chemistry*, 433, 137342. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.137342>
- TITTELMIER, S. A., CRAMER, B., DEROSA, M. C., DZUMAN, Z., MALONE, R., MARAGOS, C., SUMAN, M., & SUMARAH, M. W. (2024). Developments in mycotoxin analysis: an update for 2022–2023. *World Mycotoxin Journal*, 18(1), 3–26. <https://doi.org/10.1163/18750796-bja10002>
- TITTELMIER, S.A., CRAMER, B., DEROSA, M.C., DZUMAN, Z., KODIKARA, C., MALONE, R., MARAGOS, C., SUMAN, M., & SUMARAH, M.W. (2025). Developments in analytical techniques for mycotoxin determination: an update for 2023–24. *World Mycotoxin Journal*, 18(1), 3–30. <https://doi.org/10.1163/18750796-bja10013>
- TOMAS, M. K., MIJATOVIC, A., NEVISTIC, M. B., SARKANJ, B., BABIC, J., & KOVAC, T. (2023). How different microfilters affect the recovery of eleven EU-regulated mycotoxins. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 74(1), 8–15. <https://doi.org/10.2478/aiht-2023-74-3693>
- TÖLGYESI, Á. (2021). *Gyakorlati példák a folyadékkromatográfiával kapcsolt hármas kvadrupól rendszerű tandem tömegspektrometria élelmiszer-, bio- és textilanalitikai alkalmazására*. Budapest: Gen-Lab Kft. 215 p. https://www.researchgate.net/publication/322499902_Folyadékkromatografias_har-mas_kvadrupol_rendszereu_tandem_tomegspektrometriai_modszerek_a_gyakorlat-ban_peldak_elelmiszer-es_bioanalitikai_alkalmazasokra
- TÖLGYESI, Á., & FEKETE, J. (2017). *Folyadékkromatográfiás hármas kvadrupól rendszerű tandem tömegspektrometriás módszerek a gyakorlatban: példák élelmiszer- és bioanalitikai alkalmazásokra*. Budapest: Gen-Lab Kft.
- TÖLGYESI, Á., & TÓTH, E. (2024). *Saját fejlesztésű és szabványos LC-MS/MS módszerek peszticidekre és toxinokra*. Fót: Mertcontrol Hungary Kft. 156 p. https://www.researchgate.net/publication/394497284_Sajat_fejlesztesu_es_szabvanyos_LC-MSMS_modszerek_peszticidekre_es_toxinokra
- TURNER, N. W., SUBRAHMANYAM, S., & PILETSKY, S. A. (2009). Analytical methods for determination of mycotoxins: a review. *Analytica chimica acta*, 632(2), 168–180. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.11.010>
- VERRI HERNANDES, V., & WARTH, B. (2024). Bridging targeted (ZEARo MRM–HR) and untargeted (SWATH) LC–HRMS in a single run for sensitive exposomics. *Analytical Chemistry*, 96(31), 12710–12717. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c01630>
- WANG, L.-A., & KUNG, T.-A. (2024). Determination of ochratoxin A in brown rice through a rapid, straightforward strategy based on FaTEx coupled with high-performance liquid chromatography–fluorescence detection. *Food Control*, 162, 110425. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2024.110425>
- WANG, Y., LI, Y., LUO, Y., ZHOU, K., QIU, X., & GUO, H. (2022). A novel molecularly imprinted polymer material for the recognition of ochratoxin A. *Journal of Polymer Research*, 29, 158. <https://doi.org/10.1007/s10965-022-03005-6>
- WANG, Y., ZHANG, C., WANG, J., & KNOPP, D. (2022). Recent progress in rapid determination of mycotoxins based on emerging biorecognition molecules: A review. *Toxins*, 14(2), 73. <https://doi.org/10.3390/toxins14020073>

- WU, W., LI, Y., SONG, P., XU, Q., LEI, D., WANG, J., FU, B., & KONG, W. (2024). UiOL@AIEgens-assisted lateral flow immunosensor for ultrasensitive dual-modal point-of-care detection of aflatoxin B₁. *Journal of Hazardous Materials*, 465, 133103. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.133103>
- YAN, K., DING, Y., LIU, X., LIU, J., & ZHANG, J. (2024). Portable self-powered electrochemical aptasensing platform for ratiometric detection of mycotoxins. *Analytica Chimica Acta*, 1299, 342442. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2024.342442>
- YANG, X.-S., ZHAO, J., MA, T.-T., LI, Z.-Y., WANG, L.-L., JI, S.-L., SUN, M.-Y., LIU, Y.-S., HU, Z.-H., LIU, Q.-W., JIN, C.-W., SUN, S.-Y., & GONG, H.-S. (2023). Magnetic covalent organic framework for effective solid-phase extraction and HPLC determination of ochratoxin A in food. *LWT*, 179, 114639. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.114639>
- ZHANG, K., TRAN, I., & PHILLIPS, M. M. (2023a). Ochratoxin A case study: establishing metrological traceability of mycotoxin measurements using certified reference materials. *Journal of Food Science*, 89(2), 1252–1260. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.16878>
- ZHANG, Y., CHEN, T., CHEN, D., LIANG, W., LU, X., ZHAO, C., & XU, G. (2023b). Suspect and non-target screening of mycotoxins and their modified forms in wheat products based on ultrahigh-performance liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1708, 464370. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2023.464370>
- ZHAO, Y., CHEN, W., FANG, H., ZHANG, J., WU, S., YANG, H., & ZHOU, Y. (2024). Ratiometric fluorescence immunoassay based on silver nanoclusters and calcein–Ce³⁺ for detecting ochratoxin A. *Talanta*, 269, 125470. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.125470>
- ZHENG, M. Z., RICHARD, J. L., & BINDER, J. (2006). A review of rapid methods for the analysis of mycotoxins. *Mycopathologia*, 161, 261–273. <https://doi.org/10.1007/s11046-006-0215-6>
- ZHU, H., YANG, L., & HAN, Z. (2023). Quantitative aflatoxin B₁ detection and mining key wavelengths based on deep learning and hyperspectral imaging. *Computers and Electronics in Agriculture*, 206, 107561. <https://doi.org/10.1016/j.compag.2022.107561>
- ZHU, X., TANG, J., OUYANG, X., LIAO, Y., FENG, H., YU, J., CHEN, L., LU, Y., YI, Y., & TANG, L. (2024). A versatile CuCo@PDA nanozyme-based aptamer-mediated lateral flow assay for highly sensitive, on-site and dual-readout detection of aflatoxin B₁. *Journal of Hazardous Materials*, 465, 133178. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.133178>

Developments and applications of mycotoxin analytical methods – traditional and modern approaches in the service of food chain safety

Kamirán Áron Hamow  ^{1*} Gábor Párkányi²

¹ HUN-REN Centre for Agricultural Research, Agricultural Institute, Dep. of Plant Physiology and Metabolomics

² Mertcontrol Hungary Ltd.

Summary

Mycotoxins represent one of the most significant and complex chemical risk factors in the food and feed chain, posing major challenges for reliable analytical determination due to their high toxicological relevance, low concentration levels and pronounced spatial heterogeneity. Consequently, the validity of mycotoxin analysis does not rely solely on the performance of advanced instrumental techniques, but on the integrated quality and representativeness of the entire workflow, from sampling design through homogenization and sample preparation to data evaluation. Over recent decades, liquid chromatography coupled with tandem and high-resolution mass spectrometry, isotopic dilution approaches, and the application of certified reference materials and reference materials have enabled substantial progress in sensitive and multi-analyte mycotoxin determination. At the same time, it has become evident that the dominant contribution to overall measurement uncertainty originates from sampling, subsampling and homogenization, frequently exceeding variability arising from instrumental analysis. This chapter therefore adopts an integrated perspective on representative mycotoxin analysis, linking the principles of the Theory of Sampling (TOS), the European and international regulatory framework, and ISO-based quality assurance and accreditation requirements with state-of-the-art extraction, clean-up and detection strategies. In addition to classical laboratory-based methods, the chapter addresses immunochemical, spectroscopic, biosensor-based and data-driven approaches, as well as emerging future directions. The chapter serves both as a comprehensive professional reference and as an educational resource for researchers, students, testing laboratories, regulatory authorities and decision-makers, supporting the understanding, design and practical implementation of harmonized, robust and future-proof mycotoxin monitoring systems.

Keywords: Mycotoxin analysis, LC–MS/MS and HRMS methods, Multitoxin quantification, Sampling uncertainty and homogenization, Biosensors for food safety applications.



Mikotoxin-fehérje kölcsönhatások toxikokinetikai vonatkozásai

Poór Miklós   *1,2

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

² Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Pécs

Összefoglalás

A mikotoxinok számos fehérjével lépnek kölcsönhatásba a szervezetben, ennek toxikodinámiás aspektusai mellett a toxikokinetikai interakciók is nagy jelentőséggel bírnak. Több mikotoxin és mikotoxin-metabolit esetében írták le magas stabilitású komplexek kialakulását szérumalbuminnal. Ez nem csak toxikokinetikai szempontból lehet érdekes, mivel az albumin felhasználható egy viszonylag olcsó és könnyen hozzáférhető affinitásproteinként. Emellett elsősorban az ochratoxin A, valamint a zearalenon egyes metabolitjainak albuminkötődésében számottevő faji eltéréseket figyeltek meg, ahol a kötési állandók akár nagyságrendi eltéréseket is mutathatnak. A biotranszformációs reakciók során alacsonyabb vagy magasabb toxicitású metabolitok is képződhetnek, egyes transzportproteinek pedig részt vesznek a mikotoxinok és/vagy metabolitjaik celluláris felvételében vagy exportjában. Továbbá a mikotoxinok gátolhatnak olyan enzimeket és transzportereket is, amelyeknek nem szubsztrátjaik. Jelen fejezetben röviden összefoglalom a mikotoxinok főbb ismert kölcsönhatásait szérumalbuminnal, biotranszformációs enzimekkel és transzporterekkel, beleértve ezek ismert vagy feltételezett jelentőségét.

Kulcsszavak: mikotoxin, szérumalbumin, biotranszformációs enzimek, transzporterek, toxikokinetika

1. Mikotoxinok kölcsönhatásai plazmafehérjékkel

1.1. Humán szérumalbumin

A humán szérumalbumin (HSA) a keringésben legnagyobb mennyiségben megjelenő plazmafehérje (35–50 g/L $\approx$ 525–750 μ M), 585 aminosavból épül föl, molekulatömege körülbelül 66,5 kDa, három doménből (I, II és III) és azok mindegyike két-két aldoménből (A és B) áll. Az albuminnak fontos szerep jut a vér kolloidozmotikus (onkotikus) nyomásának fenntartásában, így a szervezetbeni folyadékmegoszlásban, emellett többek között puffer, antioxidáns és enzimatis funkciói is vannak (FANALI ÉS MTSAL, 2012). A HSA képes számos endogén és exogén vegyületet kisebb-nagyobb affinitással megkötni és azokat a vérkeringésben szállítani. A magas stabilitású komplexek képződése befolyásolhatja a kötött vegyület szöveti felvételének sebességét/mértékét és eliminációjának sebességét, így egyes ligandum-albumin kölcsönhatások nagy farmakokinetikai/toxikokinetikai jelentőséggel bírnak (FANALI ÉS MTSAL, 2012; YAMASAKI ÉS MTSAL, 2013). A zsírsavak számos kötőhelyen képesek kapcsolódni a HSA-hoz (FA1-FA9), azonban a legtöbb gyógyszer-vegyület az úgynevezett Sudlow's Site I (IIA aldomén, FA7), Sudlow's Site II (IIIA aldomén, FA3-FA4), vagy Heme pocket (IB aldomén, FA1) régiókhoz kötődik (FANALI ÉS MTSAL, 2012; ZSILA, 2013).

1.2. Mikotoxinok kölcsönhatásai humán szérumalbuminnal

Az aflatoxin B1 egyik metabolitja (aflatoxin-8,9-epoxid) kovalensen kapcsolódik szérumalbuminhoz (lizinadduktok), ezt biomarkereként is lehet mérni az aflatoxin B1 expozíció mértékének becslése céljából (KENSLEY és MTSAL, 2011). Mivel az aflatoxin-8,9-epoxid egy reaktív elektrofil vegyület, kovalens módon tud kötődni fehérjék (és nukleinsavak) egyes nukleofil csoportjaihoz. Más mikotoxinok esetében nem írtak le hasonló interakciót szérumalbuminnal, azonban kisebb-nagyobb stabilitású, nem-kovalens kölcsönhatások számos esetben létrejönnek. A mikotoxin-HSA komplexek kötési állandói (asszociációs konstansai) között több nagyságrendi eltérések is vannak, így az egyszerűség kedvéért a L/mol mértékegységben meghatározott kötési állandók (K) tízes alapú logaritmusát ($\log K$) fogom feltüntetni, tehát ha $K = 10^5$ L/mol akkor $\log K = 5,0$.

Több olyan mikotoxint is ismerünk, melyeknél nem, vagy csak nagyon alacsony affinitású kötődést mutattak ki szérumalbuminnal: ilyenek a beauvericin, a dezoxinivalenol, a fumonizin B1 és a T-2 toxin (1. táblázat). A gyengébb kölcsönhatásokat okozhatja egyes mikotoxinok alacsony lipofilitása (például dezoxinivalenol és fumonizin B1), így nem alakulnak ki azok az apoláris-apoláris interakciók, melyek felelősek egy lipofil kötőzsebbe (például Site I) való beilleszkedésért. Emellett számos egyéb funkciós csoport jelenléte és orientációja is nagymértékben felelős lehet egyes másodlagos kölcsönhatások kialakulásáért vagy éppen azok hiányáért. E toxinok esetében, ha van is kölcsönhatás az albuminnal, ennek valószínűleg elhanyagolható mértékű a toxikokinetikai jelentősége.

Szintén több olyan példát lehet említeni, amikor a mikotoxin-albumin komplexek $\log K$ -értékei nagyjából 4–5 közöttiek, ami mérsékelt erősségű kötődésnek tekinthető. Ezeknek a kölcsönhatásoknak azonban már lehet kisebb mértékű toxikológiai relevanciája, mivel kötött frakciójuk a keringésben megközelítheti vagy meg is haladhatja a 90%-ot. Ide tartoznak többek között az aflatoxinok (B1, B2, G1, G2 és M1), a ciklopiazonsav, a patulin és a sterigmatocisztin (1. táblázat).

Azok a komplexek, melyek $\log K$ -értéke 5 vagy azt meghaladó (például ochratoxin A, alternariol, citrinin vagy zearalenon esetében), feltételezhető az albuminkötődés fontosabb szerepe, mivel ilyenkor már nagyon alacsony a mikotoxin szabad frakciója a keringésben (jellemzően 1–2% körüli vagy ezalatti). Habár ez önmagában még nem perdöntő, hiszen számos egyéb folyamat is jelentősen befolyásolhatja a mikotoxinok toxikokinetikai viselkedését: például a toxin gyors szöveti felvétele aktív transzportmechanizmusok által (az alacsony szabad frakció ellenére), aktív exkréció/reabszorpció, vagy magas affinitású kötődés intracelluláris target proteinekhez (ami elősegítheti és felgyorsíthatja a toxin akkumulációját egyes szövetekben). Mindenesetre, ha nagyon alacsony a szabad frakció a keringésben, az erősen limitálhatja a mikotoxin passzív diffúzió általi szöveti felvételt és a glomeruláris filtrációval történő exkrécióját, de akár csökkentheti egyes aktív transzportmechanizmusok hatékonyságát is (amennyiben a folyamat elsőrendű, azaz koncentrációfüggő kinetikát követ). A további bekezdésekben ezekkel a magasabb stabilitású komplexekkel fogunk részletesebben foglalkozni.

Ha a kölcsönhatások erősségét vesszük alapul, akkor elsőként mindenképpen az ochratoxin A-t és származékait kell kiemelni. Már régóta ismert, hogy az ochratoxin A eliminációs felezési ideje hosszú, emberben több mint egy hónap (STUDER-ROHR és MTSAL, 2000). Ezért nagyrészt éppen a mikotoxin rendkívül erős kölcsönhatása felelős HSA-nal ($\log K \geq 7$) (IL'ICHEV és mtsal, 2002a; POÓR és MTSAL, 2014; POÓR és MTSAL, 2024). Egész pontosan, a toxin dianionformája (a karboxil- és a fenolos hidroxilcsoport is deprotonált) kötődik nagyon magas affinitással a HSA-hoz, ahol az egyéb másodrendű interakciók mellett, a két argininnel (R257 és R218) kialakított ionos kölcsönhatás kiemelt fontosságú: az R257 arginin képes deprotonálni a fenolos hidroxilcsoportot, ami egy stabil ionpár kialakulásához vezet (PERRY és MTSAL, 2004). HSA-fragmensekkel végzett

(IL'ICHEV ÉS MTSAL, 2002b) és helyspecifikus mutagenesis-alapú (PERRY ÉS MTSAL, 2004) vizsgálatok is igazolták, hogy az ochratoxin A nagyaffinitású kötőhelye a Site I régióban (IIA aldómén) található, ami összhangban van a fluoreszcencia spektroszkópiai vizsgálatok eredményeivel (SUECK ÉS MTSAL, 2018).

Régóta kérdés, hogy ha megzavarjuk az ochratoxin A-albumin kölcsönhatást, annak *in vivo* milyen következménye lesz (KŐSZEGI ÉS POÓR, 2016), hiszen így jelentősen felgyorsul a mikotoxin exkréciója vizelettel és epével (KUMAGAI, 1985), azonban féltő, hogy a toxin szöveti felvétele is emelkedni fog. Ezt igazolták egy nemrég közölt, egereken végzett vizsgálat eredményei alapján: megfigyelték, hogy a mikotoxin fokozott kiürülése mellett szintén számottevő emelkedés tapasztalható az ochratoxin A szöveti koncentrációiban is a hypoalbuminémiás egyedekben, ami fokozott toxicitást eredményezett (HASSAN ÉS MTSAL, 2022). Fontos azonban azt is kiemelni, hogy ebben a tanulmányban magas ochratoxin A dózist (5 mg/kg) alkalmaztak, így a mikotoxin koncentrációja a keringésben jócskán meghaladta a realisztikus szinteket. Egy hasonló vizsgálatban az anyavegyület mellett egyes metabolitok képződését is monitorozták (KUHN ÉS MTSAL, 2024), valamint emelkedő nefrotoxicitást figyeltek meg mind az albuminra vonatkozóan heterozigóta, mind a homozigóta knock-out egerekben. Ezzel szemben, a toxin open-lactone (nyílt lakton) metabolitjának jelentősebb képződése, és a fokozott hepatotoxicitás csak a heterozigóta egyedekben volt tapasztalható. Utóbbi feltehetőleg azzal magyarázható, hogy a heterozigóták esetében alacsonyabb albuminkoncentrációk jelennek meg a keringésben és a fehérjét szintetizáló májsejtekben is, tehát még jelentős az ochratoxin A (albumin általi) intracelluláris retenciója a májsejtekben, és nem olyan gyors a biliáris exkréciója, mint a homozigóta egereknél. Ez tartósabb/magasabb ochratoxin A expozíciót jelent, továbbá a már említett nyílt laktonforma fokozott képződését eredményezi, ami egyes szakirodalmi adatok alapján még az anyavegyületnél is toxikusabb (XIAO ÉS MTSAL, 1996). Egy másik tanulmányban a krizin-szulfát nevű flavonoid metabolitot azonosították, ami *in vitro* nagyon hatékonyan képes leszorítani az ochratoxin A-t humán és patkányalbuminról (POÓR ÉS MTSAL, 2024). A krizin-szulfát hatását patkánykísérletben is tesztelték, ahol intravénásan adtak be ochratoxin A-t (50 µg/kg) és a flavonoidot (0, 1 vagy 3 mg/kg). Az együttes adagolás hatására a mikotoxin plazmakoncentrációi csökkentek, ami fokozott exkrécióra és/vagy szöveti felvételre utal, azonban a 24 órás vizsgálat után az ochratoxin A mennyisége nem emelkedett meg a krizin-szulfáttal együttesen kezelt állatok vérében (POÓR ÉS MTSAL, 2024). Utóbbi vizsgálatnál azonban azt is ki kell emelni, hogy a kezdeti nagyobb változások a toxin plazmakoncentrációiban (két- és hatórás kezelés után) mérséklődtek a kísérlet végére (24 óra), amit a szervezet kompenzációs mechanizmusai magyarázhatnak.

Az ochratoxin A mellett a 2'R-ochratoxin A, ochratoxin B és ochratoxin C is nagyon erős albuminkötődést mutattak ($\log K \approx 6-7$) (FAISAL ÉS MTSAL, 2020a; SUECK ÉS MTSAL, 2018). Külön érdekesség, hogy a 2'R-ochratoxin A esetében – amely elsősorban a kávépörkölés során képződő származék és kimutatható mennyiségben megtalálható a legtöbb kávéfogyasztó vérében (CRAMER ÉS MTSAL, 2015) – még az ochratoxin A-nál is sokkal hosszabb eliminációs felezési időt írtak le emberben (SUECK ÉS MTSAL, 2019). Ennek oka jelenleg nem ismert, azonban nem az albuminkötődéssel magyarázható, hiszen a 2'R-ochratoxin A körülbelül tízszer alacsonyabb affinitással kapcsolódik a HSA-hoz, mint az anyatoxin (SUECK ÉS MTSAL, 2018).

A citrinin jelentős mértékű plazmafehérje-kötődését már közel 50 évvel ezelőtt leírták (DAMODARAN, 1977), azonban a citrinin-HSA kölcsönhatás pontos karakterizálása csak jóval később történt meg. Az ochratoxin A-hoz viszonyítva lényegesen alacsonyabb affinitással kötődik, de a citrinin is igen magas stabilitású komplexeket alakít ki HSA-nal ($\log K = 5,3$) (POÓR ÉS MTSAL, 2015). A fluoreszcencia spektroszkópiai és ultrafiltrációs technikákkal végzett vizsgálatok, valamint a molekulamodellezés alapján, a mikotoxin nagyaffinitású kötőhelye valószínűleg a Site I régióban

található (POÓR ÉS MTSAL, 2015). A citrinin a szervezetbe jutva nagymértékben biotranszformálódik, amelynek eredményeképpen a vérben és vizeletben megjelenő fő metabolitja a dihidrocitrinon (ALI ÉS MTSAL, 2015; ALI ÉS MTSAL, 2018). Érdekes módon a dihidrocitrinon hasonlóan stabil ($\log K = 5,5$) komplexeket alakít ki HSA-nal mint az anyatoxin, azonban úgy tűnik, hogy a metabolit nem a Site I-hez, hanem a hemkötőhelyhez (FA1) kapcsolódik (FAISAL ÉS MTSAL, 2019).

Annak ellenére, hogy a fumonizin B1 csak gyenge kölcsönhatást mutatott albuminnal, ez már közel sem igaz acilált származékaira: egyes acil-fumonizin B1 metabolitok megjelenhetnek szennyezőként gabonában (például kukorica) (FALAVIGNA ÉS MTSAL, 2013) vagy feldolgozott termékekben (például tortilla chips) (PARK ÉS MTSAL, 2004), sőt patkánykísérletek alapján az *N*-acil-metabolitok *in vivo* is képződnek az anyatoxinvaló expozíciót követően (HARRER ÉS MTSAL, 2015). Mivel a viszonylag hidrofil karakterű fumonizin B1 toxinhoz egy erősen lipofil oldallánc kapcsolódik, nagyon valószínű, hogy az acil-származékok toxikokinetikai tulajdonságai jelentősen eltérnek az anyatoxinétól. Több kísérleti modell is demonstrálta az *N*-palmitoil- és az 5-*O*-palmitoil-fumonozin B1 származékok erős kölcsönhatásait HSA-nal (CSENKI ÉS MTSAL, 2023). Az eredmények alapján elképzelhető, hogy ezek a metabolitok több nagyaffinitású kötőhelyen kapcsolódnak a fehérjéhez, hasonlóan a zsírsavakhoz (FANALI ÉS MTSAL, 2012). A kötőhelymarkerekkel végzett vizsgálatok azonban arra is rámutattak, hogy az acil-fumonizin B1 vegyületek nemcsak a mikotoxinnal, de a zsírsavkomponenssel összehasonlítva is eltérő módon viselkedhetnek (CSENKI ÉS MTSAL, 2023). Mindemellett, az *O*-acil-, de főként az *N*-acil-származékok toxicitása jócskán meghaladja az anyatoxinét (CSENKI ÉS MTSAL, 2023; HARRER ÉS MTSAL, 2013).

A zearalenon mikotoxin stabil komplexeket alakít ki HSA-nal ($\log K = 5,1$) (ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025; POÓR ÉS MTSAL, 2017b; FAISAL ÉS MTSAL, 2018a). Feltehetőleg egy nem-konvencionális kötőhelyet foglal el az albuminon, ami molekulamodellezés alapján a Site I és Site II között helyezkedhet el (POÓR ÉS MTSAL, 2017b). Ez azért is érdekes, mert a toxin a warfarin (orális antikoaguláns gyógyszer, Site I kötőhelymarker) albumin iránti kötési affinitását allosztérikus módon erősíti (POÓR ÉS MTSAL, 2017b). Redukált metabolitjai (α -/ β -zearalenol, zearalanon, α -/ β -zearalanol) alacsonyabb affinitással kapcsolódnak a fehérjéhez, a β -származékok kötődése a leggyengébb (1. táblázat). A zearalenon-14-szulfát fluoreszcencia kioltásos mérések alapján alacsonyabb affinitással kötődik a fehérjéhez, mint az anyatoxin, míg a nagyhatékonyságú affinitáskromatográfia a szulfátszármazék erősebb kötődését mutatta (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b). Ezzel szemben a zearalenon-14-glükozid és zearalenon-14-glükuronid metabolitok kötődése jóval gyengébb (1. táblázat).

Az alternariol esetében magas stabilitású komplexek képződnek HSA-nál ($\log K \approx 5,6$), a mikotoxin kötőhelye valószínűleg a Site I régióban található (FLISZÁR-NYÚL és mtsai, 2019). Az alternariol-9-metiléter valamivel alacsonyabb, a szulfátszármazékok hasonlóan magas, míg a glükozid-metabolitok jóval kisebb affinitással kapcsolódnak a fehérjéhez, mint az alternariol (1. táblázat).

1. táblázat. Mikotoxinok kölcsönhatásai humán szérumalbuminnal: feltételezett kötőhelyük a fehérjén, a mikotoxin-albumin komplexek kötési állandói (K ; L/mol), valamint az utóbbi meghatározásához alkalmazott mérés technikák

Mikotoxin	Kötőhely	log K	Mérés technika	Referencia
Aflatoxin B1	Site I	4,7	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2017a
		4,8		TAN ÉS MTSAL, 2019
		4,6		QURESHI ÉS JAVED, 2021
Aflatoxin B2	Site I	4,6	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2017a
Aflatoxin G1		4,6		
Aflatoxin G2		4,3		
Aflatoxin M1		4,5		
Alternariol	Site I	5,6	FL-kioltás, FL-erősítés	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019
Alternariol-3-glükózid	nem ismert	4,5	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2023
		4,2	UC	
Alternariol-3-szulfát	Site I és/vagy FA1	5,6	FL-kioltás	LEMLI ÉS MTSAL, 2022
		5,5	UC	
Alternariol-9-metiléter	Site I és/vagy FA1	4,9	FL-kioltás	LEMLI ÉS MTSAL, 2022
		5,3	UC	
Alternariol-9-metiléter- 3-glükózid	nem ismert	4,4	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2023
		4,1	UC	
Alternariol-9-metiléter- 3-szulfát	FA1	5,6	FL-kioltás	LEMLI ÉS MTSAL, 2022
		5,5	UC	
Beauvericin	nem ismert	3,2	UC	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022
Ciklopiazonsav	Site I	4,4	FL-kioltás	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022
		4,7	UC	
Citrinin	Site I	5,3	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2015
Dihidrocitrinon	FA1	5,5	FL-erősítés	FAISAL ÉS MTSAL, 2019
Dezoxinivalenol	nem ismert	alacsony	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
Fumonizin B1	nem ismert	3,2	UC	CSENKI ÉS MTSAL, 2023

Mikotoxin	Kötőhely	logK	Méréstechnika	Referencia
Fumonizin B4	nem ismert	3,8	UC	CSENKI ÉS MTSAL, 2023
Ochratoxin A	Site I	6,7–7,6	FL-kioltás, FL-erősítés, FL-polarizáció	IL'ICHEV ÉS MTSAL, 2002a; IL'ICHEV ÉS MTSAL, 2002b; PERRY ÉS MTSAL, 2004; POÓR ÉS MTSAL, 2012; POÓR ÉS MTSAL, 2014; SUECK ÉS MTSAL, 2018
		7,4	UC	POÓR ÉS MTSAL, 2024
2'R-ochratoxin A	Site I	6,3	FL-kioltás, FL-erősítés, FL-anizotrópia	SUECK ÉS MTSAL, 2018
Ochratoxin B	Site I	6,0	FL-erősítés, FL-anizotrópia	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
		6,3	FL-polarizáció	PERRY ÉS MTSAL, 2003
Ochratoxin C	Site I	7,0	FL-erősítés, FL-anizotrópia	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
Patulin	nem ismert	4,1	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
Sterigmatocisztin	FA1	4,0	FL-kioltás	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022
		4,3	UC	
Zearalenon	Site I és Site II közötti régió	5,1	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2017b; FAISAL ÉS MTSAL, 2018a; ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
α -Zearalenol	Site I és Site II közötti régió	4,7	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2018a
		4,9		ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
β -Zearalenol	Site I és Site II közötti régió	4,3	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2018a
		4,5		ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
Zearalanon	nem ismert	4,6	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
α -Zearalanol	nem ismert	4,6	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b; ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
β -Zearalanol	nem ismert	4,4	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b; ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
Zearalenon-14-glükozid	nem ismert	alacsony	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
Zearalenon-14-glükuro- nid	nem ismert	4,2	UC	POÓR ÉS MTSAL, 2023
Zearalenon-14-szulfát	nem ismert	4,7	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
T-2 toxin	nem ismert	alacsony	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a

FA1: hemkötőhely; FL: fluoreszcencia; UC: ultracentrifugálás.

1.3. Mikotoxin-albumin kölcsönhatások esetében megfigyelt faji eltérések

Legtöbbször a mikotoxinok nagyjából hasonló affinitással kötődnek a különböző állatfajok albuminjaihoz, ahol maximum 2-3-szoros eltérések tapasztalhatók a komplexek kötési állandói között. Ilyen minor különbségeket írtak le, amikor az aflatoxin B1 vagy a citrinin kölcsönhatásait vizsgálták humán, marha-, sertés- és patkányalbuminokkal (POÓR ÉS MTSAL, 2015; POÓR ÉS MTSAL, 2017a). Ezzel szemben az ochratoxin A, az alternariol, valamint egyes zearalenon-metabolitok kapcsán akár nagyságrendi eltérések is megfigyelhetők, ami már befolyásolhatja e vegyületek toxikokinetikai tulajdonságait is (például celluláris felvétel és elimináció sebessége).

Az ochratoxin A-ról már régóta tudjuk, hogy a különböző állatfajokban és emberben igen nagy fluktuációt mutat eliminációjának sebessége, ami a körülbelül 10 órás értéktől (egyes halak és madarak) akár a több mint egy hónapos (ember és majom) eliminációs felezési időig terjedhet (HAGELBERG ÉS MTSAL, 1989; STUDER-ROHR ÉS MTSAL, 2000). Minden jel arra utal, hogy ezekért a jelentős eltérésekért elsősorban a különböző fajokra jellemző ochratoxin A-albumin komplexek nagymértékben eltérő kötési állandói felelősek. Egy vizsgálatban összehasonlították az ochratoxin A kölcsönhatásait izolált humán, marha és patkány albuminokkal fluoreszcencia spektroszkópiai módszertant alkalmazva: ez alapján a toxin több mint tízszer nagyobb affinitással kötődik humán, mint marhaalbuminhoz, míg a patkányalbumin esetében a kötési állandó még utóbbinál is valamivel alacsonyabb volt (POÓR ÉS MTSAL, 2014). Hasonló eredményről számolt be egy a közelmúltban megjelent közlemény is, ahol az ochratoxin A kölcsönhatásait humán és patkányalbuminokkal tesztelték: az ultracentrifugálás alapú kísérletekben szintén nagyságrendi eltérést írtak le, a humán albumin javára (POÓR ÉS MTSAL, 2024). Az adatok összhangban vannak az *in vivo* megfigyelésekkel, hiszen patkányoknál nagyjából 5-7 napos eliminációs felezési időt írtak le (HAGELBERG ÉS MTSAL, 1989), míg emberben ez több mint egy hónap (STUDER-ROHR ÉS MTSAL, 2000). Mindemellett fontos azt is kiemelni, hogy az ochratoxin A kölcsönhatásai marha- és patkányalbuminokkal még így is meglehetősen erősnek tekinthetők ($\log K > 6$). További érdekesség, hogy az eddigiekben leírt mikotoxin-albumin kölcsönhatások esetében, a toxinok jellemzően a patkányalbuminhoz kötődtek magasabb affinitással (2. táblázat). Jelenlegi ismereteink alapján az ochratoxin A az egyetlen olyan mikotoxin, amelyik nagyon jelentős preferenciát mutat a humán albumin iránt. Ezzel szemben, az ochratoxin A izomere, a 2'R-ochratoxin A marha- és patkányalbuminokhoz kötődött a legerősebben (FAISAL ÉS MTSAL, 2018b). Az albuminkötődés jelentőségét jól demonstrálja a megfigyelés, hogy albumindeficiens patkányokban az ochratoxin A exkréciója az epén és a vizeleten keresztül körülbelül 20-70-szer gyorsabb volt, mint a normál egyedekben (KUMAGAI, 1985).

A zearalenon kapcsán nem figyeltek meg a fentiekhez hasonló extrém különbségeket: hatszoros eltérést írtak le a sertés- és patkányalbuminok között (utóbbi javára), azonban a humán albuminhoz viszonyítva a marha-, sertés- és patkányalbuminok körülbelül két-háromszor erősebb/gyengébb kötődést mutattak (FAISAL ÉS MTSAL, 2018a). Más a helyzet a redukált metabolitok, az α -zearalenol, β -zearalenol, zearalanon, α -zearalanol és β -zearalanol esetében, ahol körülbelül tízszeres vagy akár azt is meghaladó eltérések tapasztalhatók egyes albuminkomplexeik kötési állandói között (2. táblázat). Fontos kiemelni továbbá, hogy mind az anyatoxin, mind redukált metabolitjai a patkányalbuminhoz kötődtek a legmagasabb affinitással (ADALSTEINSSON és mtsai, 2025; FAISAL ÉS MTSAL, 2018a; FAISAL ÉS MTSAL, 2020b), sőt ez a preferencia még a zearalenon konjugált származékainál (például zearalenon-14-szulfát és zearalenon-14-glükuronid) is megfigyelhető (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b; POÓR ÉS MTSAL, 2023). Érdekes módon, az e kölcsönhatásokat tanulmányozó két kutatócsoport közleményeiben többnyire nagyon hasonló kötési állandók szerepelnek, ami alól kivételt jelentenek a β -zearalenol (hatszoros eltérés) és az α -zearalanol (négyszeres

eltérés) interakciói marhaalbuminnal (2. táblázat). Mivel mindkét említett vizsgálat fluoreszcenciakioltás-alapú, érdemes lenne ezeket az interakciókat más független, lehetőség szerint direkt mérés technikával (például ultracentrifugálás vagy equilibriumdialízis) is elemezni a jövőben. Egyes vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a zearalenon és származékainak toxikokinetikájában az albuminkötődés lényeges tényező, mivel a mikotoxin-sertésalbumin komplexekre meghatározott kötési állandók (FAISAL ÉS MTSAL, 2018a; FAISAL ÉS MTSAL, 2020b) jó korrelációt mutattak egy sertéseken végzett toxikokinetikai vizsgálat eredményeivel (CATTEUW ÉS MTSAL, 2019): a magasabb kötési állandók esetében jellemzően lassabb kiürülést lehetett megfigyelni a vizsgált zearalenon, α -zearalenol, β -zearalenol és zearalenon-14-glükózid vegyületekre vonatkozóan.

Az alternariolnál hasonló stabilitású komplexeket írtak le humán, marha- és sertésalbuminokkal (2. táblázat), míg a mikotoxin körülbelül nyolcszor nagyobb affinitással kötődött a patkány, mint a humán albuminhoz (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). Ezzel szemben az alternariol-3-glükózid, alternariol-3-szulfát, alternariol-9-metiléter, alternariol-9-metiléter-3-glükózid és alternariol-9-metiléter-3-szulfát esetében csak kisebb mértékű faji eltérések voltak megfigyelhetők (LEMLI ÉS MTSAL, 2022; POÓR ÉS MTSAL, 2023).

2. táblázat. Néhány példa a mikotoxin-albumin komplexek kötési állandóiban (K ; L/mol) megfigyelt faji eltérésekre

Mikotoxin	Mikotoxin-albumin komplexek log K -értékei				Referencia
	Humán	Marha	Sertés	Patkány	
Aflatoxin B1	4,7	4,6	4,6	4,9	POÓR ÉS MTSAL, 2017a
Citrinin	5,3	5,1	5,0	5,5	POÓR ÉS MTSAL, 2015
Alternariol	5,6	5,9	5,6	6,5	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019
Ochratoxin A	7,6	6,5	n.a.*	6,1	POÓR ÉS MTSAL, 2014
	7,4	n.a.*	n.a.*	6,2	POÓR ÉS MTSAL, 2024
Zearalenon	5,1	4,8	4,6	5,4	FAISAL ÉS MTSAL, 2018a
	5,1	4,9	n.a.*	5,3	ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
α -Zearalenol	4,7	4,5	4,5	5,4	FAISAL ÉS MTSAL, 2018a
	4,9	4,7	n.a.*	5,4	ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
β -Zearalenol	4,3	4,4	4,1	5,4	FAISAL ÉS MTSAL, 2018a
	4,5	5,2	n.a.*	5,6	ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
Zearalanon	4,6	4,5	4,0	5,1	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
α -Zearalanol	4,6	4,3	4,4	5,3	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
	4,6	4,9	n.a.*	5,3	ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
β -Zearalanol	4,4	4,1	4,2	5,6	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
	4,4	4,3	n.a.*	5,3	ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
Zearalenon-14-szulfát	4,7	5,4	5,1	5,9	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b

*n.a.: nincs adat, mert ezeket a kölcsönhatásokat nem vizsgálták a hivatkozott tanulmányban.

1.4. Mikotoxin-albumin kölcsönhatások potenciális felhasználási lehetőségei

Amennyiben egy mikotoxin kellően magas affinitással ($\log K \geq 5$) kötődik szérumalbuminhoz, akkor felmerülhet a protein felhasználása affinitásfehérjeként. Az albumin esetében ez azért is igen hasznos, mert ellentétben az antitestekkel, a módszer olcsó és könnyen hozzáférhető alternatívát jelenthet. Arról nem is beszélve, hogy a különböző emerging mikotoxinok és mikotoxin-metabolitok esetében többnyire nem áll rendelkezésre antitest a kereskedelmi forgalomban. Az emerging mikotoxinok olyan újabban felfedezett és/vagy kevésbé tanulmányozott mikotoxinok, melyek esetében nincs rutin monitorozás és reguláció, valamint nincs kellő mennyiségű információ toxikus hatásaik megfelelő értékeléséhez. Ahogy az 1. táblázatban szerepel, például az ochratoxin A, az alternariol, a citrinin, a zearalenon és egyes metabolitjaik magas affinitással kapcsolódnak albuminhoz, így ezeknél a toxinoknál felmerülhet az albumin ilyen gyakorlati célú felhasználása is.

Ezt a felvetést több vizsgálat is igazolta: Az ochratoxin A igen magas kötési affinitását kihasználva, a humán és marhaalbuminokat (mágneses mikrogöngyökhöz vagy agarózgöngyökhöz kapcsolva) sikeresen alkalmazták a mikotoxin extrakciójára vizes oldatokból, sőt még sör- és borminták esetében is (HONG ÉS CHEN, 2007; LEAL ÉS MTSAL, 2019; YE ÉS MTSAL, 2023). Emellett az alternariol kapcsán is sikeresen alkalmaztak marhaalbumint affinitásproteinként a mikotoxin paradicsomléből történő megkötéséhez (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2020). Továbbá szintén leírtak egy humánalbumin-alapú fluoreszcenciás indikátorkiszorítási módszert, ami lehetővé teszi az ochratoxinok (A, B és C) nagyérzékenységű kimutatását például búza- és kukoricaliszt-mintákból (CHARLES ÉS MTSAL, 2025).

Fontos kiemelni, hogy a vizsgált szulfátmetabolitok, mint például a zearalenon-14-szulfát, az alternariol-3-szulfát és az alternariol-9-metiléter-3-szulfát magas affinitással kapcsolódnak szérumalbuminhoz: a felsorolt vegyületeknél ez 5,4 és 6,0 közötti $\log K$ -értékeket jelent marhaalbuminra és 5,9 és 6,1 közötti $\log K$ -értékeket patkányalbuminra vonatkozóan (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b; LEMLI ÉS MTSAL, 2022). Így az albumin kiválóan hasznosítható lehet affinitásfehérjeként a felsorolt módosított mikotoxinok megkötésére.

A gyakorlati alkalmazás szempontjából is fontos még megemlíteni a pH szerepét egyes mikotoxin-albumin kölcsönhatások esetében: például az alternariol-9-metiléter (LEMLI ÉS MTSAL, 2022) és az alternariol-9-metiléter-3-glükozid (POÓR ÉS MTSAL, 2023) jóval stabilabb komplexeket alakítottak ki albuminnal lúgos körülmények között (pH 8,5). Itt az albumin úgynevezett bázikus konformációja van jelen, amivel kapcsolatban több esetben is leírták, hogy egyes kismolekulákat jóval magasabb affinitással képes megkötni, mint a fiziológiás közegben megjelenő normál konformációjú fehérje (FANALI ÉS MTSAL, 2012).

A fent leírt megfigyelések alátámasztják, hogy a szérumalbumin kiválóan hasznosítható új, viszonylag alacsony költségű extrakciós módszerek kifejlesztésére, melyek felhasználhatók többek között analitikai toxinextrakcióra és mintadúsításra. Ez különösen fontos lehet az olyan emerging mikotoxinok és mikotoxin-metabolitok esetében, mint például az alternariol, az alternariol-3-szulfát, az alternariol-9-metiléter-3-szulfát, vagy az acil-fumonizin B1 származékok.

1.5. Mikotoxinok kölcsönhatásai humán α_1 -savas glikoproteinnel

Az α_1 -savas glikoprotein (AGP) egy akutfázis-fehérje, tipikus koncentrációja a humán keringésben 0,6–1,2 g/L (≈ 14 –28 μM), azonban stressz hatására (például gyulladás, szöveti sérülés/trauma) mennyisége jelentősen megnő (FILIP ÉS MTSAL, 2013). Mindamellett, hogy az albuminhoz viszonyítva sokkal alacsonyabb koncentrációban van jelen a vérben, képes egyes vegyületeket nagyon magas affinitással megkötni (SMITH ÉS WATERS, 2018).

Egy nemrég közölt tanulmányban megvizsgálták egyes mikotoxinok (aflatoxin B1, sterigmatocisztin, ciklopiazonsav, citrinin, ochratoxin A, patulin, dezoxinivalenol, fumonizin B1, T-2 toxin, zearalenon, α -zearalenol és β -zearalenol) lehetséges kölcsönhatásait AGP-nel (POÓR ÉS MTSAL, 2025). A fluoreszcenciakiválasztás-alapú előzetes mérések rámutattak, hogy a sterigmatocisztin és a zearalenon nagy affinitással kötődhetnek a fehérjéhez. Ezt követően az ultracentrifugálással meghatározott kötési állandók igazolták, hogy a sterigmatocisztin ($\log K = 5,6$), a zearalenon ($\log K = 6,4$), az α -zearalenol ($\log K = 5,5$) és a β -zearalenol ($\log K = 5,7$) valóban magas stabilitású komplexeket alakítanak ki AGP-nel. Megfontolva a HSA és az AGP jelentősen eltérő moláris koncentrációit is a kerin-gésben, az AGP-nek fontos szerepe lehet az említett mikotoxinok plazmafehérje-kötődésében (POÓR ÉS MTSAL, 2025).

2. Mikotoxinok kölcsönhatásai biotranszformációs enzimekkel

2.1. Főbb biotranszformációs enzimek

Az emberi/állati szervezetben, a gyógyszerek és egyéb xenobiotikumok biotranszformációja fázis I és fázis II reakciók során történik. A fázis I reakciók az oxidáció, a redukció és a hidrolízis. Az oxidációs reakciókban főként citokróm P450 (CYP), flavin-monooxygenáz, monoamin-oxidáz, xantin-oxidáz, alkohol/aldehid-dehidrogenáz enzimek vesznek részt. Redukciót katalizálnak például az azoreduktáz, nitroreduktáz, vagy karbonil-reduktáz enzimek. Míg a hidrolízisben többek között a karboxilészterázok, alkalikus-foszfátáz, epoxid-hidroláz, paraoxonáz és a mikrobiom hidroláz enzimeit érintettek. A fázis II reakciók a konjugációs folyamatokat foglalják magukban (lásd zárójelben a felsorolt reakciókat katalizáló enzimeket), mint például a glükuronidáció (UDP-glükuronil-transzferázok), szulfatáció (szulfotranszferázok), glicinkonjugáció (acil-CoA-szintetáz és glicin-*N*-aciltraszferáz), glutationkonjugáció (glutathion-*S*-transzferázok), acetiláció (*N*-acetiltraszferázok) és metiláció (metiltraszferázok). A biotranszformáció során képződhetnek hidrofílebb, gyorsabban exkretálódó, alacsonyabb toxicitású metabolitok, azonban előfordulhat az anyavegyület toxikus aktivációja is (ha magasabb toxicitású származékká alakul).

2.2. Aflatoxin B1

Az aflatoxin B1 jelenleg az egyetlen olyan mikotoxin, melyet az IARC (International Agency for Research on Cancer) az 1-es csoportba, tehát az igazoltan humán karcinogének közé sorol (OSTRY ÉS MTSAL, 2017). Az aflatoxin B1 metabolitjai közül kiemelt jelentőségű az aflatoxin B1-8,9-epoxid: ez a reaktív metabolit N7-guanin DNS-adduktokat képez, ezért jelentős szerepe van az aflatoxin B1 hepatokarcinogén hatásában (KENSLEER ÉS MTSAL, 2011). Az aflatoxin B1-8,9-epoxidnak két izomerét is leírták, ezek az úgynevezett *endo*-8,9-epoxid és az *exo*-8,9-epoxid, melyek közül első-sorban az *exo*izomert teszik felelőssé a karcinogén hatásokért (RUSHING ÉS SELIM, 2019). Az aflatoxin B1-8,9-epoxid képződéséért főként a CYP1A2 és a CYP3A4 enzimek felelősek. Egyes források alapján a CYP3A4 a magas aflatoxin B1 koncentrációk esetében kap kiemelt szerepet, míg az alacsonyabb (realisztikus) koncentrációkban nagyrészt a CYP1A2 állítja elő az aflatoxin B1-*exo*-8,9-epoxidot (DENG ÉS MTSAL, 2018; RUSHING ÉS SELIM, 2019). Azonban más szerzők kutatási eredményei szerint a CYP1A2 domináns szerepe nem jelenthető ki teljes bizonyossággal (EFSA CONTAM, 2020a). A reaktív epoxid-metabolit detoxifikálásában glutathion-*S*-transzferáz, mikroszomális epoxid-hidroláz és aflatoxin-aldehid-reduktáz enzimek vesznek részt (DENG ÉS MTSAL, 2018).

Az aflatoxin B1 CYP-katalizált oxidációja során számos egyéb származék is képződik, ezek közül az aflatoxin M1-et fontos kiemelni, amelynek keletkezéséért a CYP1A2 enzim felelős. Ez a származék jelentős mennyiségben exkretálódik humán anyatejbe és tehéntejbe, így amellet, hogy az

élelmiszer- és takarmánykontamináció közvetett indikátora, a hidroxilált aflatoxin B1 metabolitok közül ez mutatja a legerősebb karcinogén hatást (RUSHING ÉS SELIM, 2019).

2.3. Ochratoxin A

Annak ellenére, hogy az ochratoxin A viszonylag alacsony mértékben biotranszformálódik a szervezetben, számos fázis I és fázis II metabolitját írták le. Ezek közül a fő származék az ochratoxin α , ami a fenilalanin és a dihidro-izokumarin szerkezeti részeket összekapcsoló amidkötés hidrolízisével jön létre, ezt például karboxipeptidáz A és az intesztinális mikrobiom hidrolázai katalizálják (EFSA CONTAM, 2020b). Emellett jóval kisebb mennyiségben képződnek többek között 4-hidroxi- és 10-hidroxi-ochratoxin A (CYP-katalizált reakciókban), valamint glutation, szulfát, glükuronsav és hexóz/pentóz konjugátumok is (EFSA CONTAM, 2020b; KŐSZEGI ÉS POÓR, 2016). Említést érdemel még az ochratoxin A korábban említett magas toxicitású nyílt laktonmetabolitja (XIAO ÉS MTSAL, 1996), amit egy újabb vizsgálatban kapcsolatba hoztak a mikotoxin által okozott hepatotoxicitással (KUHN ÉS MTSAL, 2024). Jelenleg nem tisztázott, hogy melyik enzim érintett a nyílt laktonmetabolit képződésében.

2.4. Zearalenon

A zearalenon biotranszformációjában fázis I és fázis II reakciók egyaránt érintettek. A fázis I reakciók között elsősorban a 3α - és 3β -hidroxiszteroid-dehidrogenázok által katalizált folyamatok a dominánsok, ami során α - és β -zearalenol, zearalenon, valamint α - és β -zearalenol redukált metabolitok képződhetnek (ROGOWSKA ÉS MTSAL, 2019). Itt kiemelt jelentőségű, hogy az α -származékok jóval potensebb mikoösztrógenek, mint a zearalenon (EFSA CONTAM, 2017; RAI ÉS MTSAL, 2020). Ezért azok az állatfajok érzékenyebbek a zearalenon endokrin diszruptor hatásaira, melyeknél nagyobb mértékű az α -zearalenol/ α -zearalenol képződése a β -származékokkal szemben. Ez jellemző például sertés, pulyka és kutya esetében, míg a β -metabolitok dominanciáját írták le szarvasmarha, kecske, ló és csirke kapcsán (EFSA CONTAM, 2017).

Kisebb mértékben ugyan, de megtörténik a zearalenon CYP-katalizált oxidációja is, például alifás vagy aromás hidroxiláció formájában (EFSA CONTAM, 2017). Ezek a metabolitok gyengébb mikoösztrógenek, mint az anyavegyület (BRAVIN ÉS MTSAL, 2009), azonban az aromás hidroxiláció eredményeként képződő katekolszármazékok DNS-reaktív kinonmetabolittá alakulhatnak, aminek szerepe lehet a zearalenon genotoxikus hatásában (FLECK ÉS MTSAL, 2012). A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy elsősorban a CYP1A2 és/vagy a CYP3A4 enzimek a leginkább érintettek a zearalenon és az α -/ β -zearalenol CYP-katalizált biotranszformációjában (BRAVIN ÉS MTSAL, 2009; KACI ÉS MTSAL, 2024; PFEIFFER ÉS MTSAL, 2009). Érdekesség ezzel kapcsolatban, hogy egy nemrég közölt *in vitro* kísérletben a CYP1A2 és CYP3A4 is csökkentette a zearalenon és a β -zearalenol mennyiségét, míg az α -zearalenol esetében csak a CYP1A2 eredményezett depléciót (KACI ÉS MTSAL, 2024). Tehát lehet eltérés abban, hogy mely származék oxidációjáért melyik CYP-enzim felelős elsősorban. Ugyanebben a vizsgálatban, a zearalenon, az α -zearalenol és a β -zearalenol viszonylag erős (CYP3A4), mérsékelt (CYP1A2 és CYP2C9) és gyenge (CYP2C19) enzim gátló hatásokat okozott, ami rámutat arra, hogy egyes fehérjéknek csak gátlószerei, de nem szubsztrátjai. A zearalenon-14-szulfát és a zearalenon-14-glükuronid konjugált metabolitok kölcsönhatásait is tesztelték CYP1A2, CYP2C9 és CYP3A4 enzimekkel: a szulfátszármazék viszonylag gyenge gátló hatást mutatott CYP2C9 és CYP3A4 esetében, míg a glükuronid nem befolyásolta a felsorolt enzimek aktivitását (TELBISZ ÉS MTSAL, 2025).

Egy másik *in vitro* vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy az α -zearalenol nem szubsztrátja, de (allosztérikus) gátlószere a xantin-oxidáznak, míg a zearalenon és a megvizsgált egyéb redukált és konjugált származékai nem befolyásolták az enzim működését (BALÁZS ÉS MTSAL, 2023).

A szervezetben fázis II reakciók során képződnek a zearalenon és redukált metabolitjainak glükuronid és szulfát származékai: a glükuronsav-konjugátumok jelennek meg legmagasabb mennyiségben a vérben és a vizeletben (CATTEUW ÉS MTSAL, 2019; EFSA CONTAM, 2017). Továbbá a glükuronsav-metabolitnak fontos szerep jut a zearalenon enterohepatikus körforgása kapcsán is (EFSA CONTAM, 2017). A konjugált metabolitok ösztrogénhatása jóval alacsonyabb a zearalenonéhoz viszonyítva, azonban a bélrendszerben és egyes szövetekben történő hidrolízisük során visszaalakulhatnak az anyatoxinná (DALL'ERTA ÉS MTSAL, 2013; EFSA CONTAM, 2017).

2.5. Alternariol

Az alternariol biotranszformációjában főként fázis II és kisebb mértékben fázis I reakciók érintettek. Patkánykísérletekben kimutatták az alternariol hidroxilált származékainak és szulfátkonjugátumának képződését (PUNTSCHER ÉS MTSAL, 2019; SCHUCHARDT ÉS MTSAL, 2014). Egy újabb, sertéseken végzett, részletes toxikokinetikai vizsgálatban ezek mellett a glükuronidkonjugátumot is azonosították: *i.v.* beadást követően a keringésben a szulfát- majd a glükuronsav-származék jelent meg legmagasabb koncentrációkban a vérben; míg a *per os* adagolás esetében a glükuronidszármazék volt egyértelműen a domináns keringő metabolit, majd ezt jóval alacsonyabb alternariol-szulfát és alternariolkoncentrációk, végül a hidroxilált alternariol-metabolitok követték (DEN HOLLANDER ÉS MTSAL, 2025). Mindkét beadási módnál a glükuronidot és/vagy az alternariolt mutatták ki legnagyobb mennyiségekben a sertések vizeletében.

In vitro és *in vivo* kísérletek alapján, több hidroxilált alternariolszármazékot is azonosítottak (PFEIFFER ÉS MTSAL, 2007; DEN HOLLANDER ÉS MTSAL, 2025). Egy korábbi *in vitro* vizsgálat ennek kapcsán a CYP1A1 és CYP1A2 enzimeket azonosította (SCHRECK ÉS MTSAL, 2012), majd egy következő *in vitro* tanulmány megerősítette a CYP1A2 érintettségét az alternariol biotranszformációjában (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2023). Utóbbi azt is demonstrálta, hogy a mikotoxin a CYP1A2 potens, a CYP2C9 mérsékelten erős, míg a CYP2C19 és CYP3A4 enzimek gyenge gátlószere.

Szintén leírták, hogy az alternariol és az alternariol-3-szulfát gátolják a xantin-oxidázt (azonban nem szubsztrátjai az enzimnek), míg a glükozid, metil, metil-szulfát és metil-glükozid származékok nem befolyásolták a xantin-oxidáz működését (BALÁZS ÉS MTSAL, 2023).

3. Mikotoxinok kölcsönhatásai transzporterekkel

3.1. Transzporterek

A szervezetben különböző transzportfolyamatok felelősek azért, hogy egy molekula átjusson a sejtmembránon, ezáltal bekerüljön a sejtekbe vagy éppen elhagyja az intracelluláris teret. Továbbá ez határozza meg, hogy a vegyület a testünk mely vizeitereiben/kompartimentjeiben jelenik meg kisebb, illetve nagyobb mennyiségekben. Egyes anyagok diffúzibilisek, tehát hordozó-/transzporterfehérje segítségével is át tudnak jutni a sejtmembránon passzív diffúzióval. Máskor valamilyen grádiens (facilitált diffúzió) vagy ATP (aktív transzport) által hajtott transzporterfehérjén keresztül valósul meg ez a folyamat. Jellemzően különböző vegyületek celluláris felvételében érintettek például az OAT (organic anion transporter) és az OATP (organic-anion-transporting polypeptide) transzporterek, melyek számos szervben/szövetben megtalálhatók. Az OAT1 és OAT3 például a vérből (bazolaterális oldal) a vesesejtekbe juttat egyes szerves anionokat (melyek ezután a lumenális oldalon exporttranszporterekkel keresztül a vizeletbe exkretálódhatnak), míg az OAT4 a lumenális oldalról importál molekulákat a vesesejtekbe, ezért utóbbinak a reabszorpcióban van szerepe (MIYAZAKI ÉS MTSAL, 2004). Az OATP1B1 és OATP1B3 nagyon sokféle vegyület transzportjában érintett, a vérből a májsejtekbe történő felvétel (bazolaterális/szinuszoidális oldal) kapcsán van kiemelt szerepük (majd ezt hepatikus biotranszformáció

és/vagy biliáris exkréció követheti) (SHITARA ÉS MTSAL, 2013). Az OATP1A2 és az OATP2B1 többek között egyes molekulák intesztinális felszívódását és vér-agy gáton való átjutását segítik (SHITARA ÉS MTSAL, 2013; GAO ÉS MTSAL, 2015). Ezzel szemben, az olyan aktív export-/effluxtranszporterek, mint a P-gp (P-glikoprotein), az MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2), vagy a BCRP (breast cancer resistance protein) képesek a sejtekből kipumpálni különböző vegyületeket, ezáltal fontos szerepük van a xenobiotikumok felszívódásának mérséklésében, exkréciójuk fokozásában és a vér-agy gáton vagy a placentán történő átjutásuk korlátozásában (LESLIE ÉS MTSAL, 2005; SARKADI ÉS MTSAL, 2006; SZAKÁCS ÉS MTSAL, 2008).

3.2. Ochratoxin A

Az ochratoxin A-t elsősorban nefrotoxikus mikotoxinként tartjuk számon, a renális akkumulációjában fontos szerepe lehet több importmechanizmusnak is. Ennek kapcsán a bazolaterális oldalon például az OAT1 és OAT3 transzporterek érintettségét írták le (JUNG ÉS MTSAL, 2001; TSUDA ÉS MTSAL, 1999), míg a luminális oldalon valószínűleg az OAT4 felelős a mikotoxin aktív reabszorpciójáért (ANZAI ÉS MTSAL, 2010; BABU ÉS MTSAL, 2002). Egy újabb vizsgálat alapján, az ochratoxin A esetében, az OAT4 reabszorpció és szekréciós funkciót egyaránt betölthet (MARTINEZ-GUERRERO ÉS MTSAL, 2024). Ezenkívül az OAT4 transzporternek lényeges szerepe lehet a mikotoxin placentális transzportjában (CHA ÉS MTSAL, 2000).

Az ochratoxin A májba történő felvételét OATP-transzporterek (például OATP1B1 és/vagy OATP1B3) segíthetik (KONTAXI ÉS MTSAL, 1996; QI ÉS MTSAL, 2017; WANG ÉS MTSAL, 2020). Továbbá *in vitro* vizsgálatok során leírták a mikotoxin OATP1A2 és OATP2B1 általi transzportját is (QI ÉS MTSAL, 2017).

In vitro kísérletek alapján, az ochratoxin A az MRP2 és a BCRP szubsztrátja (BERGER ÉS MTSAL, 2003; QI ÉS MTSAL, 2017; SCHRICKX ÉS MTSAL, 2006), így ezek a transzporterek lassíthatják a mikotoxin intesztinális abszorpcióját, de részt vehetnek biliáris és/vagy tubuláris szekréciójában is (KŐSZEGI ÉS POÓR, 2016).

3.3. Zearalenon

Egy *in vitro* vizsgálatban, a zearalenon, az α -zearalenol és a β -zearalenol gátolta az OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 és OATP2B1 transzportereket (KACI ÉS MTSAL, 2024). A legerősebb hatásokat mindhárom mikotoxinra vonatkozóan az OATP1A2 és OATP2B1 esetében tapasztalták, ahol a transzportaktivitást jelentősen csökkentették már pár μ M-os koncentrációkban. Emellett a zearalenon-14-szulfát nanomoláris (OATP1B1 és OATP2B1) vagy alacsony mikromoláris (OATP1A2 és OATP1B3) mennyiségekben jelentős gátló hatásokat mutatott (TELBISZ ÉS MTSAL, 2025). Ugyanebben a vizsgálatban a zearalenon-14-glükuronid csak az OATP2B1 kapcsán bizonyult viszonylag erős gátlószernek. Azzal kapcsolatban jelenleg nincs szakirodalmi adattal alátámasztható bizonyíték, hogy a zearalenon és/vagy származékai szubsztrátjai is az OATP-transzportereknek.

A rendelkezésre álló adatok alapján a P-gp nem, vagy csak kisebb mértékben vesz részt a zearalenon celluláris exportjában (SZILAGYI ÉS MTSAL, 2019; VIDEMANN ÉS MTSAL, 2009; XIAO ÉS MTSAL, 2015; TELBISZ ÉS MTSAL, 2025). Több vizsgálatban is leírták, hogy a mikotoxin képes gátolni a BCRP-t (XIAO ÉS MTSAL, 2015; TELBISZ ÉS MTSAL, 2025), továbbá egyes tanulmányok szerint a BCRP érintett lehet a mikotoxin transzportjában is, és limitálhatja átjutását a placentán, így csökkentve a magzat zearalenonexpozícióját (XIAO ÉS MTSAL, 2015; SZILAGYI ÉS MTSAL, 2019). Egy újabb *in vitro* vizsgálat rámutatott, hogy a zearalenon-14-szulfát szintén gátolja a BCRP-t és egyben a szubsztrátja is a transzporternek, míg az MRP2 valószínűleg a zearalenon-14-glükuronid celluláris exportjában vehet részt (TELBISZ ÉS MTSAL, 2025).

3.4. Alternariol

Az alternariol már pár μM -os koncentrációban erősen gátolta az OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 és OATP2B1 transzportereket sejtkísérletekben, a legerősebb gátló hatásokat az OATP1B1 és OATP2B1 esetében tapasztalták (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2023). A kísérletek azt is igazolták, hogy az alternariol az OATP1B1 szubsztrátja. Azonban a transzporter jelenléte csak mérsékelten emelte a mikotoxin celluláris koncentrációit, ami arra utal, hogy az alternariol felvételében a pasz-szív diffúciónak is fontos szerepe lehet.

Köszönetnyilvánítás

Jelen munkánk a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatásával készült (FK125166 és FK138184).

Irodalom

- ADALSTEINSSON, H. M., PINTO, L. Q., AGUIAR, T. Q., TEIXEIRA, J. A., & ABRUNHOSA, L. (2025). Microplate fluorescence quenching for high throughput screening of affinity constants – Serum albumins and zearalenones case study. *Methods*, 234, 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2024.12.011>
- ALI, N., BLASZKEWICZ, M., & DEGEN, G. H. (2015). Occurrence of the mycotoxin citrinin and its metabolite dihydrocitrinone in urines of German adults. *Archives of Toxicology*, 89, 573–578. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1363-y>
- ALI, N., HOSSAIN, K., & DEGEN, G. H. (2018). Blood plasma biomarkers of citrinin and ochratoxin A exposure in young adults in Bangladesh. *Mycotoxin Research*, 34, 59–67. <https://doi.org/10.1007/s12550-017-0299-5>
- ANZAI, N., JUTABHA, P., & ENDOU, H. (2010). Molecular mechanism of ochratoxin A transport in the kidney. *Toxins*, 2(6), 1381–1398. <https://doi.org/10.3390/toxins2061381>
- BABU, E., TAKEDA, M., NARIKAWA, S., KOBAYASHI, Y., ENOMOTO, A., TOJO, A., CHA, S. H., SEKINE, T., SAKTHISEKARAN, D., & ENDOU, H. (2002). Role of human organic anion transporter 4 in the transport of ochratoxin A. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1590(1–3), 64–75. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(02\)00187-8](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(02)00187-8)
- BALÁZS, O., DOMBI, Á., ZSIDÓ, B. Z., HETÉNYI, C., VIDA, R. G., & POÓR, M. (2023). Probing the interactions of 31 mycotoxins with xanthine oxidase: Alternariol, alternariol-3-sulfate, and α -zearalenol are allosteric inhibitors of the enzyme. *Toxins*, 15(4), 250. <https://doi.org/10.3390/toxins15040250>
- BERGER, V., GABRIEL, A. F., SERGENT, T., TROUET, A., LARONDELLE, Y., & SCHNEIDER, Y. J. (2003). Interaction of ochratoxin A with human intestinal Caco-2 cells: possible implication of a multidrug resistance-associated protein (MRP2). *Toxicology Letters*, 140–141, 465–476. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(03\)00043-2](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(03)00043-2)
- BRAVIN, F., DUCA, R. C., BALAGUER, P., & DELAFORGE, M. (2009). In vitro cytochrome p450 formation of a mono-hydroxylated metabolite of zearalenone exhibiting estrogenic activities: possible occurrence of this metabolite in vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(4), 1824–1837. <https://doi.org/10.3390/ijms10041824>
- CATTEUW, A., BROEKAERT, N., DE BAERE, S., LAUWERS, M., GASTHUYS, E., HUYBRECHTS, B., CALLEBAUT, A., IVANOVA, L., UHLIG, S., DE BOEVRE, M., DE SAEGER, S., GEHRING, R., DEVREESE, M., & CROUBELS, S. (2019). Insights into in vivo absolute oral bioavailability, biotransformation, and toxicokinetics of zearalenone, α -zearalenol, β -zearalenol, zearalenone-14-glucoside, and zearalenone-14-sulfate in pigs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(12), 3448–3458. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05838>
- CHA, S. H., SEKINE, T., KUSUHARA, H., YU, E., KIM, J. Y., KIM, D. K., SUGIYAMA, Y., KANAI, Y., & ENDOU, H. (2000). Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta. *Journal of Biological Chemistry*, 275(6), 4507–4512. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.6.4507>
- CHARLES, I. D., ZHANG, M., WANG, H., ZHAO, Y., XU, Z., & LIU, B. (2025). An albumin-based indicator displacement assay enables ratiometric detection of total ochratoxins in food. *Microchemical Journal*, 212, 113215. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.113215>
- CRAMER, B., OSTERESCH, B., MUÑOZ, K. A., HILLMANN, H., SIBROWSKI, W., & HUMPF, H. U. (2015). Biomonitoring using dried blood spots: detection of ochratoxin A and its degradation product 2'R-ochratoxin A in blood from coffee drinkers. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(9), 1837–1843. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500220>

- CSENKI, Z., BARTÓK, T., BOCK, I., HORVÁTH, L., LEMLI, B., ZSIDÓ, B. Z., ANGELI, C., HETÉNYI, C., SZABÓ, I., URBÁNYI, B., KOVÁCS, M., & POÓR, M. (2023). Interaction of fumonisin B1, *N*-palmitoyl-fumonisin B1, 5-*O*-palmitoyl-fumonisin B1, and fumonisin B4 mycotoxins with human serum albumin and their toxic impacts on zebrafish embryos. *Biomolecules*, 13(5), 755. <https://doi.org/10.3390/biom13050755>
- DALL'ERTA, A., CIRLINI, M., DALL'ASTA, M., DEL RIO, D., GALAVERNA, G., & DALL'ASTA, C. (2013). Masked mycotoxins are efficiently hydrolyzed by human colonic microbiota releasing their aglycones. *Chemical Research in Toxicology*, 26(3), 305–312. <https://doi.org/10.1021/tx300438c>
- DAMODARAN, C. (1977). In vitro binding of citrinin to serum protein. *Experientia*, 33, 598–599. <https://doi.org/10.1007/BF01946519>
- DEN HOLLANDER, D., DE BAERE, S., HOLVOET, C., DEVREESE, M., ANTONISSEN, G., MARTENS, A., DEMEYERE, K., AUDENAERT, K., MEYER, E., & CROUBELS, S. (2025). Absolute oral bioavailability, quantitative toxicokinetics and metabolite profiling of alternariol and alternariol monomethyl ether in pigs. *Archives of Toxicology*, 99, 2801–2817. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-04050-y>
- DENG, J., ZHAO, L., ZHANG, N. Y., KARROW, N. A., KRUMM, C. S., QI, D. S., & SUN, L. H. (2018). Aflatoxin B1 metabolism: Regulation by phase I and II metabolizing enzymes and chemoprotective agents. *Mutation research. Reviews in mutation research*, 778, 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.10.002>
- EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN (CONTAM), KNUTSEN, H. K., ALEXANDER, J., BARREGÅRD, L., BIGNAMI, M., BRÜSCHWEILER, B., CECCATELLI, S., COTTRILL, B., DINOV, M., EDLER, L., GRASL-KRAUPP, B., HOGSTRAND, C., HOOGENBOOM, L. R., 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. (2017). Risks for animal health related to the presence of zearalenone and its modified forms in feed. *EFSA Journal*, 15(7), e04851. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4851>
- EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN (CONTAM), SCHRENK, D., BIGNAMI, M., BODIN, L., CHIPMAN, J. K., DEL MAZO, J., GRASL-KRAUPP, B., HOGSTRAND, C., HOOGENBOOM, L. R., LEBLANC, J. C., NEBBIA, C. S., NIELSEN, E., NTZANI, E., PETERSEN, A., SAND, S., SCHWERDTLE, T., VLEMINCKX, C., MARKO, D., OSWALD, I. P., PIERISMA, A., ROUTLEDGE, M., SCHLATTER, J., BAERT, K., GERGELOVA, P., & WALLACE, H. (2020a). Risk assessment of aflatoxins in food. *EFSA Journal*, 18(3), e06040. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6040>
- EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN (CONTAM), SCHRENK, D., BODIN, L., CHIPMAN, J. K., DEL MAZO, J., GRASL-KRAUPP, B., HOGSTRAND, C., HOOGENBOOM, L. R., LEBLANC, J. C., NEBBIA, C. S., NIELSEN, E., NTZANI, E., PETERSEN, A., SAND, S., SCHWERDTLE, T., VLEMINCKX, C., WALLACE, H., ALEXANDER, J., DALL'ASTA, C., MALLY, A., METZLER, M., BINAGLIA, M., HORVÁTH, Z., STEINKELLNER, H., & BIGNAMI, M. (2020b). Risk assessment of ochratoxin A in food. *EFSA Journal*, 18(5), e06113. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6113>
- FAISAL, Z., LEMLI, B., SZERENCSES, D., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., KUZMA, M., MAYER, M., & POÓR, M. (2018a). Interactions of zearalenone and its reduced metabolites α -zearalenol and β -zearalenol with serum albumins: species differences, binding sites, and thermodynamics. *Mycotoxin Research*, 34, 269–278. <https://doi.org/10.1007/s12550-018-0321-6>
- FAISAL, Z., DERDÁK, D., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., CSEPREGI, R., KŐSZEGI, T., SUECK, F., CRAMER, B., HUMPF, H. U., & POÓR, M. (2018b). Interaction of 2'R-ochratoxin A with serum albumins: Binding site, effects of site markers, thermodynamics, species differences of albumin-binding, and influence of albumin on its toxicity in MDCK cells. *Toxins*, 10(9), 353. <https://doi.org/10.3390/toxins10090353>
- FAISAL, Z., VÖRÖS, V., LEMLI, B., DERDÁK, D., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., CSEPREGI, R., KŐSZEGI, T., BERGMANN, D., SUECK, F., HUMPF, H. U., HÜBNER, F., & POÓR, M. (2019). Interaction of the mycotoxin metabolite dihydrocitrinone with serum albumin. *Mycotoxin Research*, 35, 129–139. <https://doi.org/10.1007/s12550-018-0336-z>
- FAISAL, Z., VÖRÖS, V., FLISZÁR-NYÚL, E., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., & POÓR, M. (2020a). Interactions of zearalenone, α -zearalanol, β -zearalanol, zearalenone-14-sulfate, and zearalenone-14-glucoside with serum albumin. *Mycotoxin Research*, 36, 389–397. <https://doi.org/10.1007/s12550-020-00404-w>
- FALAVIGNA, C., LAZZARO, I., GALAVERNA, G., BATTILANI, P., & DALL'ASTA, C. (2013). Fatty acid esters of fumonisins: first evidence of their presence in maize. *Food Additives & Contaminants Part A*, 30(9), 1606–1613. <https://doi.org/10.1080/19440049.2013.802839>
- FANALI, G., DI MASI, A., TREZZA, V., MARINO, M., FASANO, M., & ASCENZI, P. (2012). Human serum albumin: from bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(3), 209–290. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002>
- FAISAL, Z., VÖRÖS, V., FLISZÁR-NYÚL, E., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., CSEPREGI, R., KŐSZEGI, T., ZSILA, F., & POÓR, M. (2020b). Probing the interactions of ochratoxin B, ochratoxin C, patulin, deoxynivalenol, and T-2 toxin with human serum albumin. *Toxins*, 12(6), 392. <https://doi.org/10.3390/toxins12060392>

- FILIP, Z., JAN, K., VENDULA, S., JANA, K. Z., KAMIL, M., & KAMIL, K. (2013). Albumin and α_1 -acid glycoprotein: old acquaintances. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9(8), 943–954. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.790364>
- FLECK, S. C., HILDEBRAND, A. A., MÜLLER, E., PFEIFFER, E., & METZLER, M. (2012). Genotoxicity and inactivation of catechol metabolites of the mycotoxin zearalenone. *Mycotoxin Research*, 28, 267–273. <https://doi.org/10.1007/s12550-012-0143-x>
- FLISZÁR-NYÚL, E., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., DELLAFIORA, L., DALL'ASTA, C., CRUCIANI, G., PETHÓ, G., & POÓR, M. (2019). Interaction of mycotoxin alternariol with serum albumin. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2352. <https://doi.org/10.3390/ijms20092352>
- FLISZÁR-NYÚL, E., SZABÓ, Á., SZENTE, L., & POÓR, M. (2020). Extraction of mycotoxin alternariol from red wine and from tomato juice with beta-cyclodextrin bead polymer. *Journal of Molecular Liquids*, 319, 114180. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114180>
- FLISZÁR-NYÚL, E., FAISAL, Z., SKAPER, R., LEMLI, B., BAYARTSETSEG, B., HETÉNYI, C., GÖMBÖS, P., SZABÓ, A., & POÓR, M. (2022). Interaction of the emerging mycotoxins beauvericin, cyclopiazonic acid, and sterigmatocystin with human serum albumin. *Biomolecules*, 12(8), 1106. <https://doi.org/10.3390/biom12081106>
- FLISZÁR-NYÚL, E., UNGVÁRI, O., DOMBI, Á., ÖZVEGY-LACZKA, C., & POÓR, M. (2023). Interactions of mycotoxin alternariol with cytochrome P450 enzymes and OATP transporters. *Metabolites*, 13(1), 45. <https://doi.org/10.3390/metabo13010045>
- GAO, B., VAVRICKA, S. R., MEIER, P. J., & STIEGER, B. (2015). Differential cellular expression of organic anion transporting peptides OATP1A2 and OATP2B1 in the human retina and brain: implications for carrier-mediated transport of neuropeptides and neurosteroids in the CNS. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, 467, 1481–1493. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1596-x>
- HAGELBERG, S., HULT, K., & FUCHS, R. (1989). Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. *Journal of Applied Toxicology*, 9(2), 91–96. <https://doi.org/10.1002/jat.2550090204>
- HARRER, H., LAVIAD, E. L., HUMPF, H. U., & FUTERMAN, A. H. (2013). Identification of *N*-acyl-fumonisin B1 as new cytotoxic metabolites of fumonisin mycotoxins. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(3), 516–522. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200465>
- HARRER, H., HUMPF, H. U., & VOSS, K. A. (2015). In vivo formation of *N*-acyl-fumonisin B1. *Mycotoxin Research*, 31, 33–40. <https://doi.org/10.1007/s12550-014-0211-5>
- HASSAN, R., FRIEBEL, A., BRACKHAGEN, L., HOBLOSS, Z., MYLLYS, M., GONZÁLEZ, D., ALBRECHT, W., MOHAMMED, E. S. I., SEDDEK, A. L., MARCHAN, R., CADENAS, C., CRAMER, B., HUMPF, H. U., HARTL, L., SIMBRUNNER, B., REIBERGER, T., TRAUNER, M., HOEHME, S., DEGEN, G. H., HENGSTLER, J. G., & GHALLAB, A. (2022). Hypoalbuminemia affects the spatio-temporal tissue distribution of ochratoxin A in liver and kidneys: consequences for organ toxicity. *Archives of Toxicology*, 96, 2967–2981. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03361-8>
- HONG, C. Y., & CHEN, Y. C. (2007). Selective enrichment of ochratoxin A using human serum albumin bound magnetic beads as the concentrating probes for capillary electrophoresis/electrospray ionization-mass spectrometric analysis. *Journal of Chromatography A*, 1159(1–2), 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.05.026>
- IL'ICHEV, Y. V., PERRY, J. L., & SIMON, J. D. (2002a). Interaction of ochratoxin A with human serum albumin. Preferential binding of the dianion and pH effects. *Journal of Physical Chemistry B*, 106(2), 452–459. <https://doi.org/10.1021/jp012314u>
- IL'ICHEV, Y. V., PERRY, J. L., RÜKER, F., DOCKAL, M., & SIMON, J. D. (2002b). Interaction of ochratoxin A with human serum albumin. Binding sites localized by competitive interactions with the native protein and its recombinant fragments. *Chemico-Biological Interactions*, 141(3), 275–293. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(02\)00078-9](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(02)00078-9)
- JUNG, K. Y., TAKEDA, M., KIM, D. K., TOJO, A., NARIKAWA, S., YOO, B. S., HOSUYAMADA, M., CHA, S. H., SEKINE, T., & ENDOU, H. (2001). Characterization of ochratoxin A transport by human organic anion transporters. *Life Sciences*, 69(18), 2123–2135. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01296-6](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01296-6)
- KACI, H., DOMBI, Á., GÖMBÖS, P., SZABÓ, A., BAKOS, É., ÖZVEGY-LACZKA, C., & POÓR, M. (2024). Interaction of mycotoxins zearalenone, α -zearalenol, and β -zearalenol with cytochrome P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4) enzymes and organic anion transporting polypeptides (OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, and OATP2B1). *Toxicology In Vitro*, 96, 105789. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2024.105789>
- KENSLER, T. W., ROEBUCK, B. D., WOGAN, G. N., & GROOPMAN, J. D. (2011). Aflatoxin: a 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicological Sciences*, 120, S28–48. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq283>
- KONTAXI, M., ECHKARDT, U., HAGENBUCH, B., STIEGER, B., MEIER, P. J., & PETZINGER, E. (1996). Uptake of the mycotoxin ochratoxin A in liver cells occurs via the cloned organic anion transporting polypeptide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 279(3), 1507–1513. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)21312-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)21312-X)

- KŐSZEGI, T., & POÓR, M. (2016). Ochratoxin A: Molecular interactions, mechanisms of toxicity and prevention at the molecular level. *Toxins*, 8(4), 111. <https://doi.org/10.3390/toxins8040111>
- KUHN, M., HASSAN, R., GONZÁLEZ, D., MYLLYS, M., HOBLOSS, Z., DEGEN, G. H., HUMPF, H. U., HENGSTLER, J. G., CRAMER, B., & GHALLAB, A. (2024). Role of albumin in the metabolism and excretion of ochratoxin A. *Mycotoxin Research*, 40, 433–445. <https://doi.org/10.1007/s12550-024-00538-1>
- KUMAGAI, S. (1985). Ochratoxin A: plasma concentration and excretion in bile and urine in albumin-deficient rats. *Food and Chemical Toxicology*, 23(10), 941–943. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(85\)90112-7](https://doi.org/10.1016/0278-6915(85)90112-7)
- LEAL, T., ABRUNHOSA, L., DOMINGUES, L., VENÂNCIO, A., & OLIVEIRA, C. (2019). BSA-based sample clean-up columns for ochratoxin A determination in wine: Method development and validation. *Food Chemistry*, 300, 125204. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125204>
- LEMLI, B., VILMÁNYI, P., FLISZÁR-NYÚL, E., ZSIDÓ, B. Z., HETÉNYI, C., SZENTE, L., & POÓR, M. (2022). Testing serum albumins and cyclodextrins as potential binders of the mycotoxin metabolites alternariol-3-sulfate, alternariol-9-monomethylether and alternariol-9-monomethylether-3-sulfate. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14353. <https://doi.org/10.3390/ijms232214353>
- LESLIE, E. M., DEELEY, R. G., & COLE, S. P. (2005). Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 204(3), 216–237. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.10.012>
- MARTINEZ-GUERRERO, L. J., ZHANG, X., WRIGHT, S. H., & CHERRINGTON, N. J. (2024). Characterization of human organic anion transporter 4 (hOAT4) and mouse Oat5 (mOat5) as functional orthologs for renal anion uptake and efflux transport. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 391(3), 378–386. <https://doi.org/10.1124/jpet.123.001979>
- MIYAZAKI, H., SEKINE, T., & ENDOU, H. (2004). The multispecific organic anion transporter family: properties and pharmacological significance. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(12), 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.10.006>
- OSTRY, V., MALIR, F., TOMAN, J., & GROSSE, Y. (2017). Mycotoxins as human carcinogens – the IARC Monographs classification. *Mycotoxin Research*, 33, 65–73. <https://doi.org/10.1007/s12550-016-0265-7>
- PARK, J. W., SCOTT, P. M., LAU, B. P., & LEWIS, D. A. (2004). Analysis of heat-processed corn foods for fumonisins and bound fumonisins. *Food Additives & Contaminants*, 21(12), 1168–1178. <https://doi.org/10.1080/02652030400021873>
- PERRY, J. L., IL'ICHEV, Y. V., KEMPF, V. R., MCCLENDON, J., PARK, G., MANDERVILLE, R. A., RÜKER, F., DOCKAL, M., & SIMON, J. D. (2003). Binding of ochratoxin A derivatives to human serum albumin. *Journal of Physical Chemistry B*, 107(27), 6644–6647. <https://doi.org/10.1021/jp034284w>
- PERRY, J. L., GOLDSMITH, M. R., PETERSON, M. A., BERATAN, D. N., WOZNIAK, G., RÜKER, F., & SIMON, J. D. (2004). Structure of the ochratoxin A binding site within human serum albumin. *Journal of Physical Chemistry B*, 108(43), 16960–16964. <https://doi.org/10.1021/jp0480652>
- PFEIFFER, E., SCHEBB, N. H., PODLECH, J., & METZLER, M. (2007). Novel oxidative in vitro metabolites of the mycotoxins alternariol and alternariol methyl ether. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(3), 307–316. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600237>
- PFEIFFER, E., HILDEBRAND, A., DAMM, G., RAPP, A., CRAMER, B., HUMPF, H. U., & METZLER, M. (2009). Aromatic hydroxylation is a major metabolic pathway of the mycotoxin zearalenone in vitro. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53(9), 1123–1133. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800584>
- POÓR, M., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., BENCsik, T., PETRIK, J., VLADIMIR-KNEŽEVIĆ, S., & KŐSZEGI, T. (2012). Flavonoid aglycones can compete with ochratoxin A for human serum albumin: a new possible mode of action. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51(3), 279–283. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.05.019>
- POÓR, M., LI, Y., MATISZ, G., KISS, L., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., & KŐSZEGI, T. (2014). Quantitation of species differences in albumin–ligand interactions for bovine, human and rat serum albumins using fluorescence spectroscopy: A test case with some Sudlow's site I ligands. *Journal of Luminescence*, 145, 767–773. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2013.08.059>
- POÓR, M., LEMLI, B., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., SALI, N., KŐSZEGI, T., & KUNSÁGI-MÁTÉ, S. (2015). Interaction of citrinin with human serum albumin. *Toxins*, 7(12), 5155–5166. <https://doi.org/10.3390/toxins7124871>
- POÓR, M., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., GÖDÉR, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., KŐSZEGI, T., LEMLI, B. (2017a). Investigation of non-covalent interactions of aflatoxins (B1, B2, G1, G2, and M1) with serum albumin. *Toxins*, 9(11), 339. <https://doi.org/10.3390/toxins9110339>
- POÓR, M., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., GERNER, Z., & LEMLI, B. (2017b). Interaction of mycotoxin zearalenone with human serum albumin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 170, 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.03.016>

- POÓR, M., LEMLI, B., VILMÁNYI, P., DOMBI, Á., NAGYMIHÁLY, Z., BOTH, E. B., LAMBERT, N., CZÖMPÖLY, T., & SZENTE, L. (2023). Probing serum albumins and cyclodextrins as binders of the mycotoxin metabolites alternariol-3-glucoside, alternariol-9-monomethylether-3-glucoside, and zearalenone-14-glucuronide. *Metabolites*, 13(3), 446. <https://doi.org/10.3390/metabo13030446>
- POÓR, M., DOMBI, Á., FLISZÁR-NYÚL, E., PEDRONI, L., & DELLAFIORA, L. (2024). Effects of chrysin and chrysin-7-sulfate on ochratoxin A-albumin interactions and on the plasma and kidney levels of the mycotoxin in rats. *ACS Omega*, 9(15), 17655–17666. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c01738>
- POÓR, M., GÖMBÖS, P., SZABÓ, A., ZSIDÓ, B. Z., HETÉNYI, C., HUBER, T., LUKÁCS, A., & KUNSÁGI-MÁTÉ, S. (2025). Interaction of mycotoxins with α_1 -acid glycoprotein (AGP) and bovine milk proteins: Zearalenone, zearalenols, and sterigmatocystin form highly stable complexes with AGP. *Toxins*, 17(4), 151. <https://doi.org/10.3390/toxins17040151>
- PUNTSCHER, H., AICHINGER, G., GRABHER, S., ATTAKPAH, E., KRÜGER, F., TILLMANN, K., MOTSCHNIG, T., HOHENBICHLER, J., BRAUN, D., PLASENZOTTI, R., PAHLKE, G., HÖGER, H., MARKO, D., & WARTH, B. (2019). Bioavailability, metabolism, and excretion of a complex *Alternaria* culture extract versus altertoxin II: A comparative study in rats. *Archives of Toxicology*, 93, 3153–3167. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02575-7>
- QI, X., WAGENAAR, E., XU, W., HUANG, K., & SCHINKEL, A. H. (2017). Ochratoxin A transport by the human breast cancer resistance protein (BCRP), multidrug resistance protein 2 (MRP2), and organic anion-transporting polypeptides 1A2, 1B1 and 2B1. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 329, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.022>
- QURESHI, M. A., & JAVED, S. (2021). Aflatoxin B1 induced structural and conformational changes in bovine serum albumin: A multispectroscopic and circular dichroism-based study. *ACS Omega*, 6(28), 18054–18064. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01799>
- RAI, A., DAS, M., & TRIPATHI, A. (2020). Occurrence and toxicity of a fusarium mycotoxin, zearalenone. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(16), 2710–2729. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1655388>
- ROGOWSKA, A., POMASTOWSKI, P., SAGANDYKOVA, G., & BUSZEWSKI, B. (2019). Zearalenone and its metabolites: effect on human health, metabolism and neutralisation methods. *Toxicon*, 162, 46–56. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.03.004>
- RUSHING, B. R., & SELIM, M. I. (2019). Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food and Chemical Toxicology*, 124, 81–100. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.11.047>
- SARKADI, B., HOMOLYA, L., SZAKÁCS, G., & VÁRADI, A. (2006). Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoinmunity defense system. *Physiological Reviews*, 86(4), 1179–1236. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2005>
- SCHRECK, I., DEIGENDESCH, U., BURKHARDT, B., MARKO, D., & WEISS, C. (2012). The *Alternaria* mycotoxins alternariol and alternariol methyl ether induce cytochrome P450 1A1 and apoptosis in murine hepatoma cells dependent on the aryl hydrocarbon receptor. *Archives of Toxicology*, 86, 625–632. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0781-3>
- SCHRICKX, J., LEKTARAU, Y., & FINK-GREMMEIS, J. (2006). Ochratoxin A secretion by ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells. *Archives of Toxicology*, 80, 243–249. <https://doi.org/10.1007/s00204-005-0041-5>
- SCHUCHARDT, S., ZIEMANN, C., & HANSEN, T. (2014). Combined toxicokinetic and in vivo genotoxicity study on *Alternaria* toxins. *EFSA Supporting Publications*, 11(11), 679E. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2014.EN-679>
- SHITARA, Y., MAEDA, K., IKEJIRI, K., YOSHIDA, K., HORIE, T., & SUGIYAMA, Y. (2013). Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: Their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 34(1), 45–78. <https://doi.org/10.1002/bdd.1823>
- SMITH, S. A., & WATERS, N. J. (2018). Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drugs binding to alpha-1-acid glycoprotein. *Pharmaceutical Research*, 36, 30. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2551-x>
- STUDER-ROHR, I., SCHLATTER, J., & DIETRICH, D. R. (2000). Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans. *Archives of Toxicology*, 74, 499–510. <https://doi.org/10.1007/s002040000157>
- SUECK, F., POÓR, M., FAISAL, Z., GERTZEN, C. G. W., CRAMER, B., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., GOHLKE, H., & HUMPF, H. U. (2018). Interaction of ochratoxin A and its thermal degradation product 2'R-ochratoxin A with human serum albumin. *Toxins*, 10(7), 256. <https://doi.org/10.3390/toxins10070256>

- SUECK, F., CRAMER, B., CZESCHINSKI, P., & HUMPF, H. U. (2019). Human study on the kinetics of 2'R-ochratoxin A in the blood of coffee drinkers. *Molecular Nutrition & Food Research*, 63(4), e1801026. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801026>
- SZAKÁCS, G., VÁRADI, A., OZVEGY-LACZKA, C., & SARKADI, B. (2008). The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discovery Today*, 13(9–10), 379–393. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.010>
- SZILAGYI, J. T., GORCZYCA, L., BRINKER, A., BUCKLEY, B., LASKIN, J. D., & ALEKSUNES, L. M. (2019). Placental BCRP/ABCG2 transporter prevents fetal exposure to the estrogenic mycotoxin zearalenone. *Toxicological Sciences*, 168(2), 394–404. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy303>
- TAN, H., CHEN, L., MA, L., LIU, S., ZHOU, H., ZHANG, Y., GUO, T., LIU, W., DAI, H., & YU, Y. (2019). Fluorescence spectroscopic investigation of competitive interactions between quercetin and aflatoxin B₁ for binding to human serum albumin. *Toxins*, 11(4), 214. <https://doi.org/10.3390/toxins11040214>
- TELBISZ, Á., KACI, H., BAKOS, É., NAGYMIHÁLY, Z., BOTH, E. B., LAMBERT, N., ÖZVEGY-LACZKA, C., & POÓR, M. (2025). In vitro evaluation of the potential interactions of zearalenone-14-sulfate and zearalenone-14-glucuronide with human cytochrome P450 enzymes, organic anion transporting polypeptides, and ATP-binding cassette multidrug transporters. *ACS Omega*, 10(29), 32466–32475. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c05217>
- TSUDA, M., SEKINE, T., TAKEDA, M., CHA, S. H., KANAI, Y., KIMURA, M., & ENDOU, H. (1999). Transport of ochratoxin A by renal multispecific organic anion transporter 1. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289(3), 1301–1305. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(24\)38273-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(24)38273-4)
- VIDEMANN, B., MAZALLON, M., PROUILLAC, C., DELAFORGE, M., & LECOEUR, S. (2009). ABCC1, ABCC2 and ABCC3 are implicated in the transepithelial transport of the myco-estrogen zearalenone and its major metabolites. *Toxicology Letters*, 190(2), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.07.021>
- WANG, J., GAN, C., QI, X., LEBRE, M. C., & SCHINKEL, A. H. (2020). Human organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B3 and mouse OATP1A/1B affect liver accumulation of Ochratoxin A in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 401, 115072. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115072>
- XIAO, H., MADHYASTHA, S., MARQUARDT, R. R., LI, S., VODELA, J. K., FROHLICH, A. A., & KEMPPAINEN, B. W. (1996). Toxicity of ochratoxin A, its opened lactone form and several of its analogs: structure-activity relationships. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 137(2), 182–192. <https://doi.org/10.1006/taap.1996.0071>
- XIAO, J., WANG, Q., BIRCSAK, K. M., WEN, X., & ALEKSUNES, L. M. (2015). In vitro screening of environmental chemicals identifies zearalenone as a novel substrate of the placental BCRP/ABCG2 transporter. *Toxicology Research*, 4(3), 695–706. <https://doi.org/10.1039/C4TX00147H>
- YAMASAKI, K., CHUANG, V. T., MARUYAMA, T., & OTAGIRI, M. (2013). Albumin-drug interaction and its clinical implication. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830(12), 5435–5443. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.05.005>
- YE, J., BAO, H., ZHENG, M., LIU, H., CHEN, J., WANG, S., MA, H., & ZHANG, Y. (2023). Development of a novel magnetic-bead-based automated strategy for efficient and low-cost sample preparation for ochratoxin A detection using mycotoxin-albumin interaction. *Toxins*, 15(4), 270. <https://doi.org/10.3390/toxins15040270>
- ZSILA, F. (2013). Subdomain IB is the third major drug binding region of human serum albumin: toward the three-sites model. *Molecular Pharmaceutics*, 10(5), 1668–1682. <https://doi.org/10.1021/mp400027q>

Toxicokinetic aspects of mycotoxin-protein interactions

Miklós Poór   *1,2

¹ University of Pécs, Medical School, Department of Laboratory Medicine, Pécs, Hungary

² University of Pécs, János Szentágotthai Research Centre, Molecular Medicine Research Group, Pécs, Hungary

Summary

Mycotoxins interact with several proteins in the body of both humans and animals. In addition to toxicodynamic aspects, some toxicokinetic interactions have also significant importance. Certain mycotoxins and mycotoxin metabolites form highly stable complexes with serum albumin. Besides the toxicokinetic perspective, albumin can be considered as a relatively cheap and widely available affinity protein. Furthermore, significant species-dependent variations have been observed in the albumin binding of ochratoxin A and some zearalenone metabolites, where more than tenfold differences can be observed in the binding constants of mycotoxin–albumin complexes. The biotransformation of mycotoxins can produce metabolites with lower or even higher toxicity compared to the parent compound, and some transporters play important roles in the cellular uptake or export of mycotoxins and/or their metabolites. Nevertheless, mycotoxins are sometimes only inhibitors and not substrates of certain enzymes/transporters. In this chapter, I briefly summarize the most important interactions of mycotoxins with serum albumins, biotransformation enzymes, and drug transporters, including the known or assumed relevance of these interactions.

Keywords: mycotoxin, serum albumin, biotransformation enzymes, drug transporters, toxicokinetics

Alacsony dózisú fumonizin B1 mikotoxin máj- és vesekárosító hatása modell- és háziállatokban (szövettan, lipidek összetételében bekövetkező változások, peroxidatív károsodások)

Szabó András ^{1,2}, Omeralfaroug Ali ¹

¹ Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Élettani és Takamányozástani Intézet, Élettani és
Állategészségügyi Tanszék, Kaposvár
HUN-REN-MATE

² Mikotoxinok az Élelmiszerláncban Kutatócsoport, Kaposvár–Gödöllő

Összefoglalás

*Tanulmányunkban a fumonizin B1 és fumonizin B sorozatú mikotoxinokkal az elmúlt 12 évben végzett kísér-
letes eredményeket foglaljuk össze. A legtöbb házi- vagy modellállat-kísérletben eltérő érzékenységgel a máj
és a vese lipidprofil-változásait elemeztük; a kísérleteket patkányokon, nyulakon és sertéseken végeztük, az
alkalmazott metodika pedig nagy felbontású lipidomika, részletes szövettani elemzés, vérbiokémiai analízis,
lipidperoxidációs és antioxidáns paraméterek meghatározása, illetve speciális esetekben áramlási citometria
és PET-MR képalkotás volt. A tanulmányban eredményeinket fajonként, szervenként ismertettük, az azokat
felölelő közlemények pontos megadásával. Az eredményeink összefoglaló értelmezésén túl azokra alapozva új
kutatási irányokat igyekeztünk definiálni, illetve felhívtuk a figyelmet a munkánk során kialakult nyitott kér-
désekre is.*

Kulcsszavak: patkány, házinyúl, sertés, fumonizin, toxikológia, lipidek, zsírsavak

Rövidítések jegyzéke

AA: arachidonsav
CE: koleszterinészter
Cer: ceramid
CL: kardiolipin
ELEM: equine leukoencephalomalacia
FB: fumonizin B
FFA: nem észterezett zsírsav
PA: foszfatidsav
PC: foszfatidilkolin
PE: foszfatidiletanolamin
PG: foszfatidilglicerol
PI: foszfatidilinozitol
PPE: porcine pulmonary edema
PS: foszfatidilszerin
SM: szfingomielin

1. A FB1 előfordulása és hatása az állati szervezetre

A fumonizinek a mikotoxinok egy olyan csoportját képviselik, amelyek nem fluoreszkálnak, és elsősorban specifikus penészgombák, főként *Fusarium* fajok, *F. verticillioides* és *Fusarium proliferatum* által szintetizálódnak (RHEEDER ÉS MTSAL, 2002). A nem *Fusarium* fajok (az *Alternaria*, *Aspergillus* és *Tolypocladium* nemzetségbe tartozó gombafajok) hozzájárulása a globális fumonizintermeléshez alacsony és leggyakrabban specifikus izomerek termelésével jellemezhető (FRISVAD ÉS MTSAL, 2007; MIROCHA ÉS MTSAL, 1996; MOGENSEN ÉS MTSAL, 2011; MOGENSEN ÉS MTSAL, 2010; PALENCIA ÉS MTSAL, 2014). Napjainkig körülbelül 100 különböző fumonizintípusú molekulát jellemeztek, amelyeket az A, B, C, D, P, Py és La csoportokba soroltak (ANGELI és mtsai., 2022; GAO ÉS MTSAL, 2023; RENAUD ÉS MTSAL, 2015). Globális szinten a fumonizinek a leggyakoribb mikotoxinok közé tartoznak, előfordulásuk a gabonafélékben 26–87% közötti és emelkedő tendenciát mutat (www.dsm.com).

Az élelmiszerekben és a takarmányokban leggyakrabban előforduló fumonizinanalógok a fumonizin B1 (FB1), FB2, FB3 és a FB4. Előfordulásuk és takarmánybeli koncentrációjuk összefügg az azokat termelő gombák jelenlétének mértékével, azok optimális vagy szuboptimális termelési körülményeivel és a penészgomba fajjal is. A fumonizinek általában széles körben elterjedtek a gabonafélékben és azok termékeiben, elsősorban a kukoricában, ami alátámasztja, hogy a fumonizinek termelődése a betakarítás előtt és után egyaránt előfordulhat. Fumonizineket alacsony koncentrációban további mezőgazdasági termékekben is kimutatták (pl. gyümölcsben: KARBANCIOGLU-GÜLER ÉS HEPERKAN, 2009; zöldségben: WONG ÉS JEFFRIES, 2006), így világszerte komoly aggodalom alakult ki a fumonizinek magas előfordulási gyakoriságára és (nyilvánvaló és potenciális) toxikus hatására irányulóan, mely egyaránt érinti a növényeket, az állatokat és az embereket (RHEEDER ÉS MTSAL, 2002).

A számos azonosított fumonizintípus közül az egyes molekulák toxicitásának mértéke eltérő, esetenként kevésbé vagy egyáltalán nem ismert (pl. FB3, FB4). A fumonizin B1 (FB1) valójában a fumonizinek legtoxikusabb ismert formája és számos káros hatása van a gerincesekre (VOSS ÉS MTSAL, 2001). YU ÉS MTSAL. (2020) a következőképpen rangsorolta az FB-k toxicitását az emberi gyomor hámsejtjeinek károsodását tekintve: FB1 > FB2 > FB3. A fumonizinek toxicitásának sajátosságát „fumonizin-paradoxonnak” nevezzük, amely kifejezés a toxinok kifejezetten alacsony biológiai hozzáférhetőségét (3-5%) és ennek ellenére erős toxikus hatását övező rejtélyt írja le (SHIER, 2000). A fumonizinek toxicitása különböző szerveket, szervrendszereket érint, mint például máj, vese, idegrendszer, emésztőrendszer és légzőrendszer, az állatfajok és szervek között eltérő érzékenységgel és toxicitással, a fajoktól és a fumonizin metabolizmusától (biotranszformáció, elimináció és mikrobiális transzformáció) függően. A fumonizineket összefüggésbe hozták bizonyos „indikátor jellegű” megbetegedésekkel, például a sertések tüdőödémájával (PPE; HASCHEK ÉS MTSAL, 2001), a lovak leukoencephalomaláciájával (ELEM); a májrákot okozó hatással egerekben (CAO ÉS MTSAL, 2022), a vesekárosító hatást tekintve pedig patkányokban (FAO/WHO ÉLELMISZER-ADALÉKANYAGOKKAL FOGLALKOZÓ KÖZÖS SZAKÉRTŐI BIZOTTSÁG, 2002) mutatták ki. Emberekben a fumonizin fogyasztása olyan betegségekkel hozható összefüggésbe, mint a nyelőcsőrák és a neurális rendellenességek (MARASAS ÉS MTSAL, 2004). Az emlősökhöz képest a madárfajok ellenállóbbak a fumonizin toxicitásával szemben (a reakciók változatossága a madárfaj, a genetikai háttér, az ivar és az életkor függvénye), azonban kimutatták, hogy a viszonylag magasabb szintű expozíció hátráltatja a növekedést, metabolikus változásokat okoz például a csontokban és a bélfalban, továbbá hepatotoxikus hatással rendelkezik (GALLI ÉS MTSAL, 2020; SOUSA ÉS MTSAL, 2020; TARDIEU ÉS MTSAL, 2007; TOMASZEWSKA ÉS MTSAL, 2021).

1.1. A FB1 molekuláris szintű hatásmechanizmusa emlősökben

A fumonizinek által okozott toxicitás jellegzetes formája a sejtmembránok működésének, egyensúlyának zavara, vagy erős módosítása, amely különböző állatfajok esetében eltérő mértékű lehet. Az összetételében mutatkozó változások komplex folyamatok következményei, elsődleges okuk a fumonizinek gátló jellegű beavatkozása a szfingolipid-anyagcserébe, ami szubsztrátkompetícióhoz vezet a szfingolipidek szintézisében (szfingolipidek vs. fumonizinek) kulcsszerepet játszó enzimsalád, a ceramid-szintázok (CerS 1-6) esetében. Ez a mechanizmus a szfinganin (Sa) és kisebb mértékben a felszabadult szfingozin (So) arányos koncentráció-emelkedéséhez vezet a sejtekben (RILEY ÉS MERRILL, 2019), amit ezen citotoxikus molekulák transzformációja is követ (Sa-1-P és So-1-P). A fumonizinek által kiváltott szfingolipid-anyagcsere zavara döntő jelentőségű, mivel az a membránlipidek összetételének megváltozásához, és következésképpen a sejtmembránok károsodásához vezet (BURGER ÉS MTSAL, 2018), ami messzemenő következményekkel járhat, és valószínűleg a sejtciklust, annak szabályozását is érinti; ezáltal a fumonizinek direkt módon járulnak hozzá az apoptózis kialakulásához.

1.2. A membránkárosodás biológiai háttere

Számos mechanizmust azonosítottak, amelyek hozzájárulnak a fumonizinek biológiai membránokra irányuló toxicitásához. Ezek közül kiemelten fontos a szfingolipid-anyagcsere specifikus gátlása, az oxidatív stressz, az enzimaktivitás-változások, a génexpresszió módosítása, a dezoxiribonukleinsav (DNS) integritásának megbomlása, az ER funkciójának negatív befolyásolása (stressz), a tumornekrózis-faktor jelátviteli útjának aktiválása, a sejt alakjának és felszínének megváltozása, illetve a citoszkeleton módosulása (ALI ÉS SZABÓ, 2024). Fontos megjegyezni, hogy ezen események nem mindegyike járul hozzá elsődelegesen a membránlipidek modulációjához. Nem ismert továbbá részleteiben az sem, hogy ezek az események egymástól függetlenül zajlanak-e, vagy a szfingolipid-anyagcsere zavarának következményei, ami aláhúzza a fumonizinek toxicitásának komplexitását és a multidiszciplináris megközelítés fontosságát e toxinok hatásainak tanulmányozásában.

A fentiek ismeretében szisztematikusan felépített állatkísérleteket végeztünk a fumonizinek toxicitásának részletes megismerése érdekében.

2. Patkánymodellen végzett kísérletek főbb eredményei

A patkánymodellen végzett munka egyfajta iteráció volt. Első szinten arra kerestünk választ, hogy milyen toxinkoncentráció mellett detektálható máj- és vesekárosodás. Ezt követően a lehető legalacsonyabb koncentráció és lehetőleg minél rövidebb expozíció mellett a szervi károsodások mértékét vizsgáltuk egyre érzékenyebb módszerekkel.

Első kísérletünkben hím Wistar patkányoknak 5 és 10 napon keresztül intraperitoneálisan adagoltunk tiszta fumonizin B1-et (FB1; 0, 20, 50 és 100 mg/kg takarmánydózis-egyenértékben). A szervi integritáson túl metabolikus reakciókat elemeztünk, illetve a máj és vese esetében vizsgáltuk a dózis- és időfüggő FB1-hatást a membránlipidek (foszfatidilkolin (PC), foszfatidil-inozitol (PI) és foszfatidil-etanolamin (PE) esetében.

A kísérletünkben mért szomatikus adatokat az 1. táblázat mutatja.

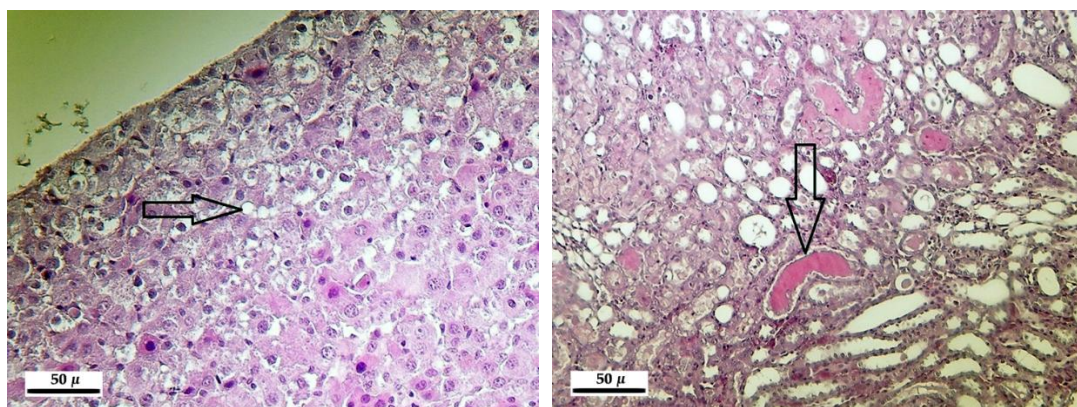
1. táblázat. Patkányok intraperitoneális FB1-kezelésekor rögzített szomatikus adatok

paraméter	kezelés (nap)	kontroll	20 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
kezdeti testsúly (g)	5	326,7 ± 15,2	323,6 ± 10,7	324,0 ± 9,60	331,1 ± 9,93
	10	325,5 ± 13,9	329,4 ± 6,9	336,9 ± 15,6	329,8 ± 20,6
végső testsúly (g)	5	346,7 ± 14,6 ^b	316,9 ± 17,5 ^a	315,5 ± 17,2 ^a	308,1 ± 15,1 ^a
	10	368,0 ± 11,6 ^b	321,8 ± 28,5 ^{ab}	283,4 ± 36,1 ^a	270,7 ± 47,9 ^a
súlygyarapodás (g)	5	19,9 ± 2,29 ^c	-6,73 ± 7,97 ^b	-8,55 ± 7,95 ^b	-23 ± 10,7 ^a
	10	42,5 ± 13,4 ^c	-7,58 ± 30,0 ^b	-53,5 ± 29,0 ^{ab}	-59,1 ± 34,1 ^a
máj súlya (g)	5	14,1 ± 1,18 ^b	10,1 ± 1,37 ^a	10,1 ± 0,87 ^a	8,97 ± 0,41 ^a
	10	15,2 ± 1,14 ^b	9,12 ± 2,55 ^a	7,83 ± 1,66 ^a	7,45 ± 1,41 ^a
relatív májsúly (%)*	5	4,07 ± 0,28 ^b	3,15 ± 0,29 ^a	3,22 ± 0,21 ^a	2,92 ± 0,08 ^a
	10	4,12 ± 0,22 ^b	2,92 ± 0,52 ^a	2,73 ± 0,32 ^a	2,80 ± 0,19 ^a
vese súlya (g)	5	2,33 ± 0,19	2,07 ± 0,12	2,27 ± 0,27	2,07 ± 0,16
	10	2,47 ± 0,21 ^{ab}	2,42 ± 0,22 ^{ab}	2,30 ± 0,22 ^a	2,77 ± 0,39 ^b
relatív vesesúly (%)*	5	0,68 ± 0,04	0,63 ± 0,05	0,72 ± 0,10	0,67 ± 0,08
	10	0,67 ± 0,05 ^a	0,78 ± 0,15 ^a	0,83 ± 0,10 ^{ab}	1,05 ± 1,21 ^b

* A máj, illetve a vese súlya a testsúly %-ában.

Eredményeink szerint a hímivarú állatok esetében már öt nap és 20 mg/kg takarmánydózis-ekvivalens is szignifikáns mértékben csökkent a növekedést, a máj és a vese abszolút, illetve a máj testsúlyszázalékában kifejezett relatív súlyát is. A 20 mg/kg dózis feletti szintek és az öt napnál hosszabb expozíció az ismertetett változásokat tovább súlyosbítja.

A máj esetében a szövettani elemzés két jellegzetes elváltozást, vakuoláris sejtdegenerációt és az apoptózis eredményeképp kialakuló *Councilman*-testek megjelenését mutatta (1. ábra).



1. ábra. Vakuoláris degeneráció és *Councilman*-testek megjelenése 100 mg/kg takarmány FB1 ekvivalenssel i.p. kezelt patkány májában, 10 nap után (hematoxinilín – eozin, 400x)

A szervek membránlipidjeiben bekövetkező változásokat a 2. táblázatban mutatjuk be – eredményeink szerint a vese érzékenysége fokozott, a májhoz viszonyítva.

2. táblázat. Patkányok vese- és májszöveti membránlipid-frakcióinak FB1 hatására kialakuló lineáris dóziszválasza, a lineáris modellek paraméterei

Vese		5 nap		10 nap			
PC							
zsírsav	meredekség	konstans	R ²	zsírsav	meredekség	konstans	R ²
C16:0	30,3	1,78	0,635	C16:0	0,156	0,108	0,639
				C18:1			
C20:4 n6	-2,74	21,6	0,639	n9	1,359	2,565	0,721
				C20:1			
C22:6 n3	-0,198	1,24	0,672	n9	0,082	0,027	0,733
				C20:3			
PUFA	-3,63	31,1	0,639	n6	-0,238	1,193	0,628
Σ n3	-3,38	29,2	0,633	MUFA	1,413	3,02	0,719
Σ n6	-0,236	1,69	0,689				
UI	-13,8	116,8	0,641				
ACL	-0,106	17,9	0,656				
Vese		5 nap		10 nap			
PI							
zsírsav	meredekség	konstans	R ²	zsírsav	meredekség	konstans	R ²
				C20:3			
C18:0	1,728	43,7	0,645	n6	-0,175	0,715	0,616
PUFA	-3,6	21,3	0,725				
Máj PE		5 nap		10 nap			
zsírsav	meredekség	konstans	R ²	zsírsav	meredekség	konstans	R ²
Σ n3	2,23	6,66	0,617				

Eredményeink szerint a legnagyobb érzékenységet a vese, abban pedig a foszfatidilkolin (PC) frakció mutatta. Jellegzetes változás volt a PUFA (többszörösen telítetlen zsírsavak) aránycsökkenése, mely magába foglalta mind az n3, mind pedig az n6 zsírsavcsaládokat és jellemzően azok leghosszabb és fokozottabban telítetlen képviselőit, az arachidonsavat és a dokozahexaénsavat (C20:4 n6 és C22:6 n3). Ezen hosszúláncú zsírsavak aránycsökkenése az átlagos zsírsavszénlánc-hosszt és a teljes telítetlenség mértékét csökkentette, utóbbi az FB1 okozta oxidatív stresszre utal. Az 5 és 10 napos kezelések összevetése azt mutatja, hogy az akut fázis lezajlását követően egyfajta fokozott stabilitás jellemzi a patkányvese membránlipidjeit, bizonyos adaptációra utalva (SZABÓ ÉS MTSAL, 2019) már 10 nap alatt is.

Az oxidatív stressz kialakulását nemcsak indirekt, hanem direkt módon is elemeztük (3. táblázat), és egyértelműen kialakuló antioxidáns adaptációt (GSH) és ezzel párhuzamosan fokozódó lipidperoxidációt igazoltunk a vesében, ötnapos kezelés esetében, a toxindózistól függően. Ezzel szemben a 10 napos kezelés bizonyos enyhe antiperoxidatív/antioxidáns adaptációt mutatott, a nefrotikus lipidperoxidáció mértéke nem változott érdemben, a megemelkedő toxinszint ellenére sem.

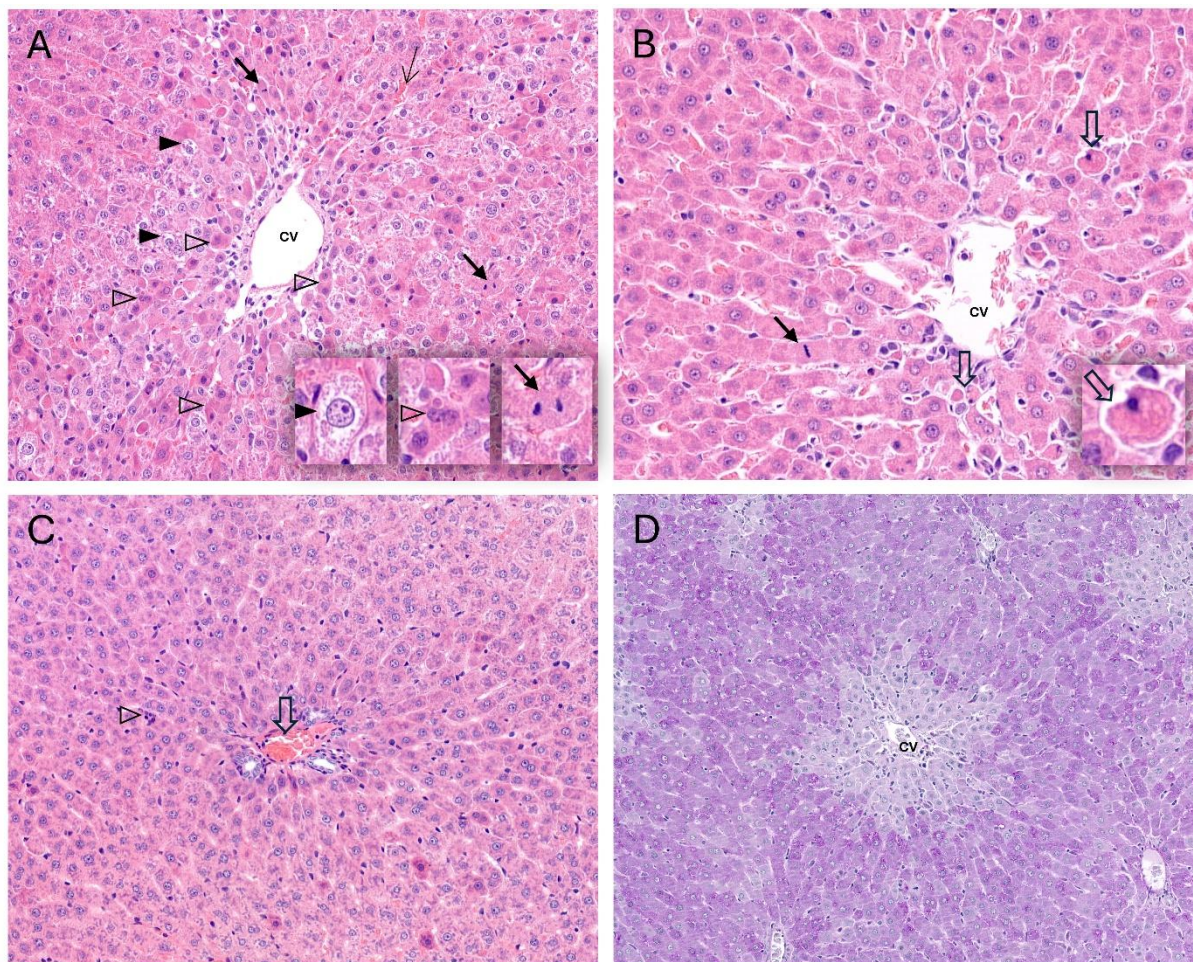
A májban dóziszfüggően fokozódó és azt követően stagnáló lipidperoxidációt igazoltunk, az antioxidáns-kapacitás érdemi változása nélkül, az 5 és a 10 napig tartó kezelésekben egyaránt (3. táblázat).

3. táblázat. A vese- és májbeli antioxidáns és lipidperoxidációs tulajdonságok FB1-dózistól függő változása patkányokban

FB1 (ppm)	10				20				50				100			
Vese	5 nap															
GSH (micromol/g prot.)	2,65	±	0,44	a	4,26	±	1,09	ab	6,65	±	0,79	ab	5,24	±	1,00	b
GSHPx (IU/g prot.)	2,47	±	0,38	ab	1,99	±	0,86	a	3,13	±	0,40	b	2,50	±	0,33	ab
MDA (nmol/g)	52,17	±	8,02	ab	57,67	±	5,09	b	44,31	±	2,89	a	63,43	±	10,07	b
	10 nap															
GSH (micromol/g prot.)	3,19	±	0,47	a	4,68	±	0,21	b	4,86	±	0,46	b	5,30	±	0,61	b
GSHPx (IU/g prot.)	2,11	±	0,10	a	2,89	±	0,35	b	2,82	±	0,18	b	2,97	±	0,51	b
MDA (nmol/g)	66,50	±	11,28	b	55,00	±	8,27	ab	41,91	±	6,24	a	54,82	±	9,75	ab
Máj	5 nap															
GSH (micromol/g prot.)	2,72	±	0,76		3,01	±	0,41		3,06	±	0,71		2,95	±	1,15	
GSHPx (IU/g prot.)	1,39	±	0,31	ab	1,11	±	0,10	a	1,82	±	0,42	b	1,60	±	0,36	ab
MDA (nmol/g)	55,60	±	3,19	a	69,87	±	4,09	b	64,88	±	7,57	ab	68,87	±	8,52	b
	10 nap															
GSH (micromol/g prot.)	3,20	±	0,27		4,12	±	1,19		3,52	±	1,00		3,98	±	1,14	
GSHPx (IU/g prot.)	1,42	±	0,20		2,01	±	1,02		1,05	±	0,53		1,61	±	1,06	
MDA (nmol/g)	47,26	±	14,19	a	74,65	±	12,42	b	61,45	±	13,15	ab	63,64	±	3,94	ab

Összegzésként megállapítható, hogy a patkányok veséje alacsony dózisu és viszonylag rövid ideig tartó FB1-expozíció hatására érzékenyen reagál a membrán lipidösszetételének változásaival. A patkányok veséjének kéregállományában a legérzékenyebb lipidfrakció a PC volt, melyben már 10 ppm FB1 (és a magasabb dózisokkal pedig dóziszfüggő módon) megzavarta az n3 és az n6 zsírsavak, és így a PUFA-egyensúlyt, ami részben a PI-frakció esetében is igazolódott. A patkány-máj kevésbé volt érzékeny az FB1-re, a PE-frakció pedig csak minimális reaktivitást mutatott.

Fenti eredményeink alapján csökkentett dózison alapuló kísérletet terveztünk, melyben már nem vékonyréteg- és gázkromatográfiás, hanem lipidomikai közelítést alkalmaztunk. A toxinkezelés hatására kialakuló szövettani (2. ábra) és klinikai kémiai változásokat referenciaként detektáltuk, a korábbiakhoz képest ebben a vizsgálati szegmensben csak az új eredményeket mutatjuk be. Mivel a lipidomikai adatokhoz, azok teljes újszerűsége miatt kevés referencia található, azokat elsősorban korrelatív módon értelmeztük: azt vizsgáltuk, melyik szövettani elváltozás melyik lipidindikátorhoz köthető. Az alkalmazott toxindózis 1,6 mg/kg takarmánydózis ekvivalens volt (1X), illetve annak 5X és 10X többszöröse, összesen öt napig, intraperitoneálisan adagolva.

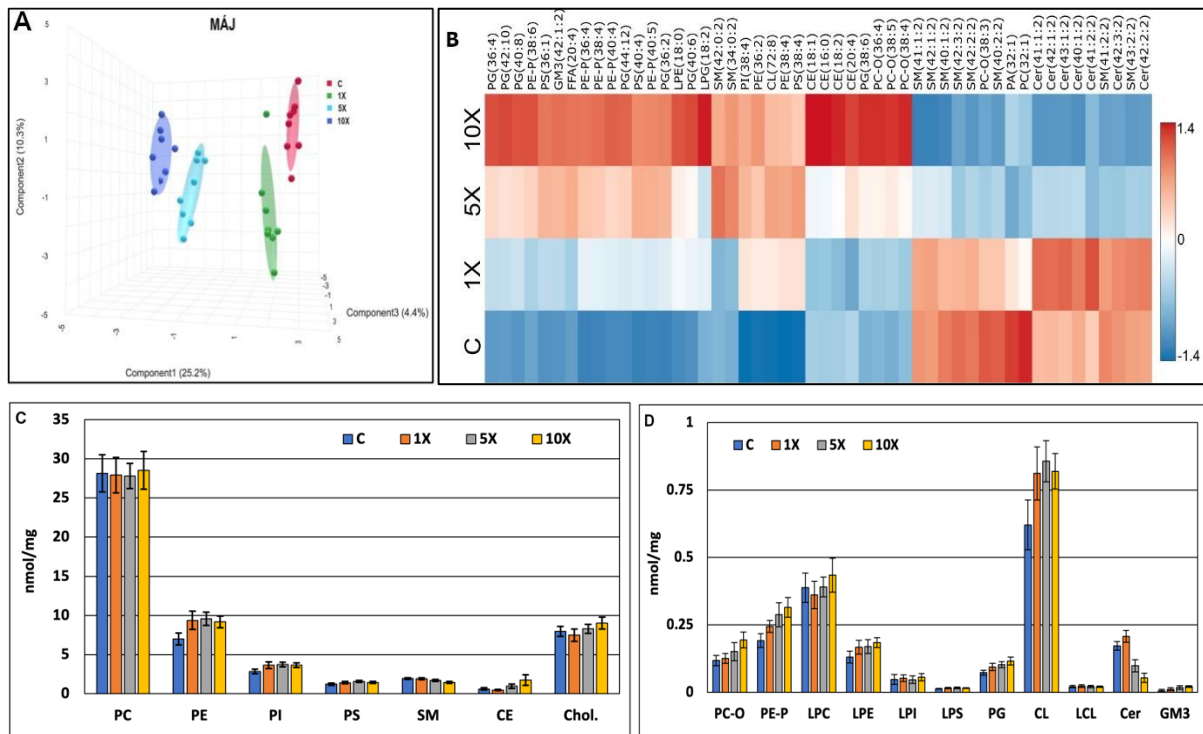


2. ábra. Öt egymást követő nap után, 10X FB1 dózis (16 mg/kg) hatására kialakult szövettani változások patkánymájban

(A) Hepatociták hidropikus elváltozása (fekete nyíl és insert) pericentralis mitotikus jelekkel (nyíl és insert) és parenchyma összeomlással, atrofikus hepatocitákkal (üres nyílhegy és insert) (63X, HE festés). (B) Apoptózis (Councilman-testek, üres nyíl, insert) és mitotikus jelek (nyíl) jelenléte pericentralis (CV: központi véna) dominanciával (63X, HE festés). (C) Minimális portális változások, elsősorban pangás (üres nyíl) és eseti limfocita infiltrátumok a periportális régióban (üres nyílhegy) (63X, HE festés). (D) A PAS festés intenzitásának (pozitivitásának) csökkenése a pericentralis régióban (63X, PAS festés).

2.1. Lipidomikai elemzés – máj

Lipidomikai eredményeink szerint nemcsak a 10X, hanem már az 5X és 1X kezelés is jelentősebb mértékben torzította a májlipidom szinte egészét. A 3. ábracsoport a lipidomikai adatok összességének bevonására alapozott csoportelkülönítést, illetve a jelentősebb (major) és kevésbé jelentősebb (minor) nagyságrendben megjelenő lipidfrakciók koncentrációváltozásait mutatja.

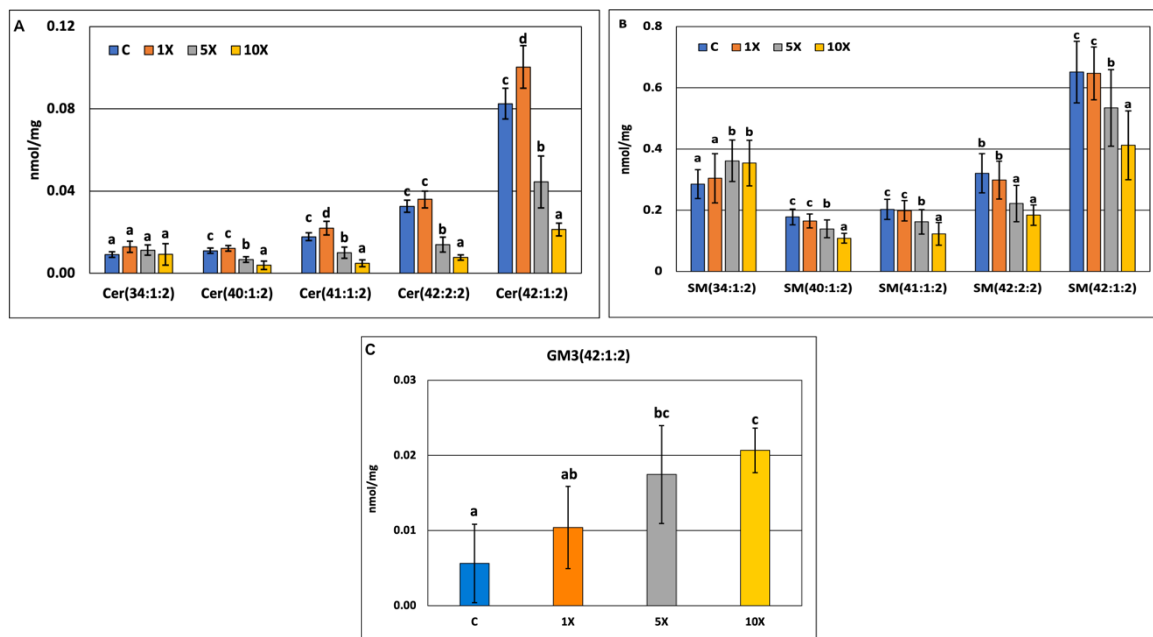


3. ábra. Az i.p. FB1-kezelésre adott lipidomikai válasz áttekintése

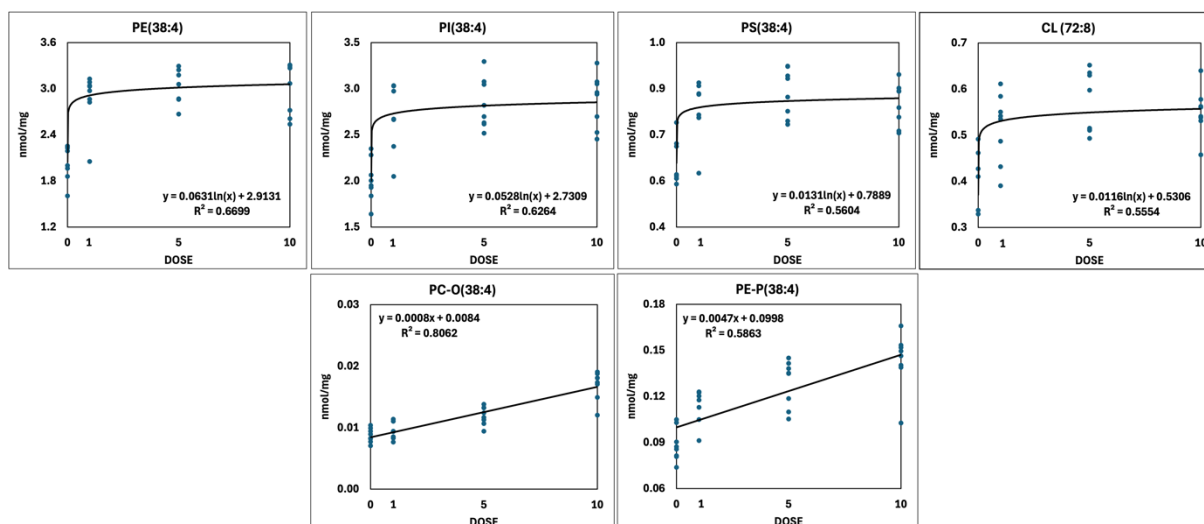
(A) PLS-DA diagram és (B) hő térkép ábrázolása a teljes máj lipidomikai adatainak alapján végzett hierarchikus klaszterelemzésnek (az ANOVA, az euklideszi távolság és a Ward klaszterezési algoritmus alapján kiválasztottuk az 50 legjelentősebb lipid molekulát; a hőszínek normalizált értékeket jelöl (z-pontszámok)), FB1 által kiváltott változások lipidosztály-szinten a (C) major és (D) minor lipidek esetében (az oszlopok 8 egyedi érték átlagát $\pm$ SD jelzik). (C, 1X, 5X, 10X: kontrol, 1,6 mg/kg, 8 mg/kg és 16 mg/kg dózisok)

Az FB1-kezelés dózis-válaszának értékeléséhez elemeztük a lipidosztályok lineáris vagy logaritmikus illesztéseit. Az eredmények enyhe, de dóziszfüggő koncentrációnövekedést jeleztek a plazmanil-PC (PC-O) esetében, míg jelentős koncentrációnövekedést mutatnak a PE-P, PG (P-glicerín) és LPG (lizo-PG), GM3 gangliozid és koleszterin-észterek (CE) esetében. Dóziszfüggő csökkenést találtunk a teljes ceramid frakció (Cer) és a szfingomielinek esetében. Az SL-lebontás és a PE-szintézis útvonalainak összekapcsolódása, valamint az FB1 zsírsav-anyagcserére gyakorolt moduláló hatása miatt az FB1 az SL-anyagcsere zavarán túlmutató, mélyebb hatást gyakorolhat a teljes máj lipidomra. A glicerofoszfolipidek (GPL) koncentrációjának lipidosztályok szerinti csoportosítása eltérő válaszokat mutatott. A lipidosztályok szintjén a diacil-foszfátidilkolin (PC), a leggyakoribb membránlipid nem változott, míg a többi fő szerkezeti lipid, a PE, PI és PS a FB1-kezelés eredményeként növekedett (4. ábra). Számos kisebb GPL osztály, az éter lipidek (PC-O és PE-P) valamint a PS (P-szerin), PG, CL (kardiolipin) és a lizolipidek LPE és LPG szintén emelkedtek.

A lipid molekulák szintjén megvalósuló választ a legnagyobb előfordulási gyakoriságú Cer- és SM-molekulák, a GM3 gangliozid (szfingolipidek), illetve az arachidonsavtartalmú glicerofoszfolipid (GPL) molekulák koncentrációváltozásával szemléltetjük a 4. és 5. ábrán.



4. ábra. A legnagyobb gyakoriságú Cer-molekulák (A), az upstream SM-típusok (B) és az egyetlen azonosított GM3 gangliosid (C) molekula FB1 dóziszfüggő változásai. (a, b, c: a különböző indexek $p < 0,05$ szignifikánsan eltérő csoportátlagokat jelölnek)

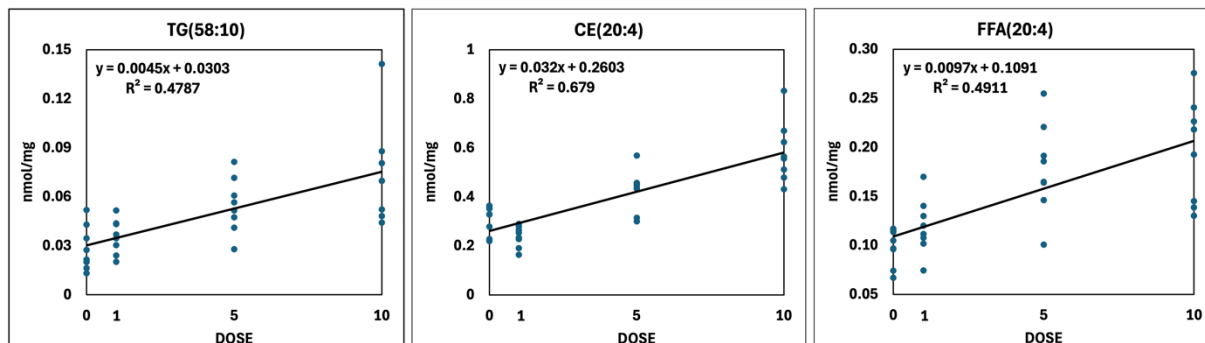


5. ábra. FB1 által indukált logaritmusos és lineáris dózisválaszgörbék a glicerofoszfolipidokra, annak arachidon- és linolsavtartalmú specieszeinek (CL(72:8) (tetra-linoleoil CL)) koncentrációváltozásai (a pontok az egyedi értékeket jelölik, $n = 32$)

A szfingo- és glicerofoszfolipidek változásai nagyon érzékenyen szemléltetik a hepatocelláris membrán szinte azonnali, és nagyon alacsony toxinkoncentráció hatására megvalósuló változásait. Érdekes eredmény, hogy a korábbi, vese esetében tapasztalt PC-változást a májban nem sikerült igazolni. A munkánk során nemcsak a membránalkotó vagy nem kizárólag a sejtmembránhoz köthető vagy nem kifejezetten a poláris, hanem a neutrális lipidek összetételét is elemeztük.

Ebben a lipidcsoportban a koleszterin koncentrációja jelentősen növekedett (C vs. 10X). Észterifikált formája, a tároló lipid koleszterin-észter (CE) viszonylag jól illeszkedő lineáris FB1-dózis-választ mutatott, különösen a fő, AA-tartalmú molekula, a CE(20:4) (6. ábra). A trigliceridek (TG) a máj jellegzetes neutrális tároló lipidjei; ebben az osztályban csak molekuláris szinten detektáltunk változást, maga a teljes lipidosztály nem mutatott koncentrációmódosulást. Az osztályon belül a rövidebb láncú ($C \leq 50$), kevésbé telítetlen TG-molekulák koncentrációja csökkent,

míg a hosszabb láncú ($C > 58$), erősen telítetlen molekulatípusok szintje a mikotoxin koncentrációjának növekedésével emelkedett. Az növekvő koncentrációjú komponensek közül több AA-tartalmú fajt azonosítottunk, például: TG(58:10) (6. ábra). Ezenkívül figyelemre méltó a szabad AA dózisfüggő emelkedése is (6. ábra).

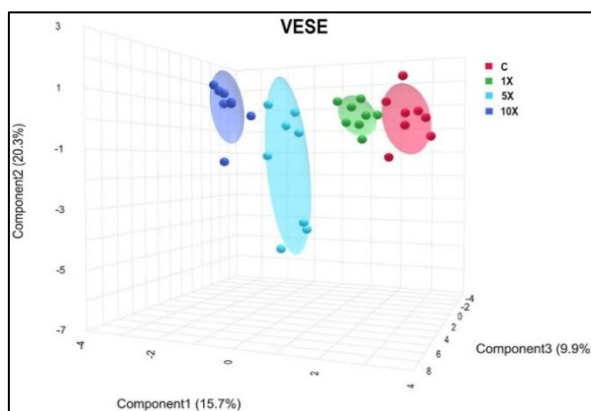


6. ábra. Az AA-tartalmú neutrális lipidek családjába tartozó lipidmolekulák lineáris dózisválasza a triglicerid (TG), koleszterin-észter (CE) és szabad zsírsav (FFA) osztályokban. Figyelemre méltó a szabad AA dózisfüggő emelkedése is (FFA 20:4)

2.2. Lipidomikai elemzés – vese

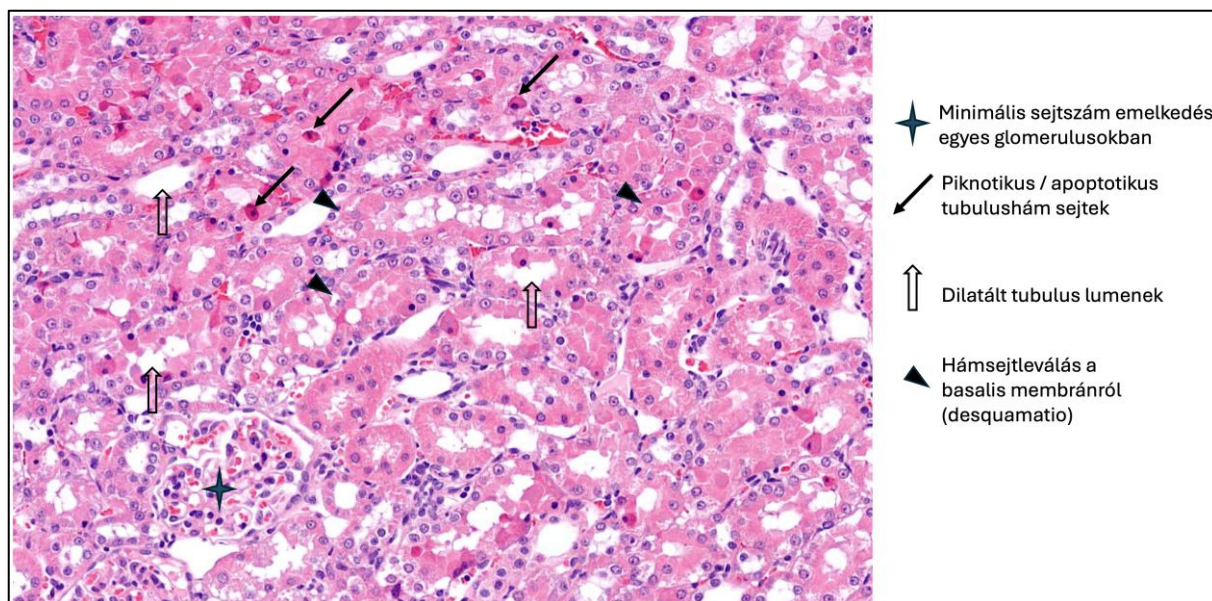
Vese esetében a májhoz viszonyítva „tipikusabb” eltéréseket detektáltunk a lipidomikai elemzés keretében. Igazolni tudtuk a membránalkotó lipidek módosulásait, de a szfinganin és a szfingozin is az ismert módon, komolyabb koncentrációemelkedéssel reagált. Ennek megfelelően a foszforilált származékok koncentrációját is rögzíteni tudtuk (11. ábra).

A teljes lipidprofil-elemzés hasonlóan a fentiekhez, hatékony csoportelkülönítést eredményezett (7. ábra).



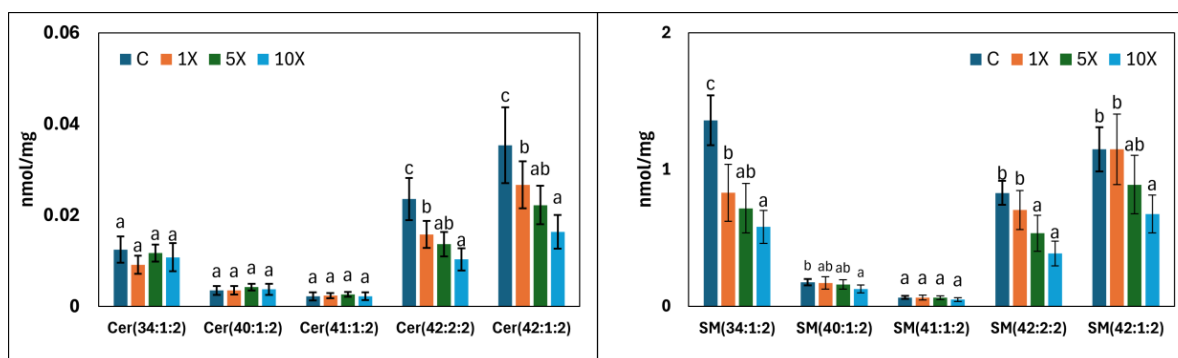
7. ábra. 5 napig tartó FB1-kezelést követő PLS-DA-elemzés patkányvese lipidomikai adataira alapozva

A szövettani elemzés eredményeit csak a legmagasabb dózis esetében mutatjuk be, ott viszont tipikus toxikológiai elváltozásokat sikerült detektálnunk. A legjellemzőbb elváltozás az akut tubuláris nekrozis volt, de ismét igazoltuk a korábbiakban is leírt tubuláris dilatációt, a kariopiknózis kialakulását, apoptózis jelenlétét és a tipikus FB1-okozta tünetet, a hámsejtek bazális membránról történő leválását (8. ábra).



8. ábra. 5 egymást követő nap után, 10X FB1 dózis hatására kialakult szövettani változások patkányvesében (40X, HE festés)

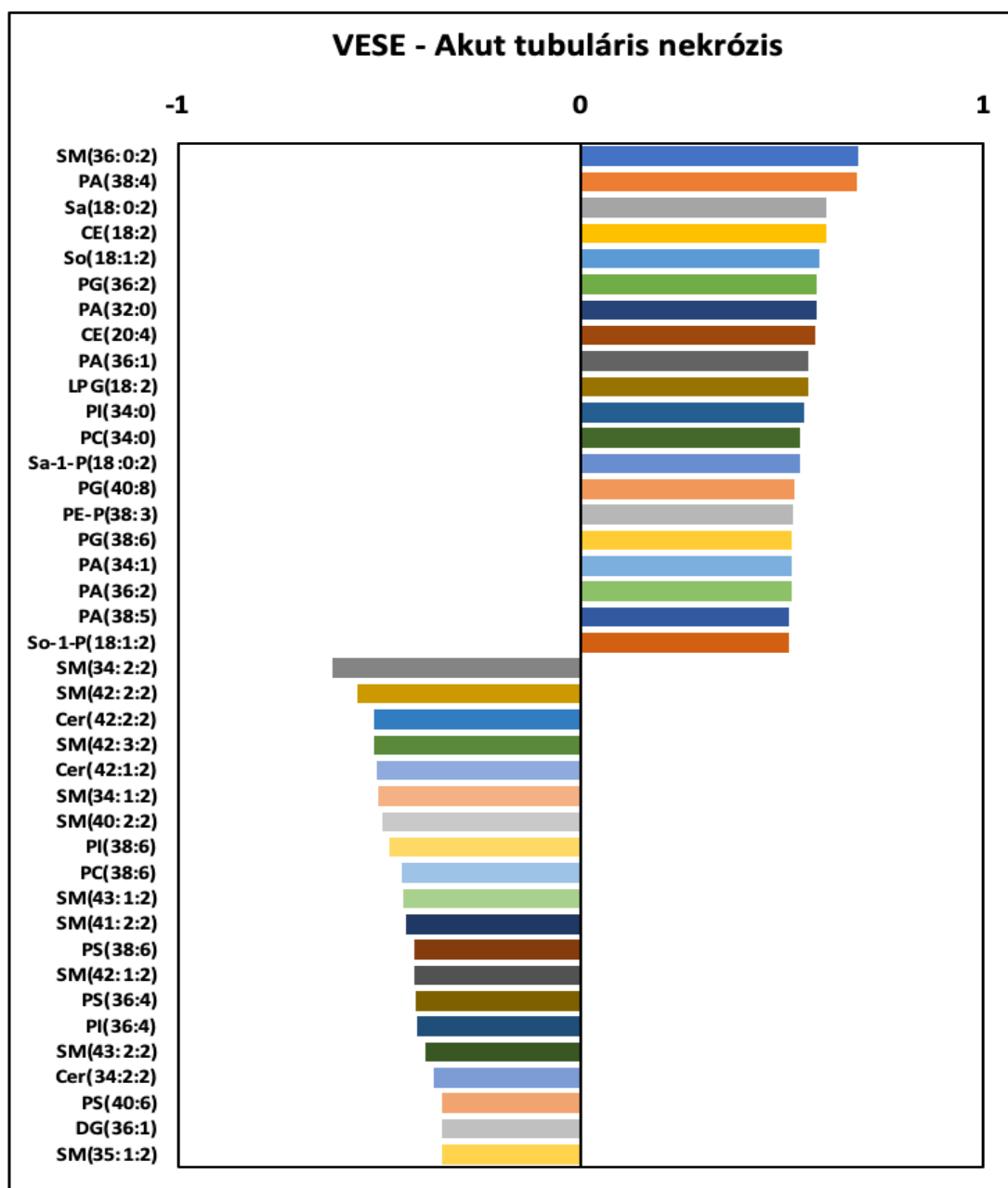
Hasonlóan a májhoz, vesében is elvégeztük a legnagyobb gyakorisággal előforduló ceramid- és szfingomielin-molekulák koncentrációjának elemzését, melynek eredményét a 9. ábrán mutatjuk be.



9. ábra. Patkányvese ceramid- és szfingomielin-frakcióinak leggyakoribb molekulái, illetve azok dóziszfüggő koncentrációváltozása az 1X-5X-10X FB1-kezelés hatására

Eredményeink összességében egybevágnak a májban tapasztaltakkal, miszerint a rövidebb szénláncú zsírsavakat tartalmazó ceramidmolekulák koncentrációja nem változott a toxinhatás következtében, de a C41 feletti esetek egyértelmű Cer-szintézis-gátlást mutattak. Ez a fajta oldal-lánc-specifikus gátlás az upstream SM-molekuláknál már nem volt igazolható – gyakorlatilag a komplex szfingolipidek nem-szelektív szintézisgátlása látható a 9. ábra ezen szegmensében. Eredményünk nagyon újszerű és egyben figyelemreméltó sajátosság, hogy a hosszúláncú Cer- és szinte az összes abundáns SM-molekula esetében az 1X és az 5X FB1-koncentráció is már kritikusnak bizonyult.

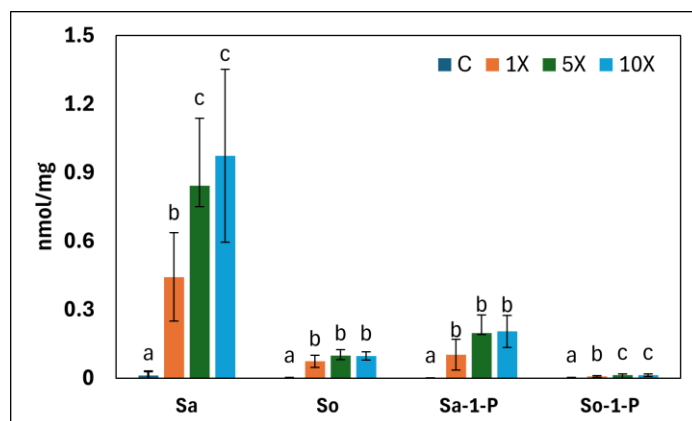
Hasonlóan a májbeli adatelemzéshez, vese esetében is kerestük azon lipidmolekulákat, amelyek indikátorai, korrelatív mutatóként értelmezhető metabolitjai lehetnek a legmarkánsabb szövettani elváltozásnak. Vese esetében a 10. ábrán mutatjuk be az akut tubuláris nekrosis szövettani tünettel legszorosabb korrelációt mutató lipidmetabolitokat.



10. ábra. A vese legnagyobb gyakoriságú szövettani kórképe, az akut tubuláris nekrozis és az azzal összefüggő lipidmolekulák korrelatív kapcsolata

Az ábra a 20–20 legmagasabb abszolút értékű pozitív és negatív korrelációs együtthatót mutatja, Spearman-korrelációanalízis eredményeképp. A táblázatban a vízszintes tengely a korreláció szorosságát mutatja.

Pozitív kapcsolatot a foszfatidilglicerín (PG) és a foszfatidsav (PA) molekulák mutattak, illetve a foszforilált szfingoid bázisok; ez az eredmény gyakorlatilag arra utal, hogy minél erősebb a szöveti károsodás, annál intenzívebb a sejtbeli szfingoid bázisok foszforilációja, detoxikálás céljából, de ezen mechanizmus anti-apoptotikus hatású is lehet. Jellegzetes negatív korrelációt a SM- és Cer-molekulák sokasága mutatott a szövettani képpel, azaz minél kifejezettebb a nekrozis megjelenése, annál alacsonyabb a szöveti komplex SM- és Cer-molekulák koncentrációja. A szfingoid bázisok FB1-indukálta koncentrációváltozását a 11. ábra szemlélteti, melyen nagyon jól követhető a szfinganin és a szfingozin eltérő dinamikájú koncentrációemelkedése.



11. ábra. A szfingoid bázisok dóziszfüggő koncentrációváltozása patkányvesében, 5 napot követően

A szfingolipidomika szempontjából az FB1 hatásmechanizmusa viszonylag jól ismert, és a Cer-szintázok gátlásán, az azt metabolikus szinten is követő Cer-szintézis gátlásán és a prekursorok (Sa, So) jelentős felhalmozódásán alapul (GUERRE ÉS MTSAL, 2024; LASSALLETTE ÉS MTSAL, 2023). A génexpresszió szintjén az FB1 által kiváltott Cer-szintézis-gátlás csak a CerS2-4 esetében volt bizonyítható és csak a 10-szeres dózis mellett, májban; ez a CerS izoform hosszúláncú zsírsavakat (C22-C24) szállít a C18-as szfingoid bázisra, ezáltal hosszabb láncú ($C > 40$) Cer-molekulákat generálva. Eredményünk összhangban van egy biomarkerekre is irányuló közlemény adataival (LASSALLETTE ÉS MTSAL, 2023), amely a C22-C24:C16 szfingolipidek arányeltolódására utal, FB1 hatására. Lipidomikai adatkészletünk részben megerősíti ezeket az eredményeket, amennyiben az ilyen Cer-molekulák (pl. a leggyakoribb Cer(42:1:2)) koncentrációja csökkent a 10X csoportban, és a releváns upstream SM-molekulák (SM(42:1:2)) jelentős csökkenését mi is igazoltuk.

Rágcsálók esetében a teljes SM-koncentráció csökkenését többen publikálták FB1-expozíció során, mind *in vivo* (GELDERBLOM ÉS MTSAL, 1997), mind pedig *in vitro*; primer hepatocita lipid raftok (BURGER ÉS MTSAL, 2018); Chang-sejtek (RIEDEL ÉS MTSAL, 2016); primer hepatociták és HepG2-sejtek (RIEDEL ÉS MTSAL, 2024)) vizsgálatát követően. Úgy tűnik, hogy az FB1 által kiváltott szfingolipid-szintézis gátlása csak részben függ a genetikai szabályozástól (és inkább enzimatisman manifesztálódik). Fontos kiegészítés, hogy a legtöbb esetben a megfigyelt SL-változások, akár csökkenő, akár növekvő tendencia szerint alakultak, mindig erős lineáris FB1-dóziszfüggést mutattak.

Az adatok értékelése során az FB1 által kiváltott apoptózis elleni lehetséges adaptáció igazolásra is törekedtünk, mivel patkányok májában „anti-FB1 lipidprofil” kialakulását publikálták (RIEDEL ÉS MTSAL, 2015); ezt alacsonyabb C18:0 és magasabb teljes egyszeresen telítetlenzsírsavtartalom jellemzi az SM-molekulák esetében, mint anti-apoptotikus reakció. Jelen tanulmányban nem igazoltuk ezen reakció kialakulását az SM-ekben öt nap után, mivel a rövidebb SM-koncentráció (C34-36, valószínűleg sztearinsavat és palmitinsavat integráló molekulák) általában nőtt, míg az egyszeresen telítetlen zsírsavak SM-molekulái (a C36-nál hosszabb láncú SM-molekulák) szisztematikusan csökkentek.

2.3. Transzkriptomika

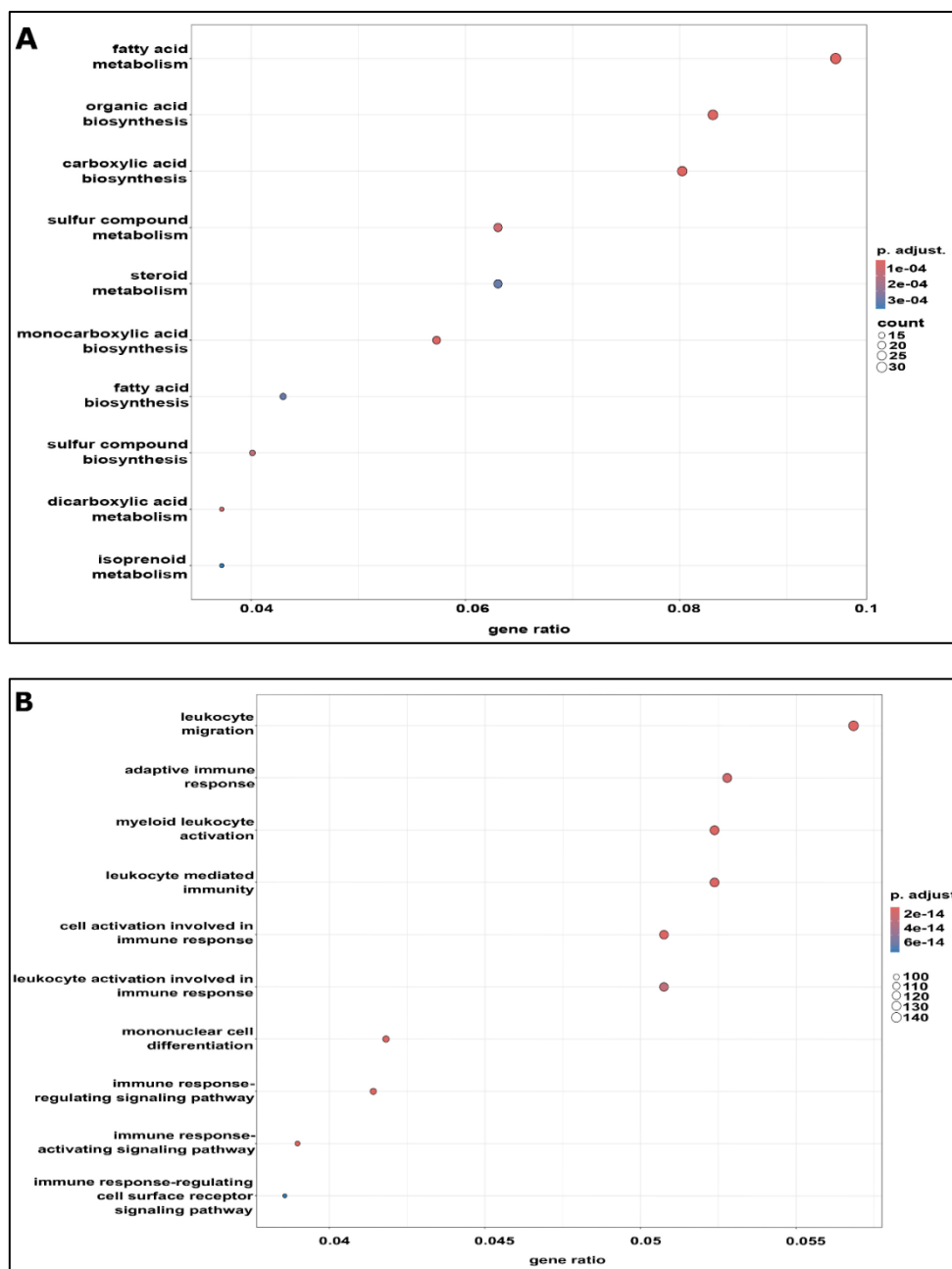
Az FB1 dóziszfüggő génexpresszió-változási mintázat elemzéséhez először lineáris regressziót végeztünk az FB1 dózisa illesztve, majd „enrichment” elemzést, azoknak a géneknek a bevonásával, amelyeknél az említett regressziós modell determinációs együtthatója meghaladta a 0,5-ös értéket. Az eredményeket a regressziós modellek meredeksége (béta) alapján rangsoroltuk, eredményeinket máj esetében a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat. A májban leginkább le- és felfelé szabályozott 20 gén (béta a regressziós modell meredeksége, az illesztés 4x8 egyedi adaton alapul)

Sorrend	DOWN	Beta	UP	Beta
1	LOC103693974	-0,43	Mmp12	0,65
2	Lgsn	-0,35	LOC102549755	0,53
3	Stac3	-0,31	Abcb1b	0,51
4	Pla2g2a	-0,31	Trem2	0,5
5	LOC102547849	-0,29	Cyp2c24	0,48
6	LOC102551428	-0,28	Atf3	0,46
7	LOC100910106	-0,28	LOC103693477	0,42
8	Inmt	-0,28	Mmp3	0,41
9	LOC102553657	-0,28	Ccl2	0,41
10	Pnpla3	-0,27	Tex36	0,4
11	Clic3	-0,27	Gpnmb	0,39
12	LOC102553540	-0,26	LOC102555660	0,39
13	LOC102551365	-0,26	Bcat1	0,39
14	LOC103690303	-0,25	Maff	0,37
15	Cyp26a1	-0,24	Spp1	0,37
16	LOC102547310	-0,24	Neurl3	0,36
17	Papss1	-0,23	Cxcl10	0,36
18	Prss55	-0,23	Pla2g2d	0,35
19	Per2	-0,22	Ccl1	0,35
20	Olr1305	-0,22	Sfn	0,34

A 20 legnagyobb mértékben felfelé szabályozott gén között azonosítottunk foszfolipáz és a triglicerid lipáz enzimeket kódoló géneket, de ennél is fontosabb, hogy tisztán felismerhető volt a FB1 által kiváltott immunmoduláció, mint például az Mmp12 (makrofág metalloelasztáz), a Trem2 (az immunsejtekben található triggerreceptor) és a Ccl2 és Cxcl10 (kemokin ligandumok) gének expresszójának felfokozódása (a 4. táblázatban vastag betűvel szedve). Az arachidonsavval kapcsolatos útvonalak elemzése során a proszttaglandin D2 (Ptgds) és a leukotrién 4 (Ltc4s) szintézis, valamint az arachidonsav 12-lipoxigenáz (Alox12) lefelé történő szabályozását, míg a citokróm P450 család egyik tagjának (Cyp2c55) felfelé történő szabályozását (mely részt vesz az AA- és LA-epoxigenáz-aktivitás szabályozásában) igazoltuk.

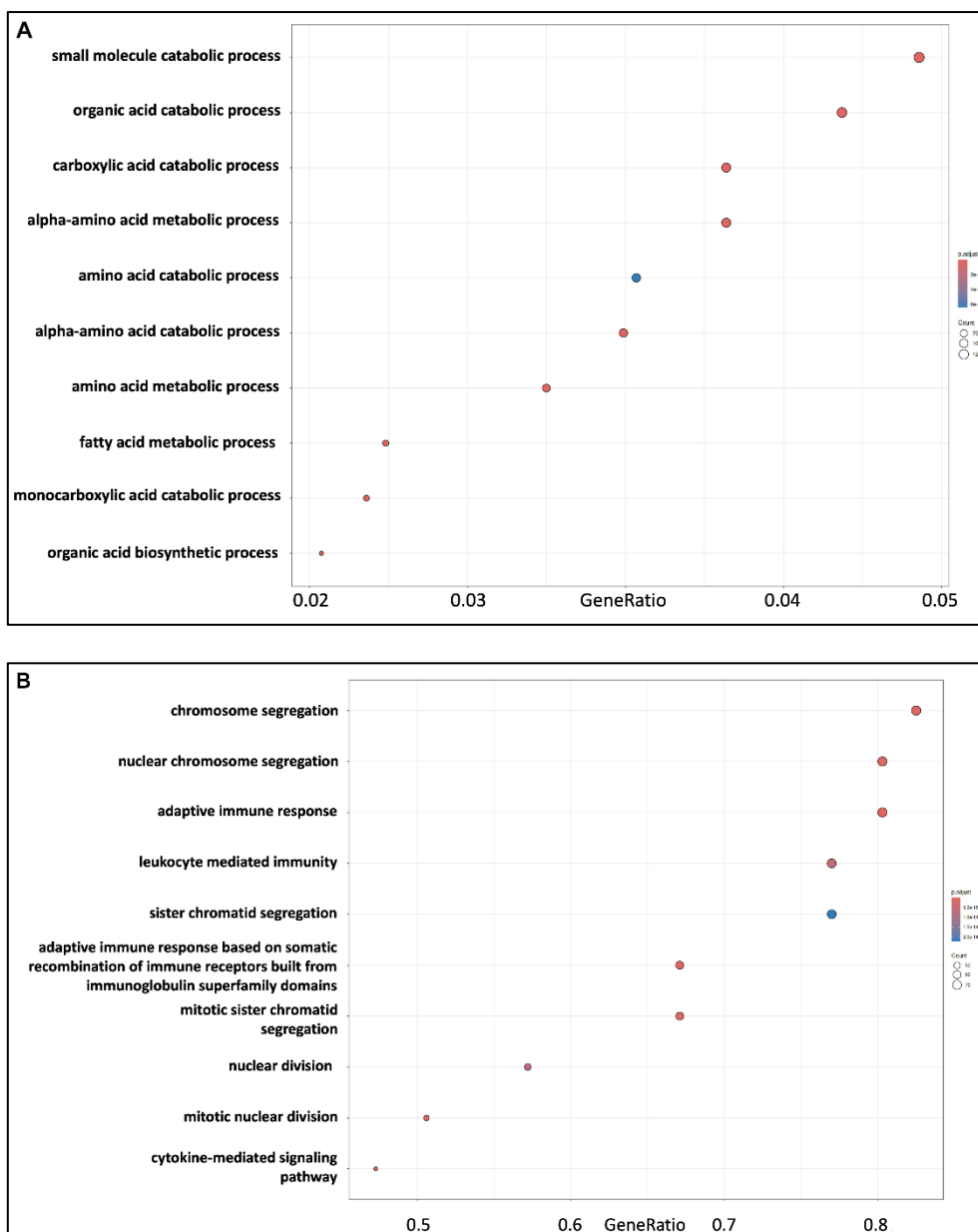
Az 12. ábra A és B részében a Gene Ontology (GO) adatbázis alapján ábrázoltuk a le- és felfelé szabályozott biológiai folyamatok génhányadait. Számos, az apoptózissal és a gyulladásos folyamatokkal kapcsolatos felfelé szabályozott gént találtunk a májban.



12. ábra. A patkányok májában az FB1 által leginkább lefelé- (A), illetve felfelé szabályozott (B) 10-10 biokémiai folyamat

Vese esetében a fenti folyamatok lényegében hasonlóan alakultak, de a felfelé történő szabályozás elsősorban a sejtciklus alakulását befolyásolta, míg a lefelé szabályozás a legfontosabb metabolitok anyagcseréjét érintette. Eredményeinket a 13. ábra A és B részében mutatjuk be.

Röviden összefoglalva, az FB1 által kiváltott hepatotoxikózisban leginkább érintett biokémiai útvonalakat (a PI3K-Akt-útvonal és a zsírsav-anyagcsere érintettsége) meghatároztuk patkányok májában. Jelen tanulmányban újként és kiegészítésként igazoltuk az FB1 által kiváltott szteroid bioszintézis erőteljes zavarát (12. ábra). Ez a tanulmány emellett kiemeli a lipidomika és az immunmoduláció közötti összefüggéseket. Ezeket az összefüggéseket (amelyek szövettani és lipidomikai szinten nyilvánulnak meg) az FB1 elleni hepatoprotektív hatás részeként értelmezzük. Ezenkívül szövettani bizonyítékot szolgáltatunk a szénhidrát-anyagcsere szabályozásának módosítására.



13. ábra. A patkányok veséjében az FB1 által leginkább lefelé- (A) vagy felfelé szabályozott (B) 10-10 legfontosabb biokémiai folyamat

3. Nyulak mikotoxin-kezelésének eredményei

Az FB1 hatásának elemzését nyulakon viszonylag alacsony toxindózis mellett, az akut-krónikus hatások határán vizsgáltuk, hosszabb expozíciós idővel. Kísérleteink alapgondolata részben a fentiekkel megegyező volt, de BURGER ÉS MTSAL. (2007) eredményeit is figyelembe vettük, melyek szerint a máj membránlipid-összetételi változásainak hátterében álló molekuláris változások csak részben tisztázottak, de mindenképpen érintik a szubcelluláris frakciókat is: például a mikroszomális, a nukleáris és a sejtmembránok foszfolipid (PL) osztályainak lipidprofiljának változását előidézve; szerzők eredményeiket patkányokon rögzítették, drasztikusan toxikus, rákkeltő toxinszinttel (250 mg/kg takarmány).

Első kezelésünk során 35 napos korukban választott Pannon fehér baknyulakat ($n = 10/\text{csoport}$) 10 mg/kg FB1-takarmánykiegészítéssel intoxikáltunk, a toxinmentes kontroll ellenében, 4 hétig, ad libitum etetés keretében.

Eredményeink szerint a testsúly és a máj súlya sem mutatott eltérést a kezelés végén a kontroll- és a FB1-csoportok között. A makroszkópos, szomatikus változások hiánya mellett részletesen elemeztük a májat, elsősorban szubcelluláris, de teljes szervet érintő foszfolipid-elemzésre támaszkodva is.

3.1. Máj és a máj-mitokondrium lipidprofil-változásai

A teljes májszöveti foszfatid lipidprofilban a 28 napig tartó toxinkezelés hatására csökkent a palmitoleinsav (C16:1 n7) aránya, de összességében a FB1 nem okozott drasztikus összetételbeli változást. Ezzel szemben a májból frissen izolált mitokondriumokban a membránlipidek érzékenyebben reagáltak a mikotoxin-expozícióra. Az 5. táblázat foglalja össze a mitokondriális membrán összetételének változásait.

5. táblázat. Nyulak májából izolált mitokondriumok lipidprofil-változása FB1 hatására, 4 hetes expozíciót követően

csoport	C	FB ₁
mit. PL	átlag ± SD	átlag ± SD
C14:0	0,22 ± 0,16	0,28 ± 0,12
C15:0	0,24 ± 0,06	0,21 ± 0,08
C16:0	18,4 ± 1,78	21,0 ± 3,73
C16:1 n7	1,13 ± 0,43	1,20 ± 0,17
C17:0	0,79 ± 0,17 ^{ab}	0,60 ± 0,16 ^a
C18:0	16,7 ± 4,60	16,5 ± 1,00
C18:1 n9c	19,1 ± 4,99 ^a	26,8 ± 1,56 ^b
C18:2 n6c	30,3 ± 3,78	22,0 ± 6,05
C18:3n6	0,19 ± 0,24	0,38 ± 0,17
C18:3n3	1,92 ± 1,21	2,04 ± 0,60
C20:0	0,08 ± 0,03	0,09 ± 0,02
C20:1	0,46 ± 0,12	0,86 ± 0,59
C20:3n6	1,28 ± 0,45	0,80 ± 0,37
C20:3n3	0,23 ± 0,11 ^{ab}	0,27 ± 0,20 ^b
C20:4n6	6,43 ± 1,32 ^b	4,04 ± 0,34 ^a
C22:5n3	0,25 ± 0,06 ^{ab}	0,18 ± 0,02 ^a
C22:6n3	0,55 ± 0,24	1,41 ± 1,15
telített	36,4 ± 4,23	38,6 ± 4,12
monoén	20,8 ± 4,97 ^a	28,7 ± 1,37 ^b
PUFA	41,2 ± 4,55 ^b	31,1 ± 5,43 ^a
n3	2,95 ± 1,55 ^a	3,90 ± 0,82 ^b
n6	38,2 ± 4,87 ^b	27,2 ± 6,04 ^a
n6/n3	16,9 ± 11,5	7,37 ± 2,53
UI	122,5 ± 9,39	108,7 ± 5,44
ACL	17,5 ± 0,10	17,5 ± 0,17

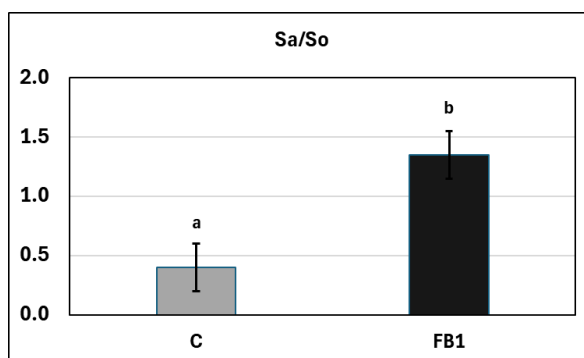
UI: telítetlenségi index; ACL: átlagos szénlánc hossz

Eredményeink szerint a számított zsírsavcsoport-adatokban a teljes egyszeresen telítetlen zsírsavak (MUFA) aránya szignifikánsan magasabb volt az FB1-csoportban, a kontrollhoz viszonyítva. Teljesen ellentétes eredményt találtunk viszont a teljes többszörösen telítetlen zsírsavak esetében, míg a teljes n3 zsírsavak aránya nőtt (a teljes n6 rovására). Amennyiben eredményünket a patkánymájhoz, elsősorban a kardioplipinekhez viszonyítjuk, mitokondriális diszfunkciót lehet feltételezni az n6 zsírsavak csökkenése kapcsán. Valójában a prekursor linolsav (C18:2 n6) a deszaturációs és elongációs folyamatokban keletkező termékek szinte mindegyikét, például a gyulladásos intermedier, és prekursor arachidonsav arányát is csökkentette, ami egybevág BURGER ÉS MTSAL (2007) eredményeivel.

3.2. Antioxidánsok és lipidperoxidáció, szfinganin-szfingozin arány

Jelen vizsgálatban csak vérplazmából végeztük el a címben jelölt elemzéseket. A négyhetes FB1-kezelés csökkentette a vérplazmában a redukált glutation (GSH) koncentrációját, a glutation peroxidáz (GSHPx) aktivitását, de nem befolyásolta a citotoxikus malondialdehid (MDA) koncentrációját. Végül soron az antioxidáns rendszer terhelése, de nem kialakult lipidperoxidációs folyamat volt leírható a tanulmányban, mely szintén egybevág BURGER ÉS MTSAL (2007) eredményeivel.

A plazma Sa/So aránya, mely a FB1-toxikózis legelterjedtebb indikátora a 14. ábra szerinti szignifikáns eredményt (növekményt) mutatott.



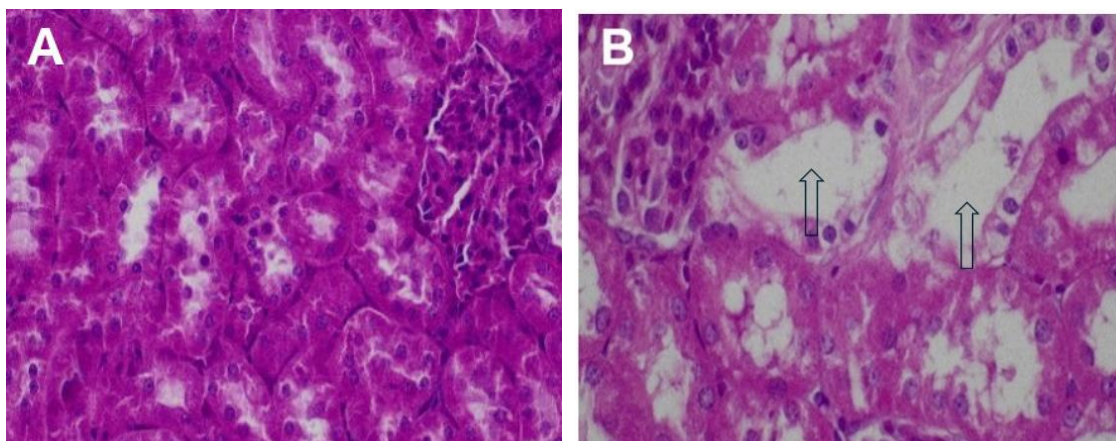
14. ábra. Nyulak (n = 10/csoport) vérplazma Sa/So arányának változása 4 hetes FB1-etetést (10 mg/kg tak.) követően

Összegzésként megállapítottuk, hogy alacsony dózisban, de viszonylag hosszan alkalmazott FB1 határozott máj-mitokondriális összetételváltozást, valamint szervezetszintű antioxidáns-adaptációt indukál növekvő baknyulakban még akkor is, ha a szomatikus és termelési tulajdonságokban nem igazolható a mikotoxin káros hatása.

3.3. Vesezöveti és lipidprofil-elemzés nyulak esetében

A nyúlvese tanulmányozását nem a fenti kísérletben, hanem egy dóziszfüggés-elemzést is lehetővé tevő munkában végeztük (10 és 20 mg/kg FB1 + FB2 + FB3, 65 napig tartó expozíció) (ALI ÉS MTSAL, 2025).

Eredményeink szerint a vese abszolút súlya a magasabb FB-dózis hatására szignifikánsan csökkent, és ugyanezen csoportban a vesetubulusok közepes mértékben kialakult dilatációját igazoltuk (15. ábra).

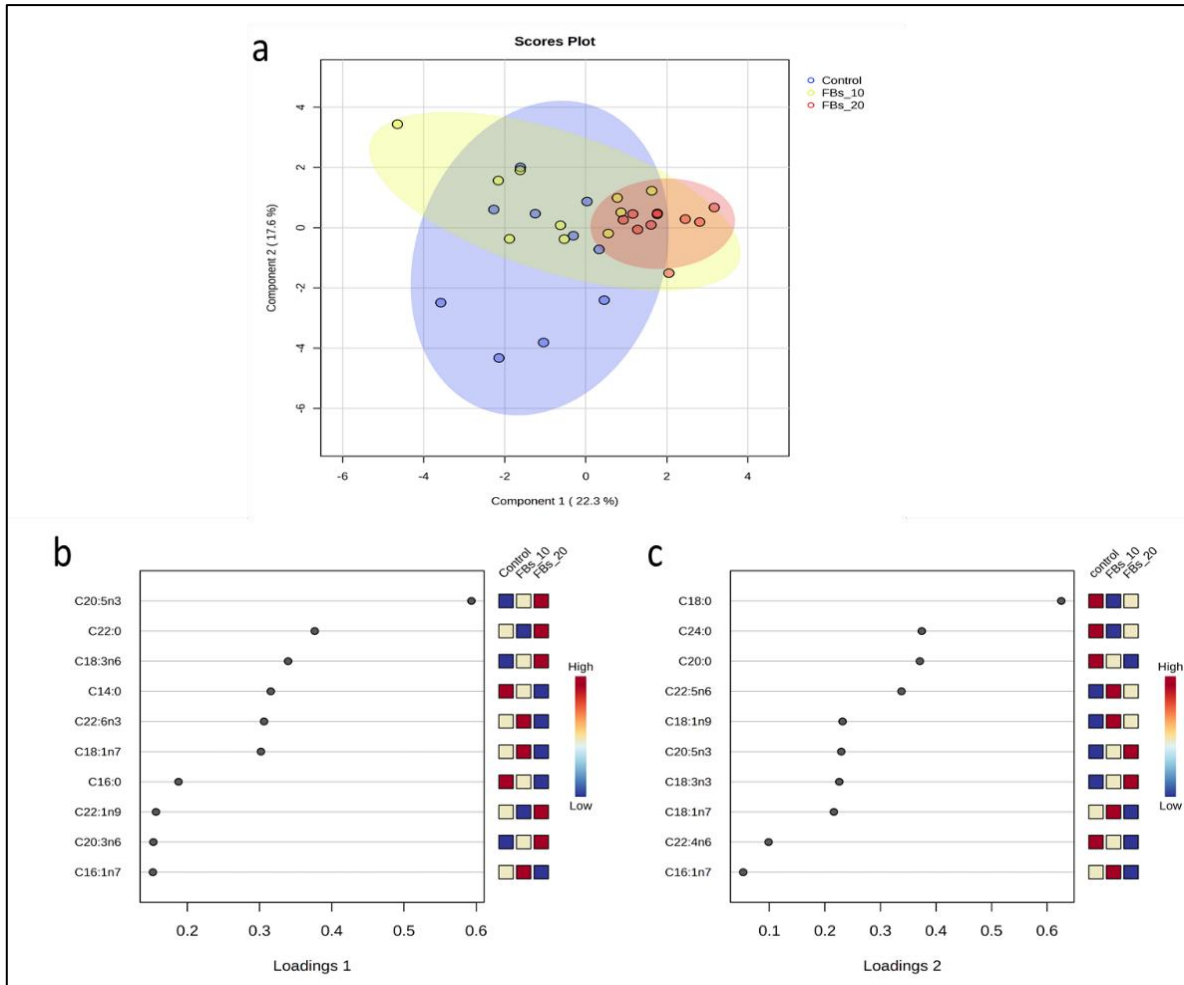


15. ábra. Kifejlett baknyulak veséjének szövettani képe. A: egészséges (kontroll) és B: 20 mg/kg FB mikotoxinokkal 65 napig kezelt esetben (hematoxilin-eozin festés, 40x)

A nyílak a dilatált vesetubulusokat jelölik.

3.4. A nyúlvese membránlipidjeinek reakciói

A veseszöveti teljes foszfolipid zsírsavösszetételének elemzése specifikus változásokat tárt fel a zsírsavösszetételben. A 20 mg FB/kg expozíció után az állatok veséiben szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a C14:0 (mirisztinsav) és a C18:1n7 (vakcénsav) arányában, míg ugyanebben a csoportban a C22:0 (behénsav) arányában emelkedés volt kimutatható. Azonban egyik számított index, nevezetesen a teljes telítettség és a teljes telítetlenség sem mutatott szignifikáns változást. A többszörösen telítetlen zsírsavak közül csak az n3 zsírsavak arányaiban volt jelentősebb változás. A magasabb FB-dózissal kezelt nyulakban növekedés volt megfigyelhető a C20:5n3 (eikozapentaénsav, EPA) esetében, míg csökkenést igazoltunk a C22:6n3 (dokozahaxaénsav vagy DHA) arányában. Az EPA emelkedésének mértéke kifejezettebb volt (közepesen szoros korrelációt mutatva [$r = 0,702$] az FB dózissal), ami a teljes n3 zsírsavak arányának növekedéséhez vezetett. Az n3 zsírsavak arányának növekedése egyidejűleg az n6 és n3 arány (n6:n3) csökkenésével járt. A részletes zsírsavprofil eredményeinket úgy demonstráltuk, hogy sPLS-DA-elemzésbe illesztettük az összes biológiai változót és a csoportelkülönülés hatékonyságát, illetve az abban nagy szerepet játszó mutatókat ábrázoltuk (16. ábra).



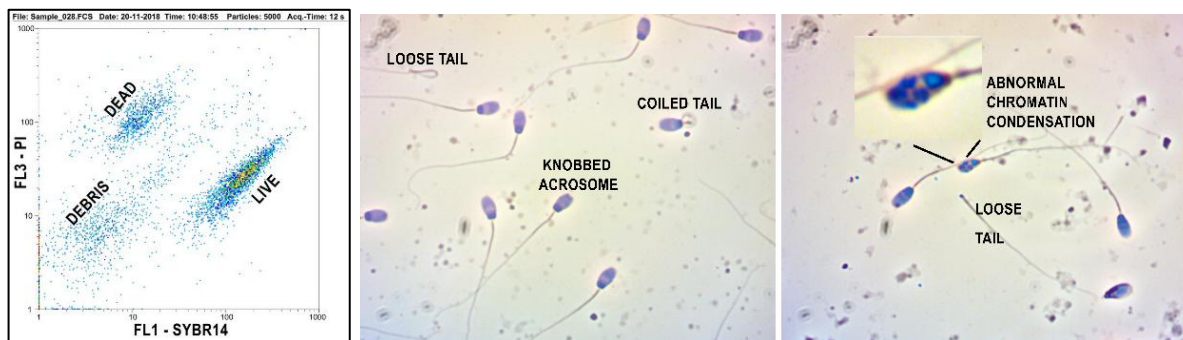
16. ábra. a) A vese teljes foszfolipid-adatsora alapján végzett csoportosítás SPLS-DA pontdiagramja; az ellipszisek a 95%-os konfidencia intervallumokat jelölik. **b és c)** A vese teljes foszfolipid-osztályozás zsírsavösszetételének első két 'loading plot-ja' (terhelési diagramja)

Eredményeinket röviden összegezve megállapítható, hogy a kifejlett nyulakra vonatkozó nefrotoxikus hatás a FB-sorozatú mikotoxinok esetében hasonló a patkányoknál leírtakhoz, a vesetubulusok károsodása jellegzetes tünet, melyet a membránlipidek közepesen intenzív összetétel-változása is követ, de lipidperoxidáció és antioxidáns rendszerbeli változása nem (melynek alapján feltételezhető bizonyos adaptáció).

Jelen tanulmány keretében részletesen nem tárgyaljuk, de fontosnak gondoljuk a nyulakkal végzett vizsgálatokból nyert további megállapításaink rövid ismertetését:

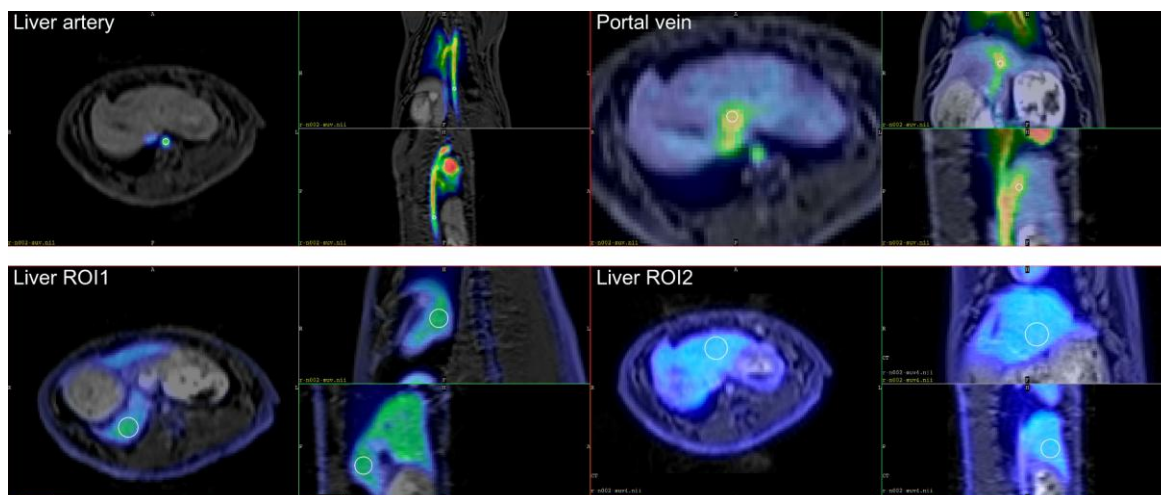
- 65 napos vizsgálatban elemeztük (10 és 20 mg/kg) FB hatását baknyulak reproduktív rendszerére. Az alkalmazott FB (10 és 20 mg/kg tak.) terhelés nem befolyásolta a testsúlyt és a herék súlyát, sem a herék teljes foszfolipidjeinek zsírsavösszetételét; a herék szövettani elemzése semmilyen toxikus hatást nem mutatott ki. Az FB toxinok dózisfüggő módon növelték a herékben a redukált glutation és a glutation-peroxidáz koncentrációját és aktivitását, és csökkentették a lipidperoxidáció (konjugált diének és triének) mértékét. A spermiumok morfológiáját és a kromatin kondenzációját Feulgen-festéssel készített keneteken vizsgáltuk. A kezelési csoportok között és a mintavételi időpontok között nem figyeltünk meg szignifikáns különbségeket. Az élő-holt spermiumok aránya (áramlási citometriával értékelve) sem különbözött a kezelési csoportok között. Hasonlóképpen, a

spermatociták membránjának lipidprofilja is azonos volt mindhárom kísérleti csoportban a teljes expozíció végén (SZABÓ ÉS MTSAL, 2021). Eredményeinket egy flow-citometriás és egy mikroszkópos ábrával (17. ábra) illusztráljuk.



17. ábra. Élő-holt sejt meghatározás citometriás elemzése, illetve a tanulmányban elemzett morfológiai defektusok bemutatása

- Egy másik kísérletben választott baknyulak 10 mg/kg fumonizin B1-kezelését végeztük kifejezetten a hematotoxikus hatások detektálására, a mintát pedig 2 és 4 hét után vettük. A vörösvértestek (VVT) Na⁺/K⁺ ATPáz aktivitása 4 hét után szignifikánsan nőtt az FB1-csoportban. A VVT membránjának zsírsavprofilját az FB1 viszont csak kis mértékben módosította (SZABÓ ÉS MTSAL, 2014).
- Egy további kísérletben a kifejlett baknyulak májbeli glükóanyagcseréjét elemeztük, nem invazív módszerrel. Az állatok 14 napig (FB1 + FB2 + FB3, 15 mg/kg tak.) történő kezelését megelőzően és követően a pozitronemissziós tomográfia-mágneses rezonancia (PET MR) hibrid képalkotás alkalmazhatóságát elemeztük, 18F-fluorodezoxiglükóz (18F-FDG) radiotracer alkalmazásával. A kinetikus PET-képelemzés során felvett idő-aktivitás görbék szerint a radiotracer maximális felvételi ideje egy perc alatt volt a májban, a vese kéregállományában, a portális vénában, a tüdőben és az aortában. A statikus PET-képelemzés keretében, a standardizált felvételi érték (SUV) alapján kiszámítottuk az úgynevezett metabolikus máj volument és az úgynevezett teljes májglükolízist (TLG). A mikotoxin 14 nap alatt növelte a teljes májglükolízis intenzitását ($p < 0,04$), úgy, hogy a májszövet TLG-inhomogenitása minimális volt. Az eredmények jelentősen megnövekedett glükózfelvételi intenzitást jeleznek, amelyet molekuláris képalkotással (18F-FDG-PET MRI) érzékenyen detektáltunk a nyúlmodellben (SZABÓ ÉS MTSAL, 2024). Eredményünk kifejezett érdekessége, hogy az egybevág a patkányok májának szövettani képén igazolt glükózdeplációval (18. ábra). Eredményeinket fúzionált PET-MR-képekkel illusztráljuk.



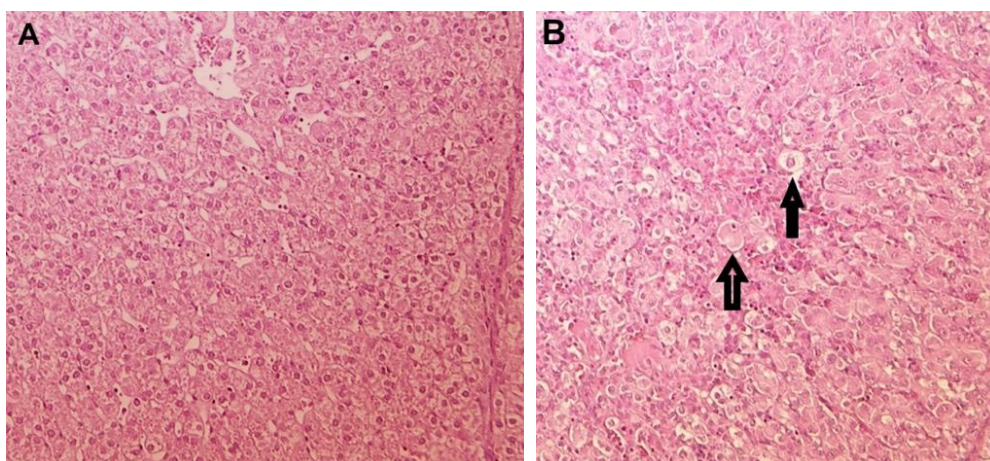
18. ábra. PET-MR fúziós képek (maximális intenzitású vetület) egy kontrollnyúrlól, amely 100 MBq 18F-FDG-t kapott

A fehér körök a kézzel elhelyezett ROI-k (ROI: region of interest).

4. Sertéskísérletek eredményei és következtetések

A fumonizin B sorozatú mikotoxinokra egyértelműen a sertés faj a leginkább érzékeny. A tanulmányba illesztett kutatási eredmények több évtizedes kutatási előzményekre (pl. HASCHEK ÉS MTSAL, 2001) épültek ugyan, azok viszont kifejezetten a lipidom és az egyéb membránalkotó lipidek területén újszerű eredményeket szolgáltattak.

Vizsgálatunk keretében választott malacokat ($n = 6$ /csoport) 3 héten át 0, 15 vagy 30 mg/kg tak. dózisban FB1 + FB2 + FB3 (FBs) mikotoxinokkal kezeltük, a máj membránlipid-osztályainak zsírsavösszetétele elemzésének érdekében. Kísérletünkben a lipidperoxidációt és a máj hisztomorfológiai változásait is nyomon követtük. A növekedési paraméterek és a szervsúlyok, valamint a lipidperoxidáció mértéke nem változott, de a májban a hisztomorfológiai léziók előfordulási gyakorisága emelkedett (19. ábra).



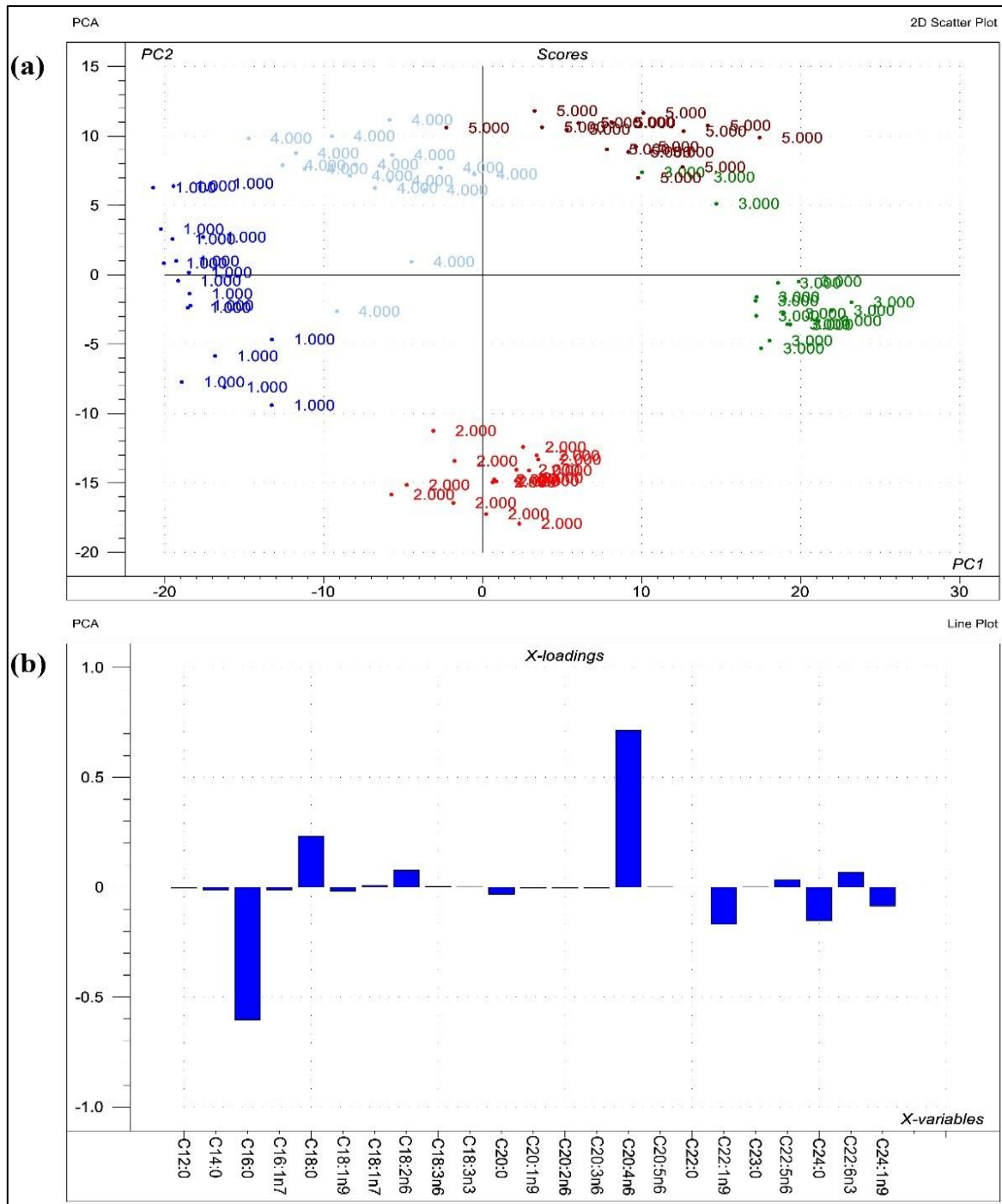
19. ábra. Kísérleti malacokban rögzített szövettani elváltozások szemléltetése a májban

A: Egészséges malac mája a kontrollcsoportból, ahol a hepatociták citoplazmája a magas glikogéntartalom miatt finoman szemcsézett, intenzív festődést eredményezve (hematoxilin-eozin, 200x). B: Egy magas FB-szinttel kezelt malac mája (30 mg/kg), ahol a glikogéntartalom csökkent a hepatociták citoplazmájában, és magas gyakorisággal fordultak elő nekrotikus (kerek, halványan festődő) hepatociták (hematoxilin-eozin, 200x).

4.1. A máj foszfatidilkolin-, fosztafidiletanolamin-, foszfatidilszerin- és szfingomielinfrakcióinak reakciója

A májban az FB-nek kitett állatok mindegyikénél a toxindózissal arányos növekedés volt megfigyelhető a mirisztinsav szintjében a foszfatidilkolin frakcióban. A legmagasabb FB-expozíció mellett a C18:0 (sztearinsav), a C18:2n6 (linolsav, LA), a C20:4n6 (arachidonsav, AA), a teljes többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) és az összes omega-6 (n-6) zsírsav aránya csökkent. Ezzel szemben ugyanazon csoporton belül a C18:1n9 (olajsav), C16:1n7 (palmitoleinsav) és a teljes MUFA-szint aránya emelkedett. A 15 mg FB/kg dózissal kezelt malacokban megnövekedett C18:3n3 (α -linolénsav, ALA) arányt igazoltunk. A máj fosztafidiletanolamin (PE) frakciójának összetételére egyik dózis sem gyakorolt jelentős hatást a telített zsírsavak esetében. Minimális eredményként annyit igazoltunk, hogy a FB1-etetés hatására mindkét csoportban (a kontrollhoz képest) magasabb volt a palmitoleinsav aránya, bár ennek hatására a teljes egyszeres telítetlenség nem változott. Az összes n3 zsírsav aránya csökkent a 30 mg FBs/kg dózis hatására, illetve ezen lipidfrakció átlagos szénláncossza is. Az aminosavtartalmú lipideknél (foszfatidilszerin) a zsírsavösszetétel változásait a középhosszú láncú laurinsav arányának emelkedése, valamint a hosszúláncú nervonsav (C24:1 n9) arányának hasonló változása jellemezte. Az n6:n3 arány a legmagasabb FB-expozíciójú csoportban emelkedett, míg a többi számított index (teljes egyszeres telítetlenség, teljes n3-arány, telítetlenségi index és átlagos szénláncosság) nem változott. A foszfatidilinozitol-frakció (cukortartalmú lipidek) esetében a FB toxinok hatására csökkent a DPA (C22:5 n3), a DHA (C22:6 n3), a nervonsav és a teljes n3 zsírsavak aránya, míg az n6:n3 arány nőtt. A 15 mg FB/kg dózis esetében csoportok közötti eltérések (kontroll – 15 mg/kg) a laurinsav, a sztearinsav és a teljes telített zsírsav arány esetében álltak fenn; ezen paraméterek aránya magasabb volt FB hatására, míg az erukasav (C22:1 n9) aránya csökkent. A membránalkotó lipidek legnagyobb hányadát kitevő szfingolipid, a szfingomielinfrakció zsírsavprofiljában a telített zsírsavak, C12:0 (laurinsav), C20:0 (arachidsav) és C22:0 (behénsav) arányok reagáltak a 30 mg FBs/kg expozícióra, a számított telítetlenségi index (UI) és az átlagos láncosság (ACL) esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a kezelések között.

Az összesen öt lipidfrakció teljes zsírsavprofil-eredményét egy adatbázisként elemezve főkomponens-elemzést (PCA) végeztünk a csoportok elkülönítése érdekében. A célunk az volt, hogy az indikátor- vagy biomarkerszerepet esetlegesen betöltő zsírsavakat megpróbáljuk azonosítani az úgynevezett loadingok segítségével (20. ábra).



20. ábra. A fumonizin B mikotoxinokkal kezelt sertések májának membránlipidjein végzett PCA eredményei

(a) A pontdiagram a máj lipidjeinek osztályozását mutatja (1 = szfingomielin; 2 = foszfatidilkolin; 3 = foszfatidiletanolamin; 4 = foszfatidilszerin; 5 = foszfatidilinozitol). A csoportelkülönülés orientációját az első és a második főkomponens (PC1 és PC2) síkjában értelmeztük. A PC1 és a PC2 a membránlipidek zsírsavainak teljes varianciájának 57%-át, illetve 28%-át magyarázza. (b) A PC1 loading oszlopdiagramja a májszövet egyes zsírsavainak hozzájárulását mutatja az újonnan kifejlesztett látens változóhoz (PC-k, főkomponensek); minél magasabb a loadingérték, annál nagyobb a megfelelő FA varianciájának hatása a főkomponensekre. A loadings alapján a varianciához hozzájáruló figyelemre méltó zsírsavak a C20:4n6, C16:0, C18:0, C22:1n9 és C24:0.

4.2. Antioxidánsok és lipidperoxidáció

Meglepő módon a fenti, a csoportok között viszonylag nagy hatékonyságú elkülönítést lehetővé tevő lipidprofil-változásokat nem kísérte sem az antioxidánsok, sem a lipidperoxidáció érdemi változása.

4.3. A sertéseken kapott eredményekből levont főbb következtetések

Ismereteink szerint a bemutatott munka volt az első tanulmány, amely a FB-k expozíciójára adott biológiai választ a sertésmájlipidom esetében jellemzi. Ez a lipidcsoport nem közvetlen áll FB-hatás alatt, és sok esetben indirekt hatásként az FB-k okozta oxidatív stresszt teszik felelőssé a GPL-ek változásaiért– ezt a hatást jelen tanulmányban kizártuk. Lineáris dóziszfüggő változásokat figyeltünk meg a máj PC-frakciójában. Ezen túlmenően az eredmények a zsírsav-metabolizmusban résztvevő enzimek, például az elongáz, a D5D, a D6D és a D9D változásaira utalnak.

5. A FB1-re alapozott állatkísérletek nyitott kérdései

A tanulmányba foglalt eredmények sok újdonságtartalom mellett nem adnak választ néhány alapvetően fontos kérdésre:

- Mi okozza a patkány esetében igazolt jelenséget, mely szerint a transzkriptomikai és a metabolomikai eredmények divergálnak vagy nem kapcsolhatók direkt módon össze?
- Mi okozza azt a markáns szervi-szervrendszer hatásszelektivitást, mely szerint a nyulak zsigeri szervei reagálnak az FB toxinokra, de a baknyulak reprodukcióban érintett szervei nem?
- Milyen egzakt mechanizmus áll a kationtranszport megváltozása mögött, igazolható-e az más szervekben is, és van-e esetleg kapcsolat az iontranszport-változás és a sertés-tüdőödéma között?
- Mi a pontos biokémiai háttere a minden fajban egységesen, és már alacsony FB-szint mellett is igazolt májbeli glükózsztint-változásnak?

6. Kísérletek engedélyezése

A fentiekben bemutatott kísérleti eredmények tudományos közleményekben jelentek meg. Az egyes közlemények minden esetben tartalmazzák az engedélyek azonosítószámát, ezeket a közleményeket az irodalomjegyzékben soroljuk fel.

A tanulmány megírásához felhasznált saját közlemények listája

- ALI, O., AGYARKO, E., GERENCSÉR, Z., BALOGH, K., MÉZES, M., KOVÁCS, M., MAKI, M., BESSELMAN, N., YAKUBU, H. G., & SZABÓ, A. (2025). Differential organ responses to fumonisins in rabbits: kidney, liver, and spleen membrane fatty acid composition, oxidation markers, and histopathology. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, 1599805. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1599805>
- ALI, O., MÉZES, M., BALOGH, K., KOVÁCS, M., TURBÓK, J., & SZABÓ, A. (2022). Fumonisin B Series Mycotoxins' Dose Dependent Effects on the Porcine Hepatic and Pulmonary Phospholipidome. *Toxins*, 14(11), 803. <https://doi.org/10.3390/TOXINS14110803>
- SZABÓ, A., FÉBEL, H., ALI, O., & KOVÁCS, M. (2019). Fumonisin B 1 induced compositional modifications of the renal and hepatic membrane lipids in rats – Dose and exposure time dependence. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 36(11), 1722–1739. <https://doi.org/10.1080/19440049.2019.1652772>
- SZABÓ, A., SZABÓ-FODOR, J., FÉBEL, H., MÉZES, M., BAJZIK, G., & KOVÁCS, M. (2016a). Oral administration of fumonisin B1 and T-2 individually and in combination affects hepatic total and mitochondrial membrane lipid profile of rabbits. *Physiology International*, 103(3), 321–333. <https://doi.org/10.1556/2060.103.2016.3.5>

- SZABÓ, A., SZABÓ-FODOR, J., FÉBEL, H., ROMVÁRI, R., & KOVÁCS, M. (2014). Individual and combined haematotoxic effects of fumonisin B1 and T-2 mycotoxins in rabbits. *Food and Chemical Toxicology*, 72, 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.07.025>
- SZABÓ, A., SZABÓ-FODOR, J., KACHLEK, M., MÉZES, M., BALOGH, K., GLÁVITS, R., ALI, O., ZEEBONE, Y., & KOVÁCS, M. (2018). Dose and Exposure Time-Dependent Renal and Hepatic Effects of Intraperitoneally Administered Fumonisin B1 in Rats. *Toxins*, 10(11), 465. <https://doi.org/10.3390/toxins10110465>
- SZABÓ, A.; PÉTER, M., ALI, O., AGYARKO, E., BALOGH, G., TÖRÖK, ZS., KÓTA, Z., VÍGH, L., TIMÁR, B., KÖVÉR, GY., BÓTA B., GÖMBÖS, P., & KOVÁCS, M. (2025). EU határértéken és felette adagolt Fumonizin B1 máj-és vesekárosító hatásának vizsgálata patkányokban. In 54. Membrán-Transzport Konferencia, 2025. pp. 115–116. Paper: P55.
- SZABÓ, A., PÉTER, M., BALOGH, G., TÖRÖK, Z., KÓTA, Z., VÍGH, L., ALI, O., TIMÁR, B., KÖVÉR, G., NAGY, T., OLASZ, F., BÓTA, B., PETNEHÁZY, Ö., GÖMBÖS, P., AGYARKO, E., THI, N. A., VARGA-VISI, É., & KOVÁCS, M. (2025). Liver Lipidomics, Histology, Transcriptomics, and Clinical Chemistry of Rats Intraperitoneally Treated with Fumonisin B1 for 5 days. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 73(39), 24975–24996. <https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.5C05715>

A tanulmány megírásához felhasznált irodalom idegen forrásból

- ALI, O., AGYARKO, E., GERENCSÉR, Z., BALOGH, K., MÉZES, M., KOVÁCS, M., MAKI, M., BESSELMA, N., YAKUBU, H. G., & SZABÓ, A. (2025). Differential organ responses to fumonisins in rabbits: kidney, liver, and spleen membrane fatty acid composition, oxidation markers, and histopathology. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, <https://doi.org/10.3389/FVETS.2025.1599805>
- ALI, O., & SZABÓ, A. (2024). Fumonisin distorts the cellular membrane lipid profile: A mechanistic insight. *Toxicology*, 506, 153860. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2024.153860>
- ANGELI, C., NAGY, T. M., HORVÁTH, L., VARGA, M., SZEKERES, A., TÓTH, G. K., JANÁKY, T., SZOLOMÁJER, J., KOVÁCS, M., KÖVÉR, K. E., & BARTÓK, T. (2022). Preparation of 3- O-, 5- O- and N-palmitoyl derivatives of fumonisin B1 toxin and their characterisation with NMR and LC-HRMS methods. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 39(10), 1759–1771. <https://doi.org/10.1080/19440049.2022.2116112>
- BURGER, H. M., ABEL, S., & GELDERBLOM, W. C. A. (2018). Modulation of key lipid raft constituents in primary rat hepatocytes by fumonisin B1 - Implications for cancer promotion in the liver. *Food and Chemical Toxicology*, 115, 34–41. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2018.03.004>
- BURGER, H.-M., ABEL, S., SNIJMAN, P. W., SWANEVELDER, S., & GELDERBLOM, W. C. A. (2007). Altered lipid parameters in hepatic subcellular membrane fractions induced by fumonisin B1. *Lipids*, 42(3), 249–261. <https://doi.org/10.1007/s11745-007-3025-9>
- CAO, C., XIAN, R., LIN, F., LI, X., LI, X., QIANG, F., & LI, X. (2022). Fumonisin B1 induces hepatotoxicity in mice through the activation of oxidative stress, apoptosis and fibrosis. *Chemosphere*, 296, 133910. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2022.133910>
- FRISVAD, J. C., SMEDSGAARD, J., SAMSON, R. A., LARSEN, T. O., & THRANE, U. (2007). Fumonisin B2 production by *Aspergillus niger*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(23), 9727–9732. <https://doi.org/10.1021/JF0718906>
- GALLI, G. M., GRISS, L. G., FORTUOSO, B. F., SILVA, A. D., FRACASSO, M., LOPES, T. F., SCHETINGER, M. R. S., GUNDEL, S., OURIQUE, A. F., CARNEIRO, C., MENDES, R. E., BOIAGO, M. M., & DA SILVA, A. S. (2020). Feed contaminated by fumonisin (*Fusarium* spp.) in chicks has a negative influence on oxidative stress and performance, and the inclusion of curcumin-loaded nanocapsules minimizes these effects. *Microbial Pathogenesis*, 148, 104496. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104496>
- GAO, Z., LUO, K., ZHU, Q., PENG, J., LIU, C., WANG, X., LI, S., & ZHANG, H. (2023). The natural occurrence, toxicity mechanisms and management strategies of Fumonisin B1 : A review. *Environmental Pollution*, 320, 121065. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2023.121065>
- GELDERBLOM, W. C., SMUTS, C. M., ABEL, S., SNIJMAN, S. D., VAN DER WESTHUIZEN, L., HUBER, W. W., & SWANEVELDER, S. (1997). Effect of fumonisin B1 on the levels and fatty acid composition of selected lipids in rat liver in vivo. *Food and Chemical Toxicology*, 35(7), 647–656. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301647>
- GUERRE, P., LASSALLETTE, E., BEAUJARDIN-DAURIAN, U., & TRAVEL, A. (2024). Fumonisin alone or mixed with other fusariotoxins increase the C22-24:C16 sphingolipid ratios in chicken livers, while deoxynivalenol and zearalenone have no effect. *Chemico-Biological Interactions*, 395, 111005. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2024.111005>

- HASCHEK, W. M., GUMPRECHT, L. A., SMITH, G., TUMBLESÓN, M. E., & CONSTABLE, P. D. (2001). Fumonisin toxicosis in swine: an overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. *Environmental Health Perspectives*, 109(Suppl 2), 251–257. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11359693>
- KARBANCIOGLU-GÜLER, F., & HEPERKAN, D. (2009). Natural occurrence of fumonisin B1 in dried figs as an unexpected hazard. *Food and Chemical Toxicology*, 47(2), 289–292. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2008.11.003>
- LASSALLETTE, E., COLLÉN, P. N., & GUERRE, P. (2023). Targeted sphingolipidomics indicates increased C22-C24:16 ratios of virtually all assayed classes in liver, kidney, and plasma of fumonisin-fed chickens. *Eco-toxicology and Environmental Safety*, 268. 115697. <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2023.115697>
- MARASAS, W. F. O., RILEY, R. T., HENDRICKS, K. A., STEVENS, V. L., SADLER, T. W., GELINEAU-VAN WAES, J., MISSMER, S. A., CABRERA, J., TORRES, O., GELDERBLOM, W. C. A., ALLEGOOD, J., MARTÍNEZ, C., MADDOX, J., MILLER, J. D., STARR, L., SULLARDS, M. C., ROMAN, A. V., VOSS, K. A., WANG, E., & MERRILL, A. H. (2004). Fumonisin disrupts sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *The Journal of Nutrition*, 134(4), 711–716. <https://doi.org/10.1093/JN/134.4.711>
- MIROCHA, C. J., CHEN, J., XIE, W., XU, Y., ABBAS, H. K., & HOGGE, L. R. (1996). Biosynthesis of fumonisin and aal derivatives by *Alternaria* and *Fusarium* in laboratory culture. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 392, 213–224. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1379-1_19
- MOGENSEN, J. M., LARSEN, T. O., & NIELSEN, K. F. (2010). Widespread occurrence of the mycotoxin fumonisin b(2) in wine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(8), 4853–4857. <https://doi.org/10.1021/JF904520T>
- PALENCIA, E. R., MITCHELL, T. R., SNOOK, M. E., GLENN, A. E., GOLD, S., HINTON, D. M., RILEY, R. T., & BACON, C. W. (2014). Analyses of black *Aspergillus* species of peanut and maize for ochratoxins and fumonisins. *Journal of Food Protection*, 77(5), 805–813. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-13-321>
- RENAUD, J. B., KELMAN, M. J., QI, T. F., SEIFERT, K. A., & SUMARAH, M. W. (2015). Product ion filtering with rapid polarity switching for the detection of all fumonisins and AAL-toxins. *Rapid Communications in Mass Spectrometry : RCM*, 29(22), 2131–2139. <https://doi.org/10.1002/RCM.7374>
- RHEEDER, J. P., MARASAS, W. F. O., & VISMER, H. F. (2002). Production of fumonisin analogs by *Fusarium* species. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(5), 2101–2105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/11976077>
- RIEDEL, S., ABEL, S., BURGER, H. M., SWANEVELDER, S., & GELDERBLOM, W. C. A. (2024). Fumonisin B1 protects against long-chained polyunsaturated fatty acid-induced cell death in HepG2 cells - implications for cancer promotion. *Biochimica et Biophysica Acta. Biomembranes*, 1866(5), 184310. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2024.184310>
- RIEDEL, S., ABEL, S., BURGER, H.-M., VAN DER WESTHUIZEN, L., SWANEVELDER, S., & GELDERBLOM, W. C. A. (2016). Differential modulation of the lipid metabolism as a model for cellular resistance to fumonisin B1-induced cytotoxic effects in vitro. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 109, 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.04.006>
- RIEDEL, S., ABEL, S., SWANEVELDER, S., & GELDERBLOM, W. C. A. (2015). Induction of an altered lipid phenotype by two cancer promoting treatments in rat liver. *Food and Chemical Toxicology*, 78, 96–104. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2015.01.023>
- RILEY, R. T., & MERRILL, A. H. (2019). Ceramide synthase inhibition by fumonisins: a perfect storm of perturbed sphingolipid metabolism, signaling, and disease. *Journal of Lipid Research*, 60(7), 1183–1189. <https://doi.org/10.1194/JLR.S093815>
- SHIER, W. T. (2000). The fumonisin paradox: A review of research on oral bioavailability of fumonisin B1, a mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme*. *Journal of Toxicology – Toxin Reviews*, 19(2), 161–187. <https://doi.org/10.1081/TXR-100100319>
- SOSA, M. C. S., GALLI, G. M., ALBA, D. F., GRISS, L. G., GEBERT, R. R., SOUZA, C. F., BALDISSERA, M. D., GLORIA, E. M., MENDES, R. E., ZANELATO, G. O., GRIS, A., BOIAGO, M. M., STEFANI, L. M., & DA SILVA, A. S. (2020). Pathogenetic effects of feed intake containing of fumonisin (*Fusarium verticillioides*) in early broiler chicks and consequences on weight gain. *Microbial Pathogenesis*, 147, 104247. <https://doi.org/10.1016/j.mic-path.2020.104247>
- SZABÓ, A., EMRI, M., TÓTH, Z., FAJTAI, D., DONKÓ, T., PETNEHÁZY, Ö., KÖRÖSI, D., REPA, I., TAKÁCS, A., KISIVÁN, T., GERENCSÉR, Z., ALI, O., TURBÓK, J., BÓTA, B., GÖMBÖS, P., ROMVÁRI, R., & KOVÁCS, M. (2024). Measurement of hepatic glucose (18F-fluorodeoxyglucose) uptake with positron emission tomography-magnetic resonance imaging in fumonisin B intoxicated rabbit bucks. *Scientific Reports*, 14(1), 18213. <https://doi.org/10.1038/S41598-024-68210-3>

- SZABÓ, A., FÉBEL, H., ALI, O., & KOVÁCS, M. (2019). Fumonisin B 1 induced compositional modifications of the renal and hepatic membrane lipids in rats – Dose and exposure time dependence. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 36(11), 1722–1739. <https://doi.org/10.1080/19440049.2019.1652772>
- SZABÓ, A., NAGY, S., ALI, O., GERENCSÉR, Z., MÉZES, M., BALOGH, K. M., BARTÓK, T., HORVÁTH, L., MOUHANNA, A., & KOVÁCS, M. (2021). A 65-Day Fumonisin B Exposure at High Dietary Levels Has Negligible Effects on the Testicular and Spermatological Parameters of Adult Rabbit Bucks. *Toxins*, 13(4), 237. <https://doi.org/10.3390/toxins13040237>
- SZABÓ, A., SZABÓ-FODOR, J., FÉBEL, H., ROMVÁRI, R., & KOVÁCS, M. (2014). Individual and combined haematotoxic effects of fumonisin B1 and T-2 mycotoxins in rabbits. *Food and Chemical Toxicology*, 72, 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.07.025>
- TARDIEU, D., BAILLY, J. D., SKIBA, F., MÉTAYER, J. P., GROSJEAN, F., & GUERRE, P. (2007). Chronic toxicity of fumonisins in turkeys. *Poultry Science*, 86(9), 1887–1893. <https://doi.org/10.1093/PS/86.9.1887>
- TOMASZEWSKA, E., RUDYK, H., ŚWIETLICKA, I., HUŁAS-STASIAK, M., DONALDSON, J., ARCZEWSKA, M., MUSZYŃSKI, S., DOBROWOLSKI, P., PUZIO, I., KUSHNIR, V., BREZVYN, O., MUZYKA, V., & KOTSYUMBAS, I. (2021). The Influence of Prenatal Fumonisin Exposure on Bone Properties, as well as OPG and RANKL Expression and Immunolocalization, in Newborn Offspring Is Sex and Dose Dependent. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13234. <https://doi.org/10.3390/IJMS222413234>
- VOSS, K. A., RILEY, R. T., NORRED, W. P., BACON, C. W., MEREDITH, F. I., HOWARD, P. C., PLATTNER, R. D., COLLINS, T. F. X., HANSEN, D. K., & PORTER, J. K. (2001). An overview of rodent toxicities: liver and kidney effects of fumonisins and Fusarium moniliforme. *Environmental Health Perspectives*, 109(Suppl 2), 259. <https://doi.org/10.1289/EHP.01109S2259>
- YU, S., JIA, B., LIU, N., YU, D., & WU, A. (2020). Evaluation of the Individual and Combined Toxicity of Fumonisin Mycotoxins in Human Gastric Epithelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 1–13. <https://doi.org/10.3390/IJMS21165917>

The liver and kidney damaging effects of low-dose fumonisin B1 mycotoxin in model and domestic animals (histology, changes in lipid composition, peroxidative damage)

András Szabó ^{1,2}, Ali Omeralfaroug ¹

¹ Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Institute of Physiology and Nutrition, Department of Physiology and Animal Health, Kaposvár, Hungary

² HUN-REN-MATE Mycotoxins in the Food Chain Research Group, Kaposvár-Gödöllő, Hungary

Summary

In this chapter, we summarize the results of experiments conducted over the past 12 years with fumonisin B1 and fumonisin B series mycotoxins. In most domestic or model animal experiments, we analyzed changes in the lipid profile of the liver and kidneys with varying sensitivity. The experiments were performed on rats, rabbits, and pigs, and the methodology used included high-resolution lipidomics, detailed histological analysis, blood biochemistry analysis, determination of lipid peroxidation and antioxidant parameters, and, in special cases, flow cytometry and PET-MR imaging. In this chapter, we present our results by species and organ, with precise references to the relevant publications. In addition to summarizing our results, we have attempted to define new research directions based on them and have also drawn attention to open questions that arose during our work.

Keywords: rat, rabbit, pig, fumonisin, toxicology, lipids, fatty acids

Madárembriológiai, illetve *in vitro* ősvarsejt-vizsgálatok

Lázár Bence ^{1,2,3}, Ecker András ^{1,2}, Tóth Arnold ^{1,2}, Tóth Roland ^{1,2},
Gócza Elen ^{*1,2}

¹ Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Genetika és Biotechnológia Intézet,
Állatbiotechnológia Tanszék, Gödöllő

² Agrár-biotechnológia és precíziós nemesítés az élelmiszerbiztonságért Nemzeti Laboratórium

³ Nemzeti Biodiverzitás-, és Génmegőrzési Központ, Haszonállat-génmegőrzési Intézet, Gödöllő

Összefoglalás

*A globálisan és hazánkban is évről évre egyre magasabb hőmérséklet és rendkívül aszályos nyarak kedvező feltételeket teremtenek a penészgombák megjelenésének a gabonafélék, takarmányok és élelmiszerek esetében, ami egyre magasabb mennyiségű és egyszerre többféle mikotoxin jelenlétéhez vezet. Ez nemcsak takarmányozási és élelmiszer-biztonsági kockázatot jelent, de az embrionális fejlődést is érinti. Számos felmérés azt is igazolta, hogy a szervezetünk multitoxikus hatásoknak van kitéve. Ennek az az oka, hogy bizonyos környezeti feltételek több penészgomba elszaporodásának is kedvezhetnek. Az állati takarmányok többféle alapanyagból kerülnek összeállításra, így azokba többféle toxin is bekerülhet. Számos kutatás foglalkozott már ezekkel a láthatatlan káros hatásokkal, melyek nem azonnal észlelhetők, de mivel nehezen ürülnek ki a szervezetből, nagyobb koncentrációban felhalmozódva igen komoly egészségügyi problémát okoznak minden élőlénynek. Kutatásunkban a T-2 toxin, a zearalenon (ZEN), valamint ezek együttes, úgynevezett multimikotoxikózis-hatását vizsgáltuk háztüyükembriók fejlődésére és ősvarsejt- (primordial germ cell, PGC) tenyészetek esetében. A vizsgálat középpontjában a fejlődési rendellenességek azonosítása, toxinfelhalmozódást mutató szövetek meghatározása, a génkifejeződés változásainak értékelése, valamint egy *in vitro* sejt kultúramodell-rendszer kidolgozása állt, amelynek segítségével a toxinszennyeződés sejtproliferációra és sejtciklusra gyakorolt kombinált hatásait lehetett kimutatni.*

Kulcsszavak: T-2 toxin, zearalenon, ősvarsejt

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

A téma aktualitását a globális környezetváltozás, az évről évre egyre magasabb hőmérséklet és szélsőséges időjárás adja. A NASA felmérései szerint 1880 óta az átlagos hőmérséklet-emelkedés 1,1 °C volt, míg ez a tendencia 1975 óta évtizedenként 0,2 °C-kal emelkedik (LENSSEN ÉS MTSAL, 2024; NASA GISTEMP CSAPAT, 2025). Hazánkban is egyre aszályosabb nyarak és enyhébb telek figyelhetők meg, ami kedvez a szántóföldi penészgombák folyamatos terjedésének és a mikotoxinok széles spektrumú jelenlétének.

A mikotoxinok egyes penészgombák másodlagos anyagcseretermékei, jellemzőjük az alacsony molekulásúly, illetve, hogy toxikus hatást fejtenek ki emberekre és állatokra egyaránt. Jelen vannak a legtöbb élelmiszerben, legyen az növényi vagy állati eredetű. Megtalálhatók a gabonafélékben, az olajos magvakban, a gyümölcsökben, a tejtermékekben és a borban is. Előfordulási gyakoriságuk eltér a különböző földrajzi helyeken, például az afrikai országokban jellemzően magasabbak az *Aspergillus* és *Penicillium* fajok által termelt mikotoxin-koncentrációk, mivel a magas hőmérséklet és a páratartalom kedvez ezen gombák szaporodásának (DRUSCH ÉS RAGAB, 2003;

KHOURY ÉS MTSAL, 2006; MARTINS ÉS MTSAL, 2007; KHOURY ÉS MTSAL, 2008; DOI ÉS UETSUKA, 2011; DARWISH ÉS MTSAL, 2014; NLEYA ÉS MTSAL, 2018; KHOURY ÉS MTSAL, 2019).

A gabonaalapú összetevők mikotoxinnal történő szennyeződése a feldolgozás előtt és után is megtörténhet, mivel az ezeket termelő gombák jelen lehetnek a növény vegetációs időszakától a betakarításon át a feldolgozásig bárhol. A gombák mennyiségének növekedését számos faktor befolyásolja, így az éghajlat, időjárás, domborzati viszonyok, a betakarítás ideje, vagy a tárolási és szállítási körülmények. A zearalenon toxin elsősorban a betakarítást megelőzően szokott képződni, de a nem megfelelő raktári tárolás során is megjelenhet. Gyakran más *Fusarium* mikotoxinokkal együtt jelenik meg, főleg dezoxinivalenol (DON) mellett (MARTINS, 2007; ROHWEDER ÉS MTSAL, 2011; GRENIER ÉS APPLGATE, 2013; MURUGESAN ÉS MTSAL, 2015).

A gabonafélék és a belőlük készült állati takarmányok a háziállatok takarmányozásának rendkívül lényeges összetevői. Nagy gondot jelent a gabonafélék etetése során azok mikotoxin-tartalma, mivel a gabonaalapú takarmányok körülbelül 70%-a szennyezett legalább egyféle mikotoxinnal (DIEKMAN ÉS GREEN, 1992; STREIT ÉS MTSAL, 2013).

A ZEN erősen citotoxikus és genotoxikus hatású, de a fő kockázati forrást hormonális hatása jelenti (DELLAFIORA ÉS MTSAL, 2017). A xenoösztrógenek közé tartozik, kémiai szerkezete hasonló a természetes ösztrogén szerkezetéhez, mint például a 17 β -ösztradiol (E2), így az ösztrogénreceptorhoz tud kötődni, ezzel képes a hormonháztartást megzavarni, ami számos szaporodásbiológiai problémához vezethet (KOWALSKA ÉS MTSAL, 2016). Ezen tulajdonságai miatt a ZEN a gazdasági haszonállatoknál ösztrogéndominanciát, szaporodásbiológiai és fertilitási problémákat tud okozni.

A baromfifajták viszonylag toleránsak a ZEN toxicitásával szemben, ami feltehetőleg a baromfi vérében található magas ösztrogén, főként E2-szintnek köszönhető. A természetesen előforduló ösztrogének magasabb receptoraftinitással rendelkeznek, mint a *Fusarium* toxinok (VÖLKE ÉS MTSAL, 2011), de a ZEN serkentő hatású lehet a petefészek fejlődésére nőivarban, továbbá hímnél késést okozhat a here fejlődésében (ALLEN ÉS MTSAL, 1981). Alacsony dózisú ZEN-bevitel ugyan nem jelent teljesítménycsökkenést a baromfiféléknél, de folyamatos fogyasztás esetén a ZEN vagy annak metabolitjai kimutathatók lesznek a vérből, a májból és a bélrendszerből is (LIU ÉS APPLGATE, 2020).

A kísérleteinkben szintén használt T-2 mikotoxint általában a *Fusarium tricinctum*, a *F. sporotrichioides*, a *F. poae*, a *F. graminearum* és a *Trichoderma viridae* fajok termelik (CREPPY, 2002). A T-2 a gombák másodlagos metabolitjaként jelenik meg, és hasonlóan fontos megemlíteni a HT-2-t is, mely a T-2 metabolitjaként alakul ki. Leginkább a gabonaféléket (árpa, búza, rozs, zab, kukorica) károsítja. Hőmérsékleti optimuma viszonylag alacsony, 8-14 °C, így a mérsékelt övön széles körben elterjedt (RABIE ÉS MTSAL, 1986). A T-2 megjelenésének elsődleges oka a magvak nedvességnek való kitettsége lehet. Ez előfordulhat akkor, ha a termés még a szántóföldön, a betakarításkor vagy azután marad nedves környezetben, de ugyanígy megtörténhet nem megfelelő tárolási körülmények között is. Kevésbé jól tűri a hőhatásokat, a legkevésbé 37 °C-on stabil (TRUSAL, 1985).

Kémiai felépítését tekintve spiro-epoxi-szeszkviterpén vázú tetraciklusos vegyületet alkot. Metabolitjától, a HT-2-től csupán a negyedik szénatomon levő acetylcsoporthoz különbözik. A kettő hatását megkülönböztetni nem is egyszerű feladat, ugyanis az állati szervezetbe bekerülve nagy gyorsasággal alakul át a T-2 HT-2-vé (ERIKSEN ÉS PETERSSON, 2004). Toxikus hatása többféleképpen is megnyilvánulhat. Alapvetően az eukarióta sejtekben károsítja a mitokondriumot, akadályozza a DNS, RNS és fehérje szintézisét. Utóbbi kétféleképpen játszódhat le: iniciációs stoppként, vagyis a peptidkötések létrejöttének gátlásaként vagy elongációs és terminációs stoppként, azaz a riboszóma

poliszómába való belépésének gátlásaként. Jó hír viszont, hogy a toxin a májban lebomlik, az izmokban instabil állapotban van, így gyorsan ürül és nem akkumulálódik (GYONGYOSSY-ISSA ÉS MTSAL, 1985; KOLOZSVÁRI, 2009).

Az első két feljegyzés a T-2 toxin hatásairól a második világháború alatt történt Oroszországban, majd később Japánban, míg az első humán megbetegedés Kínában fordult elő (MATEO ÉS MTSAL, 2002; WANG ÉS MTSAL, 1993). A sertések rendkívül érzékenyek erre a toxinra, mégis ritkák a súlyos mérgezések, mert az állatok a fertőzött takarmányt visszautasítják. Hízóknál a súlygyarapodás visszaesik, dermatotoxikus hatások jelennek meg az orron, a szájban. Drasztikusan károsítja az immunrendszert a fehér csontvelő irreverzibilis károsításával, aminek hatására csökken a vérben a fehérvérsejtek aránya. Jellegzetes tünetei a szédülés, hidegrázás, émelygés, hasmenés, hasi fájdalmak, vetélés is (ERIKSEN, 2003; RICHARD ÉS MTSAL, 2003).

A baromfik esetében a toxin különböző tüneteket eredményezhet. Tojóállományok esetén nem tapasztalhatunk takarmány-visszautasítást, de jelentős negatív hatással van a tojástermelésre és a tojások keltethetőségére. Emellett súlyosan károsítja a májat is (disztrófia, zsírosodás). Húshasznú brojlercsirkék esetén viszont fellép a csökkent takarmányfogyasztás, ezzel párhuzamosan pedig a súlygyarapodás visszaesése is (KOLOZSVÁRI, 2009; YAZAR ÉS OMURTAG, 2008).

A fent említett két toxin együttes vizsgálatát az indokolta, hogy mindkettőnek hasonló környezeti igényei vannak, így együttes előfordulásuk gyakori. Az egyes mikotoxinok közös, egymást erősítő, úgynevezett szinergista hatásának vizsgálata fontos kutatási feladat.

2. *In vivo* vizsgálatok

2.1. *Anyag és módszer*

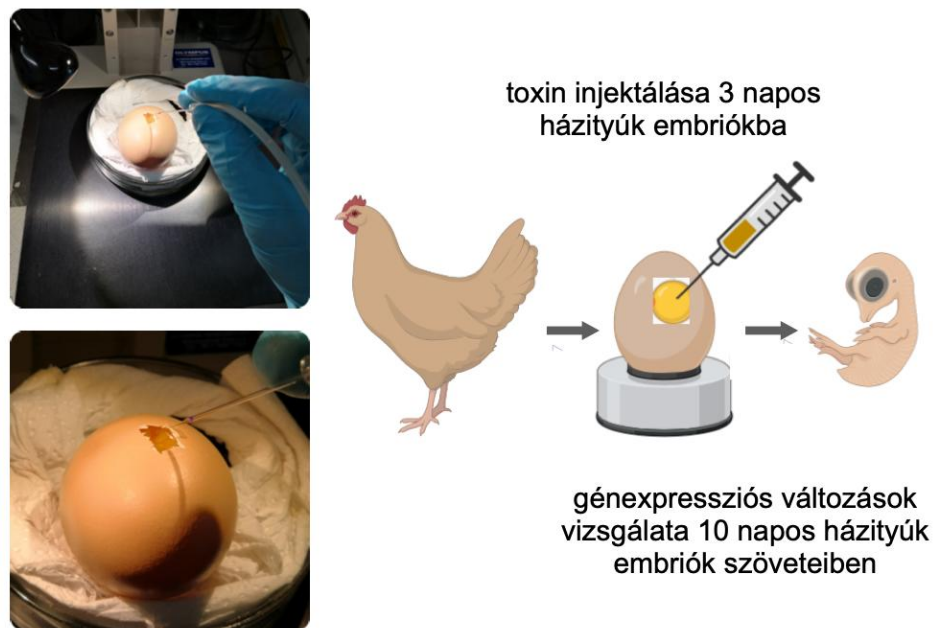
A MATE Genetika és Biotechnológia Intézetében (GBI) végzett vizsgálatainkban kendermagos erdélyi kopasznyakú tyúk tojásait használtunk fel. A tojásokat a NBGK Haszonállat Génmegőrzési Intézetéből kaptuk. A keltetés a GBI-ben, a kísérleti keltetőben történt 37,8 °C-on, 60%-os páratartalom mellett. A tojásokat az embrionális fejlődés 3. napjáig inkubáltuk. A tojások oldalán ablakot nyitottunk először a meszes héj, majd a sziket fedő membránok óvatos eltávolításával, így lehetővé téve az embrióba történő mikroinjektálást. A különböző koncentrációjú T-2 és ZEN mikotoxin-tartalmú oldatokat közvetlenül a háromnapos embriók szívébe injektáltuk egy üvegkapilláris segítségével (1. ábra).

A toxinoldatok hígítószere minden esetben DMEM-médium és steril víz 2:1 arányú keveréke volt, valamint a kontrollcsoport oldatai 1-1%-ban tartalmaztak metanolt és etanolt is, mivel a toxintörzsoldatok is ezekben lettek feloldva. T-2-t 5ng/μl koncentrációban, ZEN-t 20ng/μl koncentrációban, valamint a két toxin kevert oldatát, ami 5ng/μl T-2-t és 20ng/μl-es ZEN-t tartalmazó oldatokat használtunk. A vizsgálat során négy kísérleti csoportot alkalmaztunk: „kontroll”, „T-2”, „ZEN”, „T-2 + ZEN”. Az injektálásokat három ismételtsben végeztük, minden esetben 10 injektált embrió/csoport volt a tervezett mintaszám. Összesen 180 tojást használtunk fel. Az injektálások után a tojásokat laboratóriumi parafilmmel zártuk le és tovább keltettük a fejlődés 10. napjáig. 10 napos korban azt vizsgáltuk, hogy látható-e fejlődési rendellenesség, illetve, hogy kimutatható-e a toxin akkumulációja különböző szervekben (máj, ivarszerv, elővese), valamint a szikben és a tojásfehérjében. Az embriók májának kis lebenyéből RNS-t izoláltunk qPCR-analízishez, ezzel az injektálás sikerességét ellenőriztük. A génexpresszió alapján kiválasztott egyedek máj- és ivarszervmintáinak fixálását követően, immunhisztokémiai vizsgálatokat is végeztünk. A szövetmintákból proteináz K-t tartalmazó lízispufferben történő emésztést követően, fenol-kloroformos DNS-izolálást végeztünk, amit PCR-alapú ivarmeghatározáshoz használtunk fel (CHD1 primer). A PCR-termékek elektroforézise 1,5%-os agarózgélben történt.

A qPCR-es analízishez gyűjtött szerveket 300 µl TRIzol® oldatban, -70 °C-on tároltuk. Az izolált RNS-mintákat cDNS-íráshoz használtuk fel (High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Life Technologies)). A qPCR-reakcióhoz SYBR Green festéket használtunk. Három párhuzamos mérést végeztünk Eppendorf Mastercycler Realplex készüléket alkalmazva. Belső kontrollként (háztartási géneként) β -aktint (ACTB) alkalmaztunk, szuperoxid-dizmutáz 1 (SOD) és a kataláz (CAT) expresszióját vizsgáltuk.

A metszet készítéshez a szerveket 24-es plate-re gyűjtöttük, steril PBS-ben, majd a fixálás előtt a májat, az ivarszervet és a mezonefroszt megtisztítottuk a rajta maradt kötőszövetektől, majd a szerveket 4%-os PFA-ban fixáltuk. Ezt követően a mintákat 10%-os, 20%-os, 30%-os szukróz oldatsorba helyeztük egy-egy hétre. A szerveket ezek után 7,5%-os zselatinoldatba ágyztuk, majd izopentánban -50 °C-on lefagyasztottuk. A fagyott zselatinkockából kriosztát segítségével met-szeteket készítettünk. A metszeteken T-2 toxin specifikus antitesttel tudtuk detektálni a mezonefroszban és az ivarszervben felhalmozódott T-2 toxint.

A szik- és fehérjeminták mikotoxin-tartalmát, valamint az állatokkal etetett takarmányt és az injektált oldatok valós toxinkoncentrációját ELISA-alapú kvantitatív immunoassayvizsgálatot alkalmazva határoztuk meg. Minden esetben a kit gyártójának ajánlása alapján végeztük az extrakciókat és a vizsgálatokat. A mérési eredményeket MS Excel program segítségével elemeztük.

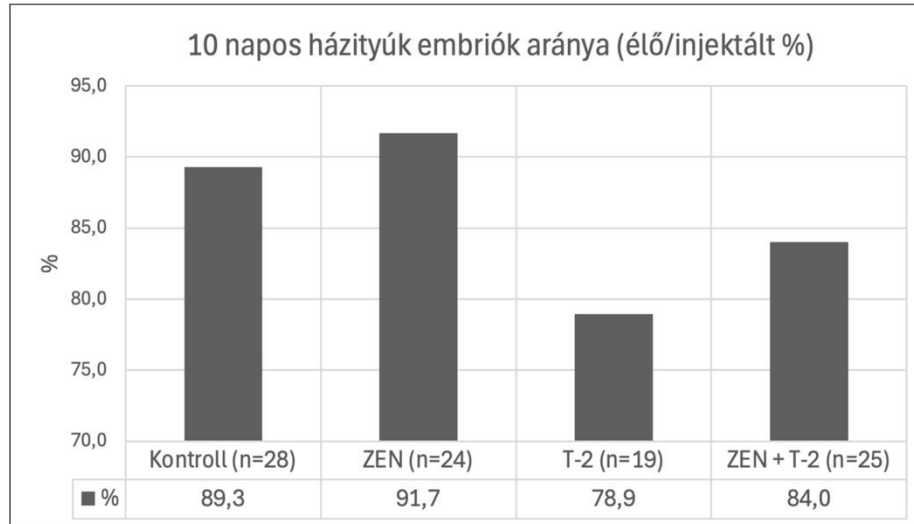


1. ábra. Toxin injektálása háromnapos embriók szívébe

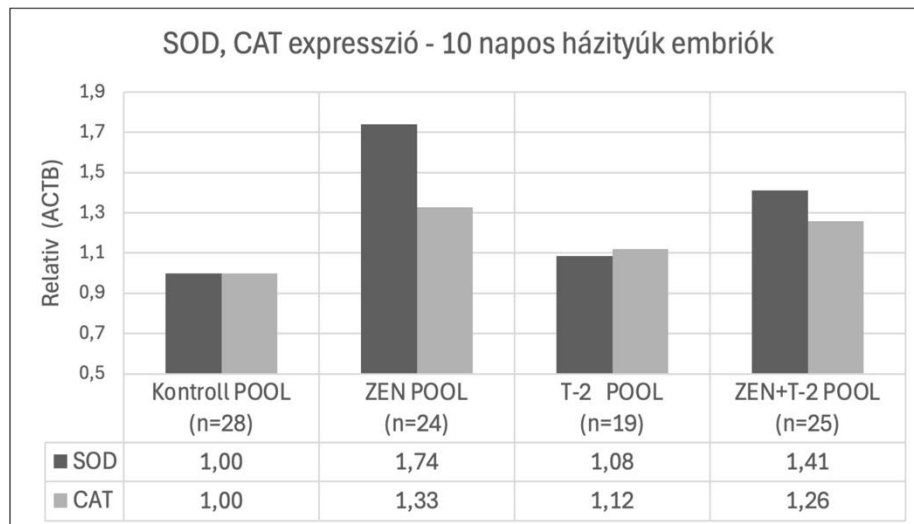
(Forrás: az ábra BioRender szoftvert alkalmazva készült)

2.2. Eredmények és értékelésük

Kísérleteink során három ismétlésben, ismétlésenként négy vizsgálati csoporttal dolgozva, összesen 121 embriót használtunk. 96 embrió esetében volt az injektálás sikeresnek tekinthető. Kizártuk azokat az embriókat, amelyek közvetlenül az injektálás után pusztultak el, mivel ezek az embriók az injektálási eljárás következtében, nem pedig a toxin hatása miatt pusztulhattak el. A keltetés 10. napján 83 élő embriót vizsgáltunk meg és készítettük elő további kísérletekhez. A kontrollegyedek 89,3%-ban maradtak életben. A toxinkezelt csoportokból ZEN esetében 91,7%, a T-2 esetében 78,9%, a kevert oldatból kapott embriók esetében pedig 84% volt a túlélési arány (2. ábra).



2. ábra. Az injektált embriók száma (n) és az injektálást túlélő embriók aránya (%)



3. ábra. A kontroll- és injektált minták esetében az azonos kezelésen átesett mintákból kinyert RNS-eket pooloztuk. Belső kontrollként β -aktint (ACTB) alkalmaztunk, a szuperoxid-dizmutáz 1 (SOD) és a kataláz (CAT) expresszióját hasonlítottuk össze a poolok esetében (n: a vizsgálatba bevont embriók száma)

A vizsgált gének expressziójának növekedése az injektálás során bevitt toxinok hatását mutatta, igazolva, hogy a mikotoxinok az embrióban oxidatív stresszt váltottak ki. A qPCR-analízis alapján a poolozott minták vizsgálatát követően a kontrollhoz viszonyítva elsősorban a SOD1 gén emelkedett expressziója volt megfigyelhető a ZEN és a ZEN + T-2 csoportban, míg a T-2-csoportban nem mutatkozott változás (3. ábra).

Jövőbeli terveink között szerepel további multitoxin-kombinációk injektálása házityúkembriókba. Ebben az esetben azt várjuk, hogy már kisebb egyedi toxinkoncentrációkat alkalmazva is látható lesz a toxinok hatása az embriók fejlődésére.

A fentebb bemutatott, előzetes eredmények alapján megállapítható, hogy bár az általunk alkalmazott koncentrációtartományban a toxinok nem voltak hatással az embriók mortalitási rátájára, de a bejuttatott toxinok hatására létrejött oxidatív stressz okozta változásokat ki lehetett

mutatni. A vizsgálatban legyűjtött minták további elemzését tervezzük, immunhisztokémiai vizsgálatokat, qPCR-analízist a tojásfehérjéből és a szikból eltett mintákban a toxinok koncentrációjának meghatározását és további genexpressziós vizsgálatokat is tervezünk.

3. *In vitro* vizsgálatok

Az *in vitro* vizsgálatainkat egy transzgénikus házityúkősisvarsejt-vonalon végeztük. A sejtvonalba bevitt FUCCI- (Fluorescent Ubiquitination-based Cell Cycle Indicator) konstrukció a sejtciklus különböző stádiumaiban eltérő színű riportergént expresszál, ami a G1-G0 fázisokban piros, az S fázisban sárga, a G2 fázisban pedig zöld fluoreszcens markerként jelenik meg a sejtek citoplazmájában (SAKAUE-SAWANO ÉS MTSAL, 2008). Mivel a sejtciklus egy kifejezetten komplex folyamat, amit több külső és belső tényező is befolyásol (ISRAELS ÉS ISRAELS, 2000), egy FUCCI-hoz hasonlóan érzékeny és gyors reagálású modell jelentősen megkönnyíti a sejtciklus folyamatait irányító hatások megfigyelését.

Mivel a mikotoxinoknak jelentős hatásuk van az állatok szaporodásbiológiai folyamataira, és a sejtek proliferációs rátájára is, így az ősisvarsejtek (őscsírasejtek, PGC-k), vagyis az ivarsejtek prekursorainak *in vitro* vizsgálata fontos eredményeket szolgáltathat ezen hatások megértéséhez. Az ősisvarsejt-tenyészetek használatát az teszi lehetővé, hogy házityúk esetén a PGC-vonalak létrehozására, azok fenntartására hatékony protokollok állnak rendelkezésre (WHYTE ÉS MTSAL, 2015).

3.1. Anyag és módszer

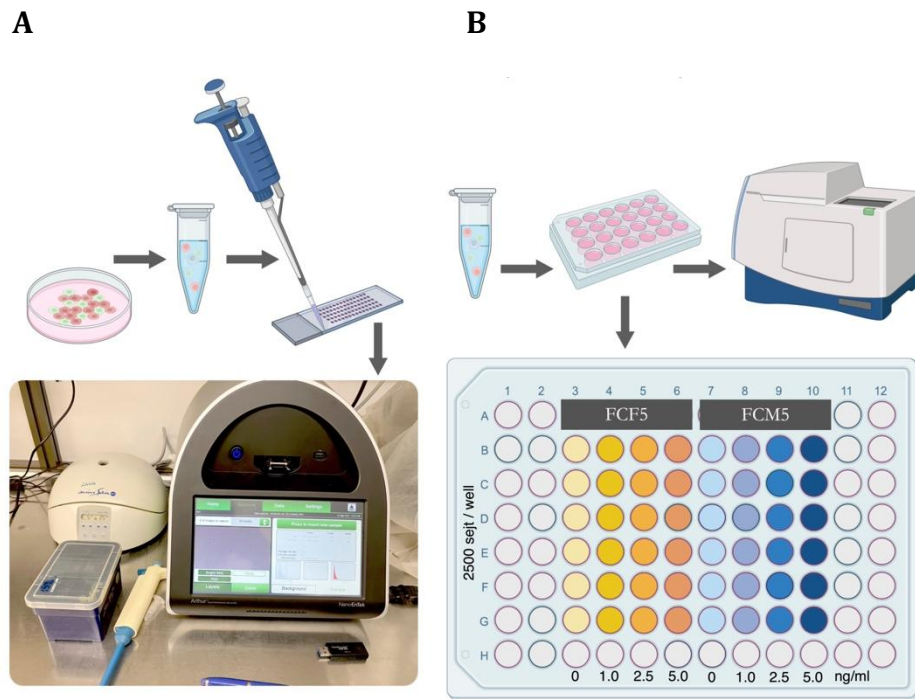
Az ősisvarsejteket fehér magyar tyúk embrióiból nyertük ki. A tojásokat 60 órán keresztül inkubáltuk 37,8 °C hőmérsékleten, majd az embriók dorzális aortájából 1-2 µl vért izoláltunk. Az embrionális fejlődés ezen stádiumában (a Hamburger-Hamilton 14–16. stádiuma) a PGC-k a vérkeringést használják a germinális félholdból az ivarlécekbe történő vándorlásukhoz, így a vérrel együtt ezeket a sejteket is izolálni lehet az embrióból. Ezek után a vért az ősisvarsejtekre specifikus tenyésztőmédiumba helyezve, a sejteket inkubátorban tenyésztettük tovább. Az említett médium az ősisvarsejtek osztódását támogatja, míg a vér egyéb sejtsejtes elemei elpusztulnak, így 3-4 hét tenyésztés után tiszta PGC-tenyészeteket hozhatunk létre.

A toxikológiai kísérleteinkhez két, általunk létrehozott, egy sejteredetű transzgénikus ősisvarsejt-vonalat használtunk. Az FCF5 (ZW) nőivarú és az FCM5 (ZZ) hímivarú tenyészetek minőségét qPCR-es, immunhisztokémiai, DNS-szekvenálási vizsgálatokkal, valamint timelapse videók készítésével validáltuk (ECKER ÉS MTSAL, 2024).

A mikotoxin kezeléshez ZEN és T-2 toxinokat használtunk. A PG-sejteket 96-well-es sejtenyésző edényekben (plate-ekben) kultiváltuk, 2500 sejt/well koncentrációban. A sejtszámolás a NanoEntek Arthur fluoreszcens sejtanalizátor segítségével történt (4.A ábra). A méréshez a ZEN esetén 5; 10; és 20ng/ml, a T-2 esetén pedig 1; 2,5; és 5ng/ml koncentrációkban vizsgáltuk a toxin hatását a sejtek duplikációs rátájára. A szinergista hatások kimutatását célzó együttes kezelésnél a ZEN koncentráció 10, illetve 20ng/ml volt, és ehhez társult a T-2 1; 2,5; vagy 5ng/ml-es koncentrációja. A méréshez az ImageXpress Pico automatizált képkészítő és képelemző rendszert használtuk (4.B ábra), ami a tenyészetekről 48 órán keresztül, 4 óránként készített képeket. 3-3 párhuzamos well-ben mért sejtszámok átlagát összehasonlítva végeztük el az adatok kiértékelését. Ezekkel a mérésekkel részletes bepillantást nyerhettünk a hosszabb mikotoxin-kitettség okozta folyamatokra a házityúk ősisvarsejtek sejtciklusa esetén.

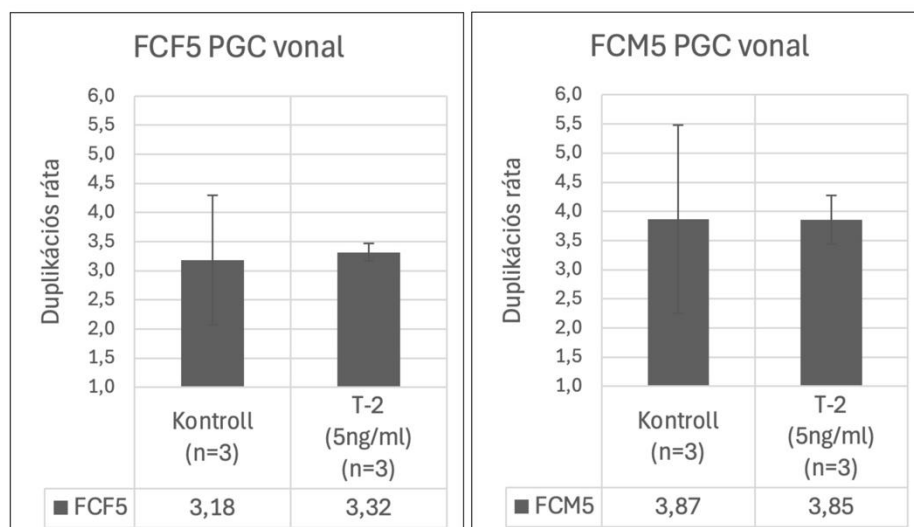
3.2. Eredmények és értékelésük

Eredményeink azt mutatták, hogy 5ng/ml T-2-koncentráció-kezelés esetében az FCF5 (ZW), és az FCM5 (ZZ) PGC-vonalaknál a duplikációs rátában nem volt szignifikáns eltérés (5. ábra), azonban a 2,5 és 5ng/ml T-2-koncentráció megemelte a G1-G0 fázisban levő piros sejtek arányát a tenyészetben. A G0 vegetatív fázis általában akkor aktiválódik a sejteknél, ha olyan negatív környezeti hatás éri őket, ami miatt felfüggesztik a sejtciklust az említett hátrányos hatás elmúlásának idejére. Ez alapján feltételezhetjük, hogy a T-2 mikotoxin jelenléte érzékenyen érintette a sejtek sejtciklusát. A ZEN esetén ezt a változást nem figyeltük meg, azonban a kombinált kezelés nem csak a piros sejtek arányát emelte meg a tenyészetben (1; 2,5ng/ml T-2 + 20ng/ml ZEN), hanem bizonyos esetekben (5ng/ml T-2 + 20ng/ml ZEN) a nem fluoreszcens sejtek arányát is. A transzgénikus vonalainkban a tartósan nem fluoreszcens sejtek legtöbbször az elpusztult sejteket jelentik. Ez alapján valószínűsíthető, hogy ez a toxinkoncentráció már nem csak vegetatív stádiumba szorította a sejteket, hanem el is pusztította azokat.

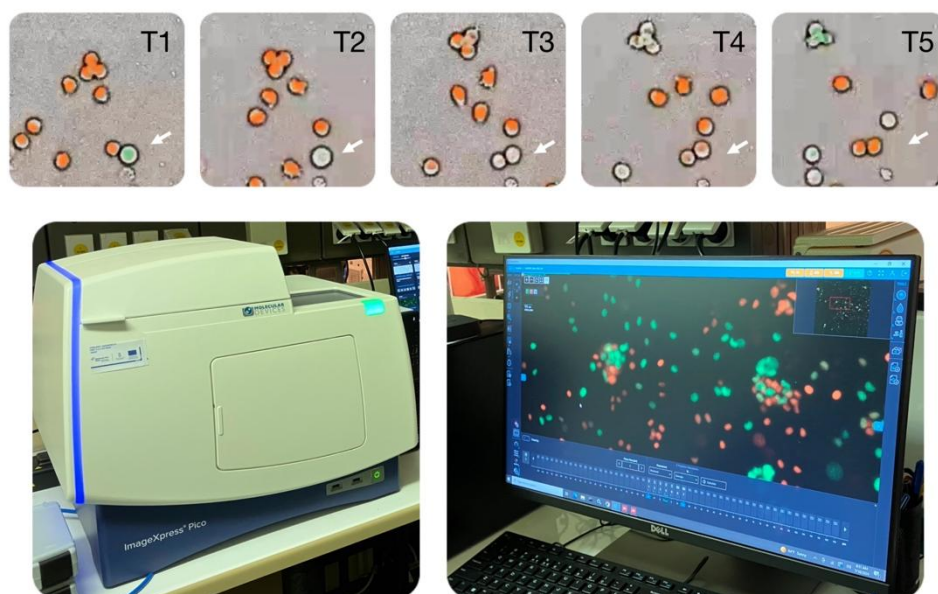


4. ábra. A PG sejtek toxin kezelésének menete. A: Sejtszám meghatározása Arthur fluoreszcens sejtanalizátort alkalmazva. B: ImageXpress Pico automatizált képalkotó és képelemző rendszer alkalmazása a sejtszám meghatározására. Az ábra alsó részében látható a mérések során alkalmazott mérési elrendezés egy 96-well-es tenyésztőedény esetében

(Forrás: az ábra BioRender szoftvert alkalmazva készült)



5. ábra. FUCCI riporter gént expresszáló FCF5 és FCM5 PGC-vonalak duplikációs rátájának összehasonlítása. A sejtszám meghatározása az ImageXpress Pico automatizált képalkotó és képelemző rendszert alkalmazva történt. Az ábrán látható, hogy az 5ng/ml T-2 koncentrációjú toxinkezelés hatására a sejtvonalak duplikációs rátája nem mutatott szignifikáns változást (n: a párhuzamos mérések számát mutatja)



6. ábra. A FUCCI riporter gént expresszáló FCF5 és FCM5 PGC-vonalak esetében a sejtciklus fázisainak elemzése az ImageXpress Pico automatizált képalkotó és képelemző rendszert alkalmazva történt. A mérés során négyóránként került meghatározásra a piros (G1), sárga (S) és zöld (G2) fluoreszcenciát mutató sejtek, illetve a nem fluoreszcens (M) fázisban található sejtek, valamint a szintén nem fluoreszkáló, elpusztult sejtek száma. A felső képsor mutatja be azt, hogy hogyan változik a PG-sejtek fluoreszcenciája a sejtciklus különböző fázisaiban, a nyíl által jelzett sejt/sejtek esetében T1, T2 (G2), T3 (M), T4, T5 (G1)

Köszönetnyilvánítás

A kutatásokat a GÉNNET21 (VEKOP-2.3.2-16-2016-00012), 2019-2.1.11-TÉT-2019-00036, NETPOULSAFE (H2020-RUR-101000728) és az „Agrár-biotechnológia és precíziós nemesítés az élelmiszerbiztonságért” elnevezésű RRF-2.3.1-21-2022-00007 pályázatok támogatták.

Irodalom

- ALLEN, N. K., MIROCHA, C. J., WEAVER, G., AAKHUS-ALLEN, S., & BATES, F. (1981). Effects of dietary zearalenone on finishing broiler chickens and young turkey poults. *Poultry Science*, 60(1), 124–131. <https://doi.org/10.3382/ps.0600124>
- CREPPY, E. E. (2002). Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol. Lett.* 127(1–3), 19–28. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00479-9](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00479-9)
- DARWISH, W. S., IKENAKA, Y., NAKAYAMA, S. M. M., & ISHIZUKA, M. (2014). An overview on mycotoxin contamination of foods in Africa. *J. Vet. Med. Sci.*, 76(6), 789–797. <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0563>
- DELLAFIORA, L., RUOTOLO, R., PEROTTI, A., CIRLINI, M., GALAVERNA, G., COZZINI, P., BUSCHINI, A., & DALL'ASTA, C. (2017). Molecular insights on xenoestrogenic potential of zearalenone-14-glucoside through a mixed in vitro/in silico approach. *Food Chem. Toxicol.*, 108, 257–266. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.07.062>
- DIEKMAN, M. A., & GREEN, M. L. (1992). Mycotoxins and reproduction in domestic livestock. *J. Anim. Sci.*, 70(5), 1615–1627. <https://doi.org/10.2527/1992.7051615x>
- DOI, K., & UETSUKA, K. (2011). Mechanisms of mycotoxin-induced neurotoxicity through oxidative stress-associated pathways. *Int. J. Mol. Sci.*, 12(8), 5213–5237. <https://doi.org/10.3390/ijms12085213>
- DRUSCH, S., & RAGAB, W. (2003). Mycotoxins in fruits, fruit juices, and dried fruits. *J. Food Prot.*, 66(8), 1514–1527. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-66.8.1514>
- ECKER, A., LÁZÁR, B., TÓTH, R. I., URBÁN, M., HOFFMANN, O. I., FEKETE, ZS., BARTA, E., UHER, F., MATULA, ZS., VÁRKONYI, E., & GÓCZA, E. (2024). Creating a novel method for chicken primordial germ cell health monitoring using the fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator reporter system. *Poult Sci*, 103(10), 104144. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2024.104144>
- EL KHOURY, A., RIZK, T., LTEIF, R., AZOURI, H., DELIA, M. L., & LEBRIHI, A. (2006). Occurrence of ochratoxin A- and aflatoxin B1-producing fungi in Lebanese grapes and ochratoxin A content in musts and finished wines during 2004. *J. Agric. Food Chem.*, 54(23), 8977–8982. <https://doi.org/10.1021/jf062085e>
- EL KHOURY, A., RIZK, T., LTEIF, R., AZOURI, H., DELIA, M. L., & LEBRIHI, A. (2008). Fungal contamination and Aflatoxin B1 and Ochratoxin A in Lebanese wine-grapes and musts. *Food Chem. Toxicol. an Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 46(6), 2244–2250. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.02.026>
- ERIKSEN, G. S. (2003). Metabolism and Toxicity of Trichothecenes, *Doctoral thesis*, Uppsala, Sweden
- ERIKSEN, G. S., & PETTERSSON, H. (2004). Toxicological evaluation of trichothecenes in animal feed. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 114(1–4), 205–239. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2003.08.008>
- GRENIER, B., & APPLGATE, T. J. (2013). Modulation of intestinal functions following mycotoxin ingestion: Meta-analysis of published experiments in animals. *Toxins (Basel)*, 5(2), 396–430. <https://doi.org/10.3390/toxins5020396>
- GYONGYOSSY-ISSA, M. I. C., KHANNA, V., & KHACHATOURIANS, G. C. (1985). Characterisation of hemolysis induced by T-2 toxin. *Biochim. Biophys. Acta*, 838(2), 252–256. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(85\)90086-8](https://doi.org/10.1016/0304-4165(85)90086-8)
- ISRAELS, E. D., & ISRAELS, L. G. (2000). The Cell Cycle. *Oncologist*, 5(6), 510–513. <https://doi.org/10.1634/the-oncologist.5-6-510>
- KHOURY, D. E., FAYJALOUN, S., NASSAR, M., SAHAKIAN, J., & AAD, P. Y. (2019). Updates on the Effect of Mycotoxins on Male Reproductive Efficiency in Mammals. *Toxins (Basel)*, 11(9), 515. <https://doi.org/10.3390/toxins11090515>
- KOLOZSVÁRI, T. (2009). A mikotoxinok szerepe a gazdasági haszonállatok takarmányozásában. *Diploma dolgozat*
- KOWALSKA, K., HABROWSKA-GÓRCZYŃSKA, D. E., & PIASTOWSKA-CIESIELSKA, A. W. (2016). Zearalenone as an endocrine disruptor in humans. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 48, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.10.015>
- LENSSEN, N., SCHMIDT, G. A., HENDRICKSON, M., JACOBS, P., MENNE, M. J., & RUEDY, R. (2024). 'A NASA GISTEMPv4 Observational Uncertainty Ensemble', *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*, 129(17), <https://doi.org/10.1029/2023JD040179>
- LIU, J., & APPLGATE, T. (2020). Zearalenone (ZEN) in Livestock and Poultry: Dose, toxicokinetics, toxicity and estrogenicity. *Toxins (Basel)*, 12(6), 377. <https://doi.org/10.3390/toxins12060377>
- MARTINS, H. M., GUERRA, M. M. M., & BERNARDO, F. M. D. A. (2007). Occurrence of aflatoxin B1 in dairy cow's feed over 10 years in Portugal (1995–2004). *Rev. Iberoam. Micol.*, 24(1), 69–71. [https://doi.org/10.1016/S1130-1406\(07\)70017-7](https://doi.org/10.1016/S1130-1406(07)70017-7)
- MATEO, J. J., MATEO, R., & JIMÉNEZ, M. (2002). Accumulation of type A trichothecenes in maize, wheat and rice by *Fusarium sporotrichioides* isolates under diverse culture conditions. *Int. J. Food Microbiol.*, 72(1–2), 115–123. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(01\)00625-0](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(01)00625-0)

- MURUGESAN, G. R., LEDOUX, D. R., NAEHRER, K., BERTHILLER, F., APPELGATE, T. J., GRENIER, B., PHILLIPS, T. D., & SCHATZMAYR, G. (2015). Prevalence and effects of mycotoxins on poultry health and performance, and recent development in mycotoxin counteracting strategies. *Poult. Sci.*, 94(6), 1298–1315. <https://doi.org/10.3382/ps/pev075>
- NASA GISTEMP TEAM (2025). 'GISS Surface Temperature Analysis (GISTEMP) version 4', Dataset accessed 2025-05-27 at <https://data.giss.nasa.gov/gistemp/>
- NLEYA, N., ADETUNJI, M. C., & MWANZA, M. (2018). Current Status of Mycotoxin Contamination of Food Commodities in Zimbabwe. *Toxins (Basel)*, 10(5), 89. <https://doi.org/10.3390/toxins10050089>
- RABIE, C. J., SYDENHAM, E. W., THIEL, P. G., LÜBBEN, A., & MARASAS, W. F. O. (1986). T-2 toxin production by *Fusarium acuminatum* isolated from oats and barley. *Appl. Environ. Microbiol.*, 52(3), 594–596. <https://doi.org/10.1128/aem.52.3.594-596.1986>
- RICHARD, J., PAYNE, G., DESJARDINS, A., MARAGOS, C., NORRED, W., & PESTKA, J. (2003). Mycotoxins: Risks in plant, animal and human systems. *CAST Task Force Report*, 139. 101–103.
- ROHWEDER, D., VALENTA, H., SONDERMANN, S., SCHOLLENBERGER, M., DROCHNER, W., PAHLOW, G., DÖLL, S., & DÄNICKE, S. (2011). Effect of different storage conditions on the mycotoxin contamination of *Fusarium culmorum*-infected and non-infected wheat straw. *Mycotoxin Res.*, 27, 145–153. <https://doi.org/10.1007/s12550-011-0087-6>
- SAKAUE-SAWANO, A., KUROKAWA, H., MORIMURA, T., HANYU, A., HAMA, H., OSAWA, H., KASHIWAGI, S., FUKAMI, K., MIYATA, T., MIYOSHI, H., IMAMURA, T., OGAWA, M., MASAI, H., & MIYAWAKI, A. (2008). Visualizing Spatiotemporal Dynamics of Multicellular Cell-Cycle Progression. *Cell*, 132(3), 487–498. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.033>
- STREIT, E., SCHWAB, C., SULYOK, M., NAEHRER, K., KRŠKA, R., & SCHATZMAYR, G. (2013). Multi-mycotoxin screening reveals the occurrence of 139 different secondary metabolites in feed and feed ingredients. *Toxins (Basel)*, 5(3), 504–523. <https://doi.org/10.3390/toxins5030504>
- TRUSAL, L. R. (1985). Stability of T-2 mycotoxin in aqueous media. *Appl. Environ. Microbiol.*, 50(5), 1311–1312. <https://doi.org/10.1128/aem.50.5.1311-1312.1985>
- VÖLKE, I., SCHRÖER-MERKER, E., & CZERNY, C.-P. (2011). The Carry-Over of Mycotoxins in Products of Animal Origin with Special Regard to Its Implications for the European Food Safety Legislation. *Food Nutr. Sci.*, 2(8), 852–867. <https://doi.org/10.4236/fns.2011.28117>
- WANG, Z. G., FENG, J. N., & TONG, Z. (1993). Human toxicosis caused by moldy rice contaminated with *Fusarium* and T-2 toxin. *Biomed. Environ. Sci.*, 6, 65–70.
- WHYTE, J., GLOVER, J. D., WOODCOCK, M., BRZESZCZYŃSKA, J., TAYLOR, L., SHERMAN, A., KAISER, P., & MCGREW, M. J. (2015). FGF, Insulin, and SMAD Signaling Cooperate for Avian Primordial Germ Cell Self-Renewal. *Stem Cell Reports*, 5(6), 1171–1182. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2015.10.008>
- YAZAR, S., & OMURTAG, G. Z. (2008). Fumonisin, trichothecenes and ralenone in cereals. *International Journal of Molecular Sciences*, 9(11), 2062–2090. <https://doi.org/10.3390/ijms9112062>

Avian embryological and *in vitro* primordial germ cell studies

Bence Lázár ^{1,2,3}, András Ecker ^{1,2}, Arnold Tóth ^{1,2}, Roland Tóth ^{1,2}, Elen Gócza  ^{*1,2}

¹Hungarian University of Agriculture and Life Sciences,

Institute of Genetics and Biotechnology, Animal Biotechnology Department, Gödöllő, Hungary

²Agribiotechnology and Precision Breeding for Food Security National Laboratory, Gödöllő, Hungary

³National Centre for Biodiversity and Gene Conservation, Institute for Farm Animal Gene Conservation, Gödöllő, Hungary

Summary

*Global climate change, characterized by rising temperatures and progressively drier summers, has generated optimal conditions for the proliferation of molds in cereals, animal feeds, and food products. This has led to elevated concentrations and a broader spectrum of mycotoxins worldwide, including in Hungary. Mycotoxins represent a significant risk to both food and feed safety and have been associated with the disruption of embryonic development in numerous species. A broad range of investigations indicates that exposure to multiple mycotoxins is common, as environmental factors often promote the simultaneous growth of different mold species. Furthermore, the mixed cereal composition of animal feeds increases the likelihood of simultaneous contamination by various mycotoxins. The toxic effects of these compounds are often impaired by their slow elimination rates, which allow bioaccumulation and can ultimately result in toxic concentrations capable of causing rapid and severe pathophysiological outcomes. The present study evaluates the individual and combined effects of T-2 toxin and zearalenone (ZEN)—a condition referred to as multi-mycotoxicosis—on the development of *Gallus gallus domesticus* (chicken) embryos and on chicken Primordial Germ Cell (PGC) cultures. The investigation focused on identifying developmental abnormalities, determining tissue types in which toxin accumulation occurs, assessing alterations in gene expression, and developing an *in vitro* cell culture model system to detect multiple effects of toxin contamination on cell proliferation and the cell cycle.*

Keywords: T-2 toxin, zearalenone, germ cell

Rejtett veszélyek a korai embrionális fejlődés során

Mikotoxinok hatása a preimplantációs embrió integritására

Bodrogi Lilla ¹, Aburawash Raed Ali ^{1,2}

¹ Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Genetika és Biotechnológia Intézet,
Állatbiotechnológia Tanszék, Gödöllő, Magyarország

² City for Scientific Research and Technology Applications, Arid Lands Cultivation Research Institute,
Department of Livestock Research, Alexandria, Egyiptom

Összefoglalás

A mikotoxinok preimplantációs embriófejlődésre gyakorolt hatása kiemelt kutatási téma lett az utóbbi években. Ezek a természetes eredetű gombamérgek a megtermékenyített petesejtől a blasztociszaállapotig befolyásolják az embrionális fejlődést, különösen az alapvető sejtosztódási és differenciációs folyamatokat. A preimplantációs időszak rendkívül érzékeny, ezért a mikotoxinok ilyen korai expozíciója jelentősen ronthatja az embrió életképességét és későbbi fejlődését. Humán biomonitoring-vizsgálatok igazolják a mikotoxinok jelenlétét a várandós nők szervezetében, elsősorban a dezoxinivalenol, zearalenon és ochratoxin A vegyületek formájában. Bár közvetlen humán klinikai adatok még korlátozottak, laboratóriumi és állatkísérletes vizsgálatok részletes mechanisztikus betekintést nyújtanak a mikotoxinok fejlődésre gyakorolt hatásaiba. Különösen fontos a szubletális expozíciók szintek vizsgálata, amelyek nem okoznak akut sejtpusztulást, de hosszú távon befolyásolhatják a sejtek működését és a fejlődési folyamatokat. A mikotoxinok környezeti jelenléte mind humán, mind állategészségügyi szempontból komoly kockázatot jelent, ezért hatásuk feltárása elengedhetetlen a korai embriófejlődés védelméhez.

Kulcsszavak: preimplantációs embriófejlődés, blasztocisza, állatmodellek, in vitro toxikológiai vizsgálatok

1. Bevezetés

A mikotoxinok preimplantációs embriófejlődésre gyakorolt hatása az elmúlt években egyre inkább a tudományos érdeklődés középpontjába került. Különösen fontos megérteni, hogy ezek a természetes eredetű gombamérgek hogyan hatnak az emlősök fejlődésének legkorábbi szakaszaira – a megtermékenyített petesejtől egészen a hólyagcsíra-, azaz blasztociszaállapotig. Ebben az időablakban alapvető sejtosztódási és differenciálódási folyamatok zajlanak, így, ha ebben a rendkívül érzékeny időszakban káros hatások érik az embriót, az jelentősen befolyásolhatja annak életképességét és későbbi fejlődését.

Bár humán és állati modelleken számos tanulmány és összefoglaló született a témában, a preimplantációs szakasz részletes vizsgálata még mindig nem teljes körű, ezért ennek feltárása továbbra is kiemelt kutatási feladat.

Humán biomonitoring-vizsgálatok és az amnionfolyadék összetételének elemzése során többféle mikotoxin jelenlétét is kimutatták terhes nők szervezetében (HEYNDRICKX ÉS MTSAL, 2015; RITIENI, 2010). A dezoxinivalenol (DON), a zearalenon (ZEN) és az ochratoxin A (OTA) tartoznak

a leggyakrabban azonosított vegyületek közé. Bár közvetlen, humán preimplantációs embriókra vonatkozó klinikai adatok korlátozottan állnak rendelkezésre, az expozíció ténye egyértelműen bizonyított (KINKADE ÉS MTSAL, 2021; KYEI ÉS MTSAL, 2022). A humán adatok hiányosságait részben pótolják a laboratóriumi és állatkísérletes vizsgálatok (HSUUW ÉS MTSAL, 2013; LONG ÉS MTSAL, 1992), amelyek részletesebb mechanisztikus ismereteket nyújtanak a mikotoxinok preimplantációs fejlődésre gyakorolt hatásairól (YANG ÉS MTSAL, 2018; ZHAO ÉS MTSAL, 2014).

A mikotoxinok korai embrionális fejlődésre gyakorolt hatásában kiemelt jelentőséggel bír az expozíciós szint, különösen a szubletális koncentrációtartományban. Ez az a kitettségi szint, amely ugyan nem okoz közvetlen sejtpusztulást vagy akut toxicitást, mégis képes befolyásolni a sejtek működését és a fejlődési folyamatokat, így hosszú távon is káros következményekkel járhat. Mivel ilyen szubletális dózisok valós körülmények között is előfordulhatnak – például a táplálékon vagy a környezeti kitettségén keresztül –, ezek hatásainak vizsgálata kulcsfontosságú annak megértéséhez, hogy a mikotoxinok milyen módon és mértékben veszélyeztetik a korai embrionális fejlődést, mind humán, mind állategészségügyi szempontból.

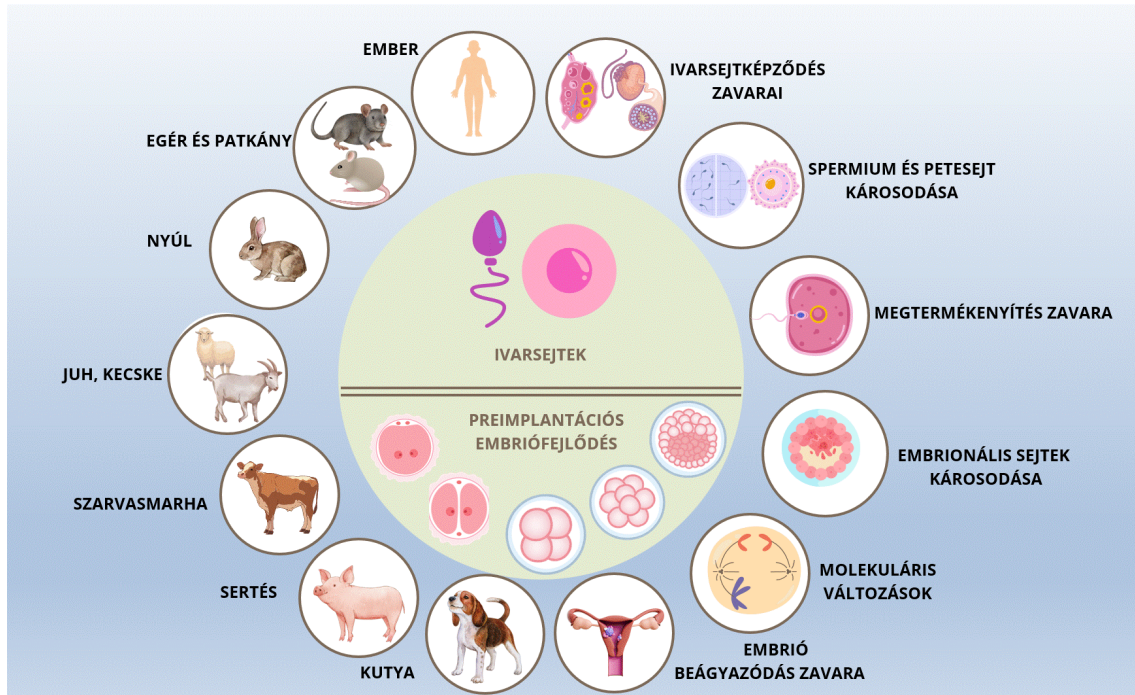
2. Mikotoxinok típusai és forrásai

Az Európai Unió vizsgálatai szerint a fuzáriumtoxinok – amelyeket a *Fusarium* penészgombák termelnek – széles körben elterjedtek a gabonaalapú élelmiszerláncban, és komoly egészségügyi kockázatot jelentenek mind az emberi, mind az állati szervezetre. Napjainkra több mint 400 különböző mikotoxint azonosítottak, azonban jelenlegi ismereteink alapján a gabonafélékben világszerte leggyakrabban előforduló és legjelentősebb mikotoxinok az aflatoxinok, az OTA, a patulin, a fumonizinek, a ZEN, valamint a trichotecének – beleértve a T-2 toxint és a DON-t. E vegyületek többsége már a szántóföldön keletkezik, és ott szennyezi a gabonát (PIACENTINI ÉS MTSAL, 2019).

Fontos kiemelni, hogy a mikotoxinok olyan forrásokban is megjelenhetnek, amelyeket jelenleg nem feltétlenül tekintünk kockázatosnak. Például kimutatták, hogy az ivóvízben is előfordulhat mikotoxin-szennyeződés, amely akár a zuhanyzás során keletkező vízpermet belélegzésével is káros hatást fejthet ki. Emellett a palackozott víz sem feltétlenül mentes a mikotoxinoktól (AL-GABR ÉS MTSAL, 2013; CABRAL ÉS PINTO, 2002). Ezen alternatív források azonosítása kiemelt jelentőséggel bír, különösen az érzékeny populációk – például gyermeket tervező párok, várandós nők és kisgyermekek – védelme szempontjából.

3. Mikotoxinok hatása a preimplantációs embrió molekuláris folyamataira

A mikotoxinok preimplantációs embriófejlődésre gyakorolt hatása az elmúlt években egyre inkább a tudományos érdeklődés fókuszába került. A különböző embrionális sejttípusok eltérő érzékenységet mutatnak a mikotoxinokkal szemben. A sejttípusok esetében a tüszősejt reagál legérzékenyebben, ezt követi az embrió, míg a petesejt mutatja a legkisebb érzékenységet. Ez a sorrend fontos szempont lehet a mikotoxinok reprodukciós hatásainak értékelésében, különösen *in vitro* modellek alkalmazásakor (LU ÉS SUN, 2025; ZHANG ÉS MTSAL, 2018). Azonban általános következtetések is levonhatók, ez különösen igaz azokra a sejszintű mechanizmusokra – például oxidatív stressz, apoptózis, mitokondriális diszfunkció –, amelyek a mikotoxinok hatására aktiválódnak, és amelyek függetlenül a fajtól, az embrió életképességét és fejlődési potenciálját befolyásolják (1. ábra). A mikotoxin-expozíció különböző szinteken befolyásolja az emlőállatok reprodukciós folyamatait, az ivarsejtképződéstől kezdve a megtermékenyítésen és az embrió korai sejtosztódásán át egészen a beágyazódásig. Az ábra a különböző állatfajok (egér, nyúl, sertés, szarvasmarha stb.) és az ember preimplantációs fejlődésének kulcslépéseit és a mikotoxinok által érintett főbb folyamatokat szemlélteti.



1. ábra. A mikotoxinok hatásai a preimplantációs embriófejlődés során

(Forrás: saját szerkesztés)

3.1. Oxidatív stressz és antioxidáns védekezés

Számos tanulmány igazolja, hogy a mikotoxin-expozíció a legtöbb vizsgált állatmodellben oxidatív stresszt vált ki, fokozza a szabadgyökök termelődését, és növeli az apoptotikus sejtek arányát az embrióban. Ezek a sejtszintű károsodások hozzájárulnak az embriófejlődés akadályozásához, valamint a reprodukciós siker csökkenéséhez. Ugyanakkor az antioxidáns-kezelések képesek mérsékelni az oxidatív károsodás mértékét, így potenciális terápiás célpontként szolgálhatnak a mikotoxinok által kiváltott korai embrionális károsodások megelőzésében.

Saját kutatásaink során *in vitro* nyúl embrionális sejt kultúrában és *in vitro* tenyésztett nyúl embriókon vizsgáljuk a mikotoxinok sejt működésre gyakorolt hatását, különös tekintettel az élet-tani szabadgyökképződésre és az ehhez kapcsolódó szabályozási folyamatokra. Emellett tanulmányozzuk a szabadgyökök semlegesítését végző, úgynevezett antioxidáns rendszer működését, valamint ezen rendszerek kölcsönhatásait. Különösen érdekes kérdés, hogy a szabadgyökképzésért felelős enzimek – elsősorban a NADPH-oxidáz (NOX) enzimcsalád tagjai – milyen szerepet játszanak a detoxifikációs folyamatokban, illetve hogyan befolyásolják a mikotoxinokkal szembeni sejtes érzékenységet.

Ennek a kérdéskörnek a feltárására T-2 toxinnal kezelt nyúl embrionális fibroblasztsejtek transzkriptomját elemezzük. Az általunk előállított NOX4 gén kiűtött nyúl (PINTÉR ÉS MTSAI., 2020) sejt vonala és embrióinak alkalmazása lehetővé teszi, hogy a toxinhatást NOX4 enzimhiányos állapotban vizsgáljuk, ezáltal közelebb kerülve a gén funkciójának megértéséhez a toxin által kiváltott stresszállapotban. Eredményeink arra utalnak, hogy a NADPH-oxidázok valamilyen – jelenleg még részleteiben nem ismert – mechanizmuson keresztül részt vesznek a mikotoxinok detoxifikációjának szabályozásában.

3.2. Apoptózis

A preimplantációs emlős embriókban a mikotoxinok apoptózist indukálhatnak. A T-2 toxin és a fumonizin B1 (FB1) például képesek aktiválni az intrinszik apoptotikus útvonalat, amely során a mitokondriumokból felszabaduló citokróm-c kaspáz kaszkádot indít el (XIONG ÉS MTSAL, 2014). Ez a folyamat végül a sejtek programozott pusztulásához vezet. Már alacsony toxinkoncentráció esetén is jelentősen csökken a blasztociszták aránya és az egyes embriók sejtszáma, ami részben az apoptózis fokozódásának következménye. A sejthalál ezen formája morfológiai változásokkal jár: a sejt zsugorodása, a kromatinkondenzáció és apoptotikus testek képződése. Az apoptózis kulcsszerepet játszik a mikotoxinok által kiváltott fejlődési zavarokban (SOMOSKÖI ÉS MTSAL, 2016b).

A ZEN az embrió beágyazódása során nemcsak az embriót, hanem az anyai oldalt is károsítja. A méhnyálkahártyában gyulladás alakul ki, és apoptózist vált ki az endometriális sejtekben (WU ÉS MTSAL, 2020). Ez a sejtpusztulás megbontja a méh-környezet egyensúlyát, ami végül a beágyazódás sikertelenségéhez és fejlődési rendellenességhez is vezethet.

3.3. A sejtciklus zavarai

A mikotoxinok sejtosztódásra gyakorolt hatása különösen kritikus a korai embriófejlődés során, amikor a gyors mitotikus osztódások zavartalan lefolyása elengedhetetlen. A mitózis megzavarása aneuploidiához vezethet, amely genetikai instabilitást és fejlődési rendellenességeket okozhat. Emellett az ivarsejtek képződése során fellépő toxikus hatások befolyásolják a meiózis folyamatát. Ennek egyik oka a meiótikus orsó szerkezeti zavara (HAN ÉS MTSAL, 2016).

3.4. Epigenetikai hatások

Számos mikotoxin, köztük az aflatoxin B1, OTA, ZEN, FB1 és DON epigenetikai módosulásokat idéz elő – DNS-metiláció változását, nem-kódozó RNS-ek aktiválását, hisztonok és egyéb fehérjék poszttranszlációs módosítását –, amelyek szerepet játszanak a toxikus hatások kialakulásában. Az epigenetikai hatások mind az ivarsejteket, mind a differenciálódott testi sejteket érintik (ZHOU ÉS MTSAL, 2014).

Nem kivétel a fejlődő preimplantációs embrió sem, ezt igazolja Hou és munkatársai kutatása (HOU ÉS MTSAL, 2016), melyben a preimplantációs szakaszban vizsgálták az epigenetikai szabályozás szerepét partenogenetikus sertésembrióban citokalazin B expozíciót követően. A szerzők rámutatnak, hogy ebben a fejlődési ablakban az epigenetikai mintázatok különösen sérülékenyek, és már enyhe külső behatás is hosszú távú következményekkel járhat az utód génműködésére és fejlődésére. Ennek ellenére kevés szakirodalom áll rendelkezésre, amely kifejezetten a preimplantációs embrióban vizsgálja a mikotoxinok által kiváltott epigenetikai változásokat.

3.5. Immunrendszer a beágyazódás során

Az embrióbeágyazódás folyamatában kiemelt jelentősége van a befogadó méh immunszabályzásának. A beágyazódás sikerét nagyban befolyásolja az anya és a magzat között kialakuló egyensúly, amit az immunszervek, a citokinek és a méhben zajló immunfolyamatok közös szabályozása biztosít, melynek megbomlása beágyazódási zavarokat, terméketlenséget okozhat. A ZEN immuntoxikus hatású vegyület. A génexpresszió vizsgálatával kimutatták, hogy toxinkitettség következtében fokozódott az immunspecifikus gének kifejeződése, több fontos anyagcsere-útvonal mellett: a citokróm P450 és a citokin-citokin receptor kölcsönhatási útvonalak, valamint a kalciumjelátviteli útvonalak (GAO ÉS MTSAL, 2022).

Ugyanakkor a ZEN például a szarvasmarha méhnyálkahártyájában fokozza a spermiumok által kiváltott gyulladásos választ, elősegíti az immunsejtek spermiumok elleni fagocitózist, és rontja a spermiumok mozgékonyágát, ami kedvezőtlen környezetet teremt a megtermékenyítéshez (ELWEZA ÉS MTSAL, 2022).

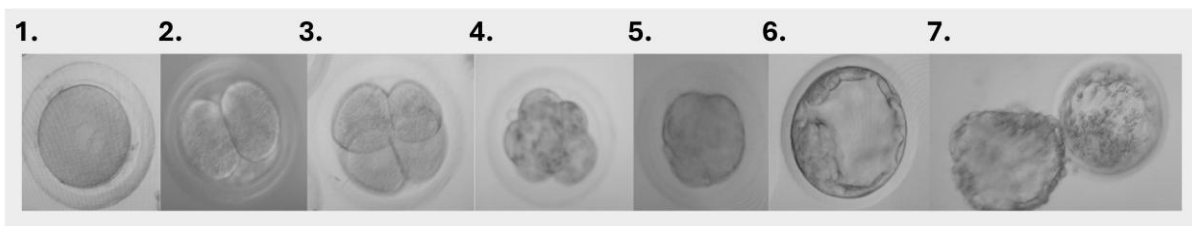
Az *in vitro* embriológiai modellek vizsgálata lehetővé teszi fajspecifikus érzékenységi mintázatok feltárását, és azon molekuláris útvonalak azonosítását, amelyek a mikotoxinok által kiváltott fejlődési rendellenességek hátterében állhatnak. A továbbiakban fajonként ismertetjük azokat a jelenségeket és kísérletes eredményeket, amelyek a mikotoxinok hatásmechanizmusait tükrözik a preimplantációs embriófejlődés során.

4. *In vitro* modellek

A preimplantációs fejlődési szakaszban – még az embrió beágyazódása és a méhlepény kialakulása előtt – jelentkező hatások és azok következményei *in vitro* körülmények között is vizsgálhatók. A különböző mikotoxinok koncentrációfüggő hatásait nyomon követhetjük az *in vitro* tenyésztett embriók megfigyelésével, amely magában foglalja:

- az embriók morfológiai vizsgálatát,
- az embriófejlődési stádiumok időbeli követését,
- a korai és a „hatched” (a zona pellucidából kibújt) blasztociszták arányának elemzését,
- valamint az apoptotikus sejtek előfordulásának értékelését.

A preimplantációs emlős embrió fejlődése során egymást követő sejtosztódások és differenciálódási lépések zajlanak, amelyek kulcsfontosságúak a sikeres beágyazódáshoz. A fejlődés a petesejttel, valamint az azt körülvevő granulosasejtekkel kezdődik, amelyek támogatják a petesejt érését és korai fejlődését. A megtermékenyítést követően az embrió először kétsejtes, majd négysejtes, később nyolcsejtes állapotba jut. Ezt követi a szedericsíra (morula) -szakasz, amely egy kompakt sejtömeg képződését jelenti, végül kialakul a blasztociszta, amely már képes a méhnyálkahártyába történő beágyazódásra. A blasztociszta belső sejtömege az embriót, míg külső rétege (trofoblaszt sejtek) a placenta embrió eredetű részeit fogják képezni (2. ábra).



2. ábra. A preimplantációs nyúlembrió fejlődési szakaszai a megtermékenyítéstől a blasztocisztaállapotig

A számozott képletek: 1 – megtermékenyített petesejt, 2 – kétsejtes embrió, 3 – négysejtes embrió, 4 – nyolcsejtes embrió, 5 – morula, 6 – blasztociszta, 7 – hatched blasztociszta.

(Forrás: saját szerkesztés)

Ezek mellett molekuláris módszerek – például kvantitatív PCR, RNA-seq és a transzkriptóm részletes elemzése – is alkalmazhatók a mikotoxinok hatásainak feltárására. Az embrionális és differenciációs markerek, illetve ezek fehérjeszintű változásainak vizsgálata immunoassay technikával szintén fontos szerepet játszik az embriók fejlődésének komplex értékelésében.

Az *in vitro* mikotoxinnal kezelt, majd recipiens nőtényekbe visszaültetett embriókból született utódok vizsgálata lehetőséget ad, hogy a korai, alacsony dózisú expozíció hosszú távú következményeit feltárjuk az élet későbbi szakaszaiban. Ez a kísérletes megközelítés kiküszöböli a humán vizsgálatokban jelentkező zavaró tényezőket – például a környezeti hatásokat, a genetikai sokféleséget vagy az életmódbeli különbségeket –, így célzottan tanulmányozhatók azok a molekuláris útvonalak, amelyek hozzájárulnak a nem fertőző krónikus betegségek (non-communicable diseases, azaz NCD-k) kialakulásához is. Az ilyen modellek különösen értékesek annak feltárásában, hogy az embrionális mikotoxin-expozíció hozzájárul-e bizonyos betegségek kialakulásához, és ha igen, milyen jellegű és milyen mértékű hatást gyakorol a fejlődési folyamatokra.

Az implantációt követő mikotoxin-expozíció hatásait már szélesebb körben vizsgálták, jelen tanulmány azonban kifejezetten a preimplantációs eredményekre fókuszál. A preimplantációs időszakban végzett mikotoxinhatás-vizsgálatok *in vitro* állatmodelleken – különösen egér, sertés, nyúl és egyéb fajok esetében – releváns adatokat szolgáltatnak. Az alábbiakban fajonként ismertetünk releváns kutatási megfigyeléseket, amelyek rávilágítanak a korai fejlődési szakasz sérülékenységére.

4.1. Házigér (*Mus musculus*)

Az egér az egyik leggyakrabban alkalmazott modell a korai embriófejlődés vizsgálatára. Számos mikotoxin – köztük a T-2 toxin, a citrinin, a ZEN és származékaik, valamint az FB1 – már a preimplantációs szakaszban is jelentős fejlődési károsodásokat okozhat.

A T-2 toxin esetében már rendkívül alacsony koncentráció (0,5–1 ng/ml) is elegendő ahhoz, hogy az embriófejlődés leállását és a blasztocisztaarány csökkenését idézze elő. Somoskői és munkatársai kimutatták, hogy ilyen szinteken szubletális fejlődési zavarok, kromatinszintű változások és sejtosztódási rendellenességek lépnek fel, amelyek kiterjednek a sejtfragmentációra, az apoptózisra és a blasztocölképződés zavarára is (SOMOSKŐI ÉS MTSAL, 2016b; 2016a).

Citrininkitettség hatására fokozódik az oxidatív stressz, az apoptózis, valamint jellemző az aktin citoskeleton károsodása, ami a sejtosztódás súlyos zavarát jelzi a fejlődő blasztociszta belső sejtsomójában. A károsodás együtt jár a reaktív oxigéngyökök fokozott termelődésével, a sejtek elvesztik a mitokondriális membránpotenciáljukat, valamint aktiválódik a kaszpáz-9 és kaszpáz-3. A fenti hatások együttesen megzavarják az embriók fejlődését a zigótától a blasztocisztastádiumig, valamint csökken a fejlődő magzatok testtömege is (HUANG ÉS CHAN, 2017).

A kifejlett szervezetben, a neurotoxikus hatású 3-nitropropionsav hatására az egérembriók többségének fejlődése kétsejtes állapotban leáll. A toxikus hatás epigenetikai módosulásokkal, mitokondriális diszfunkcióval, oxidatív stresszel és a zigotikus genomaktiváció zavarával járt, ami súlyosan befolyásolta a sejtek fejlődési potenciálját (ZHOU ÉS MTSAL, 2025).

A ZEN szintén súlyosan károsítja az egérzigóták fejlődését. A toxin hatására az embriófejlődés leáll, amit oxidatív stressz, mitokondriális diszfunkció és fokozott apoptózis kísér. Ugyanakkor melatoninkezeléssel jelentős javulás érhető el: nő a blasztociszta- és utódszületési arány, csökken a szabadgyökök szintje, valamint gátlódik a ZEN által kiváltott fokozott BMP4-aktivitás és a MAPK-jelpálya gátlása, ezáltal normalizálódnak a fejlődési folyamatok (WANG M. ÉS MTSAL, 2025).

Az apai ZEN-kitettség csökkenti a spermiumok számát és mozgékonyágát, oxidatív stresszt és mitokondriális károsodást okoz, ami már önmagában is rontja a megtermékenyítési arányt és az embrióminőséget. Ez alátámasztja, hogy a hímvarsejtek toxinterhelése is jelentős szerepet játszik a korai embriófejlődés folyamatában (WANG P. ÉS MTSAL, 2025).

4.2. Sertés (*Sus scrofa domesticus*)

A sertés preimplantációs embriói humán toxikológiai szempontból is kiemelkedően releváns modellként szolgálnak. Ezek az embriók különösen érzékenyek a DON és a ZEN toxinokra. A vizsgálatok szerint hatásukra csökken az embriófejlődési ráta, lassul a sejtosztódás, és jelentősen csökken a blasztociszták aránya (SCHOEVERS ÉS MTSAL, 2021).

Korábbi kutatások alapján az apoptotikus sejtek aránya az embrióban nem mutatott szignifikáns változást (ALM ÉS MTSAL, 2002). Ugyanakkor újabb eredmények azt igazolták, hogy a DON-expozíció apoptózist vált ki az endoplazmatikus retikulum stressz hatására, az IRE1/JNK/CHOP jelátviteli útvonal aktiválásán keresztül. Ez a mechanizmus a sertésembriók fejlődőképességének csökkenéséhez vezet (KIM ÉS MTSAL, 2024).

A ZEN és a DON együttes jelenléte emellett rendellenes osztódási orsók kialakulásához vezet, ami csökkenti a petesejtek termékenyülési esélyét, és növeli az abnormális kromoszómaszámú embriók kialakulásának kockázatát (MALEKINEJAD ÉS MTSAL, 2007).

A ZEN-expozíció nemcsak a sejtosztódást és hormonális egyensúlyt befolyásolja, hanem epigenetikai módosulásokat is kivált a korai embriófejlődés során. Sertés petesejtben kimutatták, hogy a ZEN hatására megváltozik a DNS-metilációs mintázat, ami hosszú távon hatással lehet az utódok növekedésére, anyagcseréjére és reprodukív képességeire (HAN ÉS MTSAL, 2016).

Sertés embriók *in vitro* szterigmatocisztin – az aflatoxin egyik metabolitja – expozíciója során a barázdálódás folyamata nem mutatott jelentős eltérést, ugyanakkor a blasztocisztaképződés aránya szignifikánsan csökkent (LEE ÉS MTSAL, 2025).

4.3. Házi nyúl (*Oryctolagus cuniculus* var. *domestica*)

A nyúl, az egérhez hasonlóan, jól alkalmazható a preimplantációs embriófejlődés vizsgálatára, mivel rendelkezésre állnak hatékony embriótenyésztési és mikromanipulációs technikák. A nyúl-embriók *in vitro* tenyésztési rendszerei részletesen dokumentáltak és validáltak, lehetővé téve az embriók hosszú távú megfigyelését egészen a blasztocisztastádiumig – különösen a késői stádiumokban, a nyúlembrió késői beágyazódása miatt.

A nyúlembriók fejlődési mintázata számos szempontból közelebb áll az emberéhez, mint az egéré. A génexpressziós mintázatok és azok finomhangolási mechanizmusai jelentős hasonlóságot mutatnak a humán embriókéval (TON ÉS MTSAL, 2023). Ez a párhuzam részben az evolúciós távolság viszonylagos közelségének, valamint az anatómiai és fiziológiai egyezéseknek köszönhető. Egyes patológias folyamatok – például a kardiovaszkuláris rendszer működése vagy az érlelmeszedés – szintén szoros hasonlóságot mutatnak (ELLERMANN ÉS MTSAL, 2021; FAN ÉS MTSAL, 2021).

Bár preimplantációs nyúlembriókon végzett *in vitro* vizsgálatok jelenleg nem állnak rendelkezésre, több *in vivo* adatokat feldolgozó tanulmány igazolja, hogy a mikotoxinok jelentős hatással vannak a nyúl reprodukciós és élettani paramétereire. Az aflatoxinnal szennyezett takarmány hatására nő a toxinkoncentráció a májban és vesében, csökken a testtömeg, és romlanak a májenzimértékek (ATIYAH ÉS MTSAL, 2025). A mikotoxinok krónikus expozíciója nyulakban immunmodulációt, emésztőrendszeri zavarokat, szubklinikus szervkárosodást (DURANOVA ÉS MTSAL, 2015; ZHANG ÉS MTSAL, 2022), reprodukciós toxicitást (SZABÓ ÉS MTSAL, 2021) és fejlődési rendellenességeket is okoz (LIMA, 2024). Ezek az adatok alátámasztják, hogy a nyúlmodell alkalmas lehet a mikotoxinok hosszú távú reprodukciós hatásainak és az embriófejlődésre gyakorolt hatásainak vizsgálatára (TSOULOUI, 2024).

4.4. Kérődzők: szarvasmarha (*Bos taurus*), juh (*Ovis aries*), kecske (*Capra aegagrus hircus*)

A különböző emlősmodellek eltérő érzékenységet mutatnak a mikotoxinokkal szemben. Míg a sertés különösen érzékeny a trichotecénekre (pl. DON, T-2 toxin), addig a kérődzők – a bendőmikrobiom okán – nagyobb ellenállóképességet mutatnak, mivel képesek bizonyos mikotoxinokat részben lebontani vagy átalakítani. Ez a különbség főként az emésztőrendszer anatómiai és mikrobiológiai sajátosságaiból fakad (BIRANJIA-HURDOYAL, 2025). Ez a fokozott ellenálló képesség nem feltétlenül igaz a preimplantációs fejlődési szakaszban.

Juhok esetében a beauvericin toxikus hatást gyakorol a kumulusz-petesejt komplexekre, fokozva a kumuluszsejtek apoptózist, mitokondriális diszfunkciót okozva a petesejtben. Magas koncentrációban (5 μ M) gátolja az érési folyamatokat, míg alacsonyabb dózisban (0,5–3 μ M) csökkenti a mitokondriális aktivitást, ami rontja az embriófejlődési potenciált és a blasztociszták minőségét (MASTROROCO ÉS MTSAL, 2019). Az OTA szintén *in vitro* körülmények között, koncentrációfüggő módon károsítja a petesejt érését és az embriófejlődést, gátolja a kumuluszexpánziót, ami a petesejtérés normál folyamatának része, elősegíti a megtermékenyítést, és fokozza a blasztociszták apoptózist (DELL'AQUILA ÉS MTSAL, 2021).

Szarvasmarhában a mikotoxinok – különösen az aflatoxin B1 és M1 – negatívan befolyásolják a gaméták minőségét és az embriófejlődést (YAACOBI-ARTZI ÉS MTSAL, 2023). A spermiumokat érő mikotoxinok rontják a mitokondriális funkciót, növelik a reaktív oxigéngyökök mennyiségét, és csökkentik a fertilizációs képességet (KALO ÉS MTSAL, 2023). A de-epoxi-dezoxinivalenol (DOM-1) szintén csökkenti az embriók fejlődési sikerét és a spermiumok mozgékonyaságát (GUERRERO-NETRO ÉS MTSAL, 2021). A ZEN és a T2 toxin citotoxikus hatása jelentős embrióéletképesség-csökkenést és morfológiai rendellenességeket okoz, még az engedélyezett takarmányszinteken is. Hosszan tartó expozíció petefészekcisztákat, rendszertelen ivarzást és gyenge termékenységi mutatókat eredményezhet (MAHMOUD ÉS MTSAL, 2013).

A vizsgálatok arra is rámutattak, hogy a toxikus hatások nemcsak a megtermékenyítés sikerességét, hanem az embrió további fejlődését is befolyásolhatják. Az aflatoxin B1-nek kitett bikaspermiumok proteomikai elemzése során olyan fehérjék megváltozott expresszióját azonosították, amelyek kulcsszerepet játszanak a spermiumfunkcióban, a megtermékenyítő képességben és az embriófejlődésben. Továbbá mikroarray-analízissel kimutatták, hogy az aflatoxin B1-nek kitett spermiumokból származó blasztocisztákban 345 gén expressziója tért el a kontrollhoz képest. Ezek a gének többek között az embrió- és placentafejlődés, a sejtciklus szabályozása, a DNS-javítás, a hisztonmódosítás, valamint a kalcium-jelátviteli utak szabályozásában vesznek részt. A toxin káros hatásai nemcsak a spermium DNS-integritásának sérülésén keresztül, hanem komplex molekuláris mechanizmusokon át is érvényesülnek, amelyek közvetlenül befolyásolják a fejlődő embrió életképességét (KOMSKY-ELBAZ ÉS MTSAL, 2020).

A kecske granulosa- vagy más néven tüszősejtjeikben a ZEN jelentős oxidatív stresszt idéz elő, amelyhez a Sesterin2 (SESN2) gén expressziójának fokozódása társul, ami a KEAP1/NRF2 jelátviteli útvonalon keresztül szabályozza az oxidatív stressz szintjét, és a chi-miR-130b-3p mikroRNS ezen génexpresszióját befolyásolva módosítja a ZEN által kiváltott sejtkárosodás mértékét (LIU ÉS MTSAL, 2023a). Emellett egy másik tanulmány szerint a ZEN hatására a tüszősejtjeikben szignifikánsan megnőtt a rézion-koncentráció, miközben a réztranszportért felelős ATP7A és ATP7B gének expressziója csökkent, ami új megközelítést kínál a ZEN által kiváltott sejtkárosodás vizsgálatára az ionháztartási vonatkozásában (LIU ÉS MTSAL, 2023b).

4.5. Ragadozók: kutya (*Canis lupus familiaris*) és aranyakál (*Canis aureus*)

Bár a kutya és a ragadozó életmódú aranyakál főként húst fogyasztanak, táplálékuk – különösen a gabonával dúsított takarmány vagy a növényevő zsákmányállat révén – nem mentes a mikotoxinoktól, így ezen fajok esetében is kimutatható a toxikus hatások jelenléte (FEHÉR ÉS MTSAL, 2025) és élettani következménye. Kutyák esetében a preimplantációs szakaszra vonatkozó adatok korlátozottak, azonban a toxikus dózisok valószínűsíthetően befolyásolják a reprodukzív paramétereket, így a korai embriófejlődést is. A kutyák és macskák számára készült állateledelek – köztük a gabonataralmú, gyógyászati célú takarmányok is (WITASZAK ÉS MTSAL, 2019) – gyakran tartalmaznak *Fusarium*-fajokat és azok mikotoxinjait, például FB1-et, DON-t, nivalenolt és ZEN-t, amelyek még az Európai Unió által megengedett határértékek alatt is potenciális egészségügyi kockázatot jelentenek (BOERMANS ÉS LEUNG, 2007; CROSBIE ÉS MTSAL, 2024). Mivel ezek az állatok ragadozók, a gabonaalapú étrend nemcsak táplálkozás-élettani szempontból kérdéses, hanem a mikotoxinok hosszú távú, alacsony dózisu bevitelének révén máj- és vesekárosodást okozhatnak, sőt akár elhullást is (BRUCHIM ÉS MTSAL, 2012; STENSKE ÉS MTSAL, 2006).

4.6. Összefoglalás

Az *in vitro* emlőállat-modellek elengedhetetlenek a mikotoxinok preimplantációs stádiumra gyakorolt hatásainak vizsgálatához. A leggyakoribb modellszervezetek az egér és a sertés mellett a nyúl, a szarvasmarha és akár a juh, kecske embrióinak, illetve embrionális sejtjeinek, továbbá ivarsejtjeinek vizsgálata egyöntetűen támogatják, hogy akár a környezetben előforduló, alacsony koncentrációjú toxin is képes befolyásolni a fejlődést, elsődlegesen a finom molekuláris útvonalakon keresztül, ami akár tartós egészségkárosodást is okozhat.

5. Humán vonatkozások

A mikotoxinok környezeti jelenlétének – legyen szó élőhelyről vagy munkahelyi környezetről – azonosítása és mérséklése komoly kihívást jelent (ARCE-LÓPEZ ÉS MTSAL, 2020). Az Institute for Health Metrics and Evaluation szervezet becslései szerint 2021-ben 42 millió ember halálát okozták az NCD-k: daganatos betegségek, cukorbetegség, szív és érrendszeri betegségek, idegrendszeri és tüdőbetegségek (NAGHAVI, 2025). Habár számos epidemiológiai és toxikológiai vizsgálat bizonyítja a környezeti tényezők hozzájárulását ezen degeneratív betegségek kialakulásához és a szerepüket a betegségek lefolyásában, mégis jelentős kihívást jelent a tényleges okok és azok pontos következményeinek feltárása (CRIPPS ÉS MTSAL, 2005; ROBERTSON ÉS MTSAL, 2019). A kutatások abba az irányba mutatnak, hogy a mikotoxinok szerepe egyre inkább igazolható az NCD-k esetében is.

Emlősnél a mikotoxinok a placentán keresztül elérhetik a fejlődő utódot (WILD ÉS MTSAL, 1991), illetve a korai embrionális szakaszban az ivarszervekben, a petevezetőkben található folyadékban keresztül is érintkezésbe kerülhetnek az ivarsejtekkel és az embrióval. Ez a veszélyes expozíciós útvonal rámutat arra, hogy a mikotoxinok nemcsak a terhesség későbbi szakaszaiban, de már a legkorábbi fázisokban is befolyásolhatják az utód fejlődését, így a környezeti és táplálkozási kockázatok felmérése és csökkentése alapvető fontosságú az egészségvédelem szempontjából (SMITH ÉS MTSAL, 2017; HERNANDEZ-VARGAS, ÉS MTSAL, 2015).

6. Összegzés és javasolt kutatási irányok

A preimplantációs embriófejlődés során a mikotoxinhatás mechanizmusainak feltárása számos területen előrehaladott, ugyanakkor több kulcsfontosságú részlet még vizsgálatra szorul. Az egyik ilyen terület az anyai oldalon, az endometriumban jelentkező sejtpusztulás és gyulladásos

folyamatok. Bár a ZEN toxikus hatása kapcsán már ismert, hogy apoptózist indukál az endometriális sejtekben, a pontos molekuláris útvonalak – például a kaspáz-aktiváció, mitokondriális diszfunkció és gyulladásos mediátorok szerepe – ebben a kontextusban még nem teljesen feltártak. Ennek vizsgálata hozzájárulhat a beágyazódás zavarainak megértéséhez.

További kutatási irányt jelent az epigenetikai hatások részletes feltérképezése a preimplantációs embrióban. Bár néhány tanulmány már rámutatott a DNS-metilációs mintázatok és hisztomódosítások megváltozására. Azonban a mikotoxinok által kiváltott epigenetikai változások ebben a korai fejlődési szakaszban még nem kellően dokumentáltak. A nem kódoló RNS-ek szerepének vizsgálata szintén új megközelítést nyújthat.

A nyúlmodell alkalmazása szintén kiaknázatlan lehetőségeket rejt. Bár a nyúlembriók fejlődési mintázata számos szempontból hasonlít az emberéhez, jelenleg nem állnak rendelkezésre preimplantációs *in vitro* vizsgálatok. A nyúlembriók *in vitro* mikotoxin-expozíciója során a fejlődési ráta, apoptózis és epigenetikai változások feltárása értékes adatokkal szolgálhat a humán vonatkozás-sok jobb megértéséhez is.

Az immunválasz és gyulladás molekuláris háttere szintén további vizsgálatokat igényel. A ZEN immuntoxikus hatása ismert, azonban a méh immunválaszának részletes mechanisztikus feltárása – például a citokinprofilok, immunsejtek aktivációja és jelátviteli utak vizsgálata – még hiányos. Ez különösen fontos lehet, hogy megértsük milyen tényezők vezetnek a sikeres beágyazódáshoz.

Végül, az apai eredetű mikotoxin-expozíció hatásai is alulreprezentáltak a jelenleg rendelkezésre álló kutatási eredményekben. Bár utalnak adatok a spermiumok toxinterhelésének negatív hatásaira, de a spermiumproteomika, DNS-integritás és különösen az utódok fejlődési tulajdonságainak vizsgálata új perspektívát nyithat a reprodukciós toxikológia területén.

Köszönetnyilvánítás

MATE-Kutatói Kiválósági Program 2024/2025, és RRF-2.3.1-21-2022-00007 azonosítójú pályázat.

Irodalom

- AL-GABR, H. M., ZHENG, T., & YU, X. (2013). Fungi contamination of drinking water. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 228, 121–139. https://doi.org/10.1007/978-3-319-01619-1_6
- ALM, H., GREISING, T., BRÜSSOW, K. P., TORNER, H., & TIEMANN, U. (2002). The influence of the mycotoxins deoxynivalenol and zearalenol on in vitro maturation of pig oocytes and in vitro culture of pig zygotes. *Toxicology in vitro*, 16(6), 643–648. [https://doi.org/10.1016/S0887-2333\(02\)00059-0](https://doi.org/10.1016/S0887-2333(02)00059-0)
- ARCE-LÓPEZ, B., LIZARRAGA, E., VETTORAZZI, A., & GONZÁLEZ-PEÑAS, E. (2020). Human biomonitoring of mycotoxins in blood, plasma and serum in recent years: A review. *Toxins*, 12(3), 147. <https://doi.org/10.3390/toxins12030147>
- ATIYAH, A. J., & MAHMOOD, S. J. (2025). Effect of oral administration of Myrtus communis extract on reducing the negative impacts of feed contaminated with mycotoxins on productive performance and some blood characteristics in local male rabbits. *Open Veterinary Journal*, 15(3), 1217. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2025.v15.i3.13>
- BIRANJIA-HURDOYAL, S. (2025). Mycotoxins in Food and Feed: Relevance to Human and Animal Health. In *Perspectives of Fungal Biotechnologies for Livestock Volume 1: Fungal Bioengineering in Livestock Health Management* (pp. 127–148). Cham: Springer Nature Switzerland. https://doi.org/10.1007/978-3-031-90994-8_5
- BOERMANS, H. J., & LEUNG, M. C. (2007). Mycotoxins and the pet food industry: toxicological evidence and risk assessment. *International journal of food microbiology*, 119(1–2), 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.07.063>
- BRUCHIM, Y., SEGEV, G., SELA, U., BDOLAH-ABRAM, T., SALOMON, A., & AROCH, I. (2012). Accidental fatal aflatoxicosis due to contaminated commercial diet in 50 dogs. *Research in veterinary science*, 93(1), 279–287. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.07.024>

- CABRAL, D., & PINTO, V. E. F. (2002). Fungal spoilage of bottled mineral water. *International Journal of Food Microbiology*, 72(1–2), 73–76. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(01\)00628-6](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(01)00628-6)
- CRIPPS, R. L., MARTIN-GRONERT, M. S., & OZANNE, S. E. (2005). Fetal and perinatal programming of appetite. *Clinical Science*, 109(1), 1–11. <https://doi.org/10.1042/CS20040367>
- CROSBIE, M., PEZZALI, J. G., HANCOCK-MONROE, L., BUFF, P. R., & SHOVELLER, A. K. (2024). Extruded canine diets containing primarily peas in contrast to those containing lamb and chicken meal are at higher risk of mold and mycotoxin contamination when treated similarly: An observational study. *Food Science & Nutrition*, 12(9), 6411–6424. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4277>
- DELL'AQUILA, M. E., ASIF, S., TEMERARIO, L., MASTROROCO, A., MARZANO, G., MARTINO, N. A., LACALANDRA, G. M., ROELEN, B. A., CARLUCCIO, A., ROBBE, D., & MINERVINI, F. (2021). Ochratoxin A affects oocyte maturation and subsequent embryo developmental dynamics in the juvenile sheep model. *Mycotoxin research*, 37(1), 23–37. <https://doi.org/10.1007/s12550-020-00410-y>
- DURANOVA, H., KOVACOVA, V., BABOSOVA, R., OMELKA, R., ADAMKOVICOVA, M., GROSSKOPF, B., CAPCAROVA, M., & MARTINIAKOVA, M. (2015). Sex-related variations in bone microstructure of rabbits intramuscularly exposed to patulin. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s13028-015-0140-0>
- ELLERMANN, C., WOLFES, J., ECKARDT, L., & FROMMEYER, G. (2021). Role of the rabbit whole-heart model for electrophysiologic safety pharmacology of non-cardiovascular drugs. *EP Europace*, 23(6), 828–836. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab288>
- ELWEZA, A. E., MAREY, M. A., ELES, I. F., ZINNAH, M. A., AKTHAR, I., KANNO, C., TAKAGI, M., & MIYAMOTO, A. (2022). Zearalenone interferes with the sperm-triggered inflammation in the bovine uterus in vitro: Negative impact on sperm motility and survival. *Reproductive Toxicology*, 107, 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.12.001>
- FAN, J., WANG, Y., & CHEN, Y. E. (2021). Genetically modified rabbits for cardiovascular research. *Frontiers in genetics*, 12, 614379. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.614379>
- FEHÉR, P., MOLNÁR, Z., PÁLFI, M. P., PÁLFINÉ LÁBADI, A., PLANK, P., LAKATOS, I., HELTAI, M., SZEMETHY, L., STÉGER, V., & SZÓKE, Z. (2025). The Initial Detection of Mycotoxins Released and Accumulated in the Golden Jackal (*Canis aureus*): Investigating the Potential of Carnivores as Environmental Bioindicators. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(8), 3755. <https://doi.org/10.3390/ijms26083755>
- GAO D, CAO X, REN H, WU L, YAN Y, HUA R, XING W, LEI M, & LIU J. (2022). Immunotoxicity and uterine transcriptome analysis of the effect of zearalenone (ZEA) in sows during the embryo attachment period. *Toxicol Lett.*, 357, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.12.017>
- GUERRERO-NETRO, H. M., BARRETA, M. H., COSTA, E., GOETTEN, A., DUPRAS, R., MILLS, L., KOCH, J., PORTELA, V. M., PRICE, C. A., & CHORFI, Y. (2021). Effects of the mycotoxin metabolite de-epoxy-deoxynivalenol (DOM-1) on embryo development and sperm motility in cattle. *Journal of Applied Toxicology*, 41(8), 1180–1187. <https://doi.org/10.1002/jat.4102>
- HAN, J., WANG, Q. C., ZHU, C. C., LIU, J., ZHANG, Y., CUI, X. S., KIM, N.-H., & SUN, S. C. (2016). Deoxynivalenol exposure induces autophagy/apoptosis and epigenetic modification changes during porcine oocyte maturation. *Toxicology and applied pharmacology*, 300, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.03.006>
- HERNANDEZ-VARGAS, H., CASTELINO, J., SILVER, M. J., DOMINGUEZ-SALAS, P., CROS, M. P., DURAND, G., ... & ROUTLEDGE, M. N. (2015). Exposure to aflatoxin B1 in utero is associated with DNA methylation in white blood cells of infants in The Gambia. *International journal of epidemiology*, 44(4), 1238–1248. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv027>
- HEYNDRIX, E., SIOEN, I., HUYBRECHTS, B., CALLEBAUT, A., DE HENAUW, S., & DE SAEGER, S. (2015). Human biomonitoring of multiple mycotoxins in the Belgian population: Results of the BIOMYCO study. *Environment international*, 84, 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.011>
- HOU, X., LIU, J., ZHANG, Z., ZHAI, Y., WANG, Y., WANG, Z., TANG, B., ZHANG, X., SUN, L., & LI, Z. (2016). Effects of cytochalasin B on DNA methylation and histone modification in parthenogenetically activated porcine embryos. *Reproduction*, 152(5), 519–27. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0280>
- HUUW, Y. D., CHAN, W. H., & YU, J. S. (2013). Ochratoxin A inhibits mouse embryonic development by activating a mitochondrion-dependent apoptotic signaling pathway. *International journal of molecular sciences*, 14(1), 935–953. <https://doi.org/10.3390/ijms14010935>
- HUANG, C. H., & CHAN, W. H. (2017). Protective effects of liquiritigenin against citrinin-triggered, oxidative-stress-mediated apoptosis and disruption of embryonic development in mouse blastocysts. *International journal of molecular sciences*, 18(12), 2538. <https://doi.org/10.3390/ijms18122538>
- KALO, D., MENDELSON, P., KOMSKY-ELBAZ, A., VOET, H., & ROTH, Z. (2023). The effect of mycotoxins and their mixtures on bovine spermatozoa characteristics. *Toxins*, 15(9), 556. <https://doi.org/10.3390/toxins15090556>

- KIM, Y. W., YANG, S. G., SEO, B. B., KOO, D. B., & PARK, H. J. (2024). Deoxynivalenol leads to endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis via the IRE1/JNK/CHOP pathways in porcine embryos. *Food and Chemical Toxicology*, 188, 114633. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2024.114633>
- KINKADE, C. W., RIVERA-NÚÑEZ, Z., GORCZYCA, L., ALEKSUNES, L. M., & BARRETT, E. S. (2021). Impact of fusarium-derived mycoestrogens on female reproduction: A systematic review. *Toxins*, 13(6), 373. <https://doi.org/10.3390/toxins13060373>
- KOMSKY-ELBAZ, A., KALO, D., & ROTH, Z. (2020). Effect of aflatoxin B1 on bovine spermatozoa's proteome and embryo's transcriptome. *Reproduction*, 160(5), 709–723. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0286>
- KYEI, N. N., CRAMER, B., HUMPF, H. U., DEGEN, G. H., ALI, N., & GABRYSCH, S. (2022). Assessment of multiple mycotoxin exposure and its association with food consumption: a human biomonitoring study in a pregnant cohort in rural Bangladesh. *Archives of Toxicology*, 96(7), 2123–2138. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03288-0>
- LEE, Y., CHA, D., CHOI, S., CHO, J., & LEE, S. (2025). Toxic effects of sterigmatocystin on porcine oocyte maturation and subsequent embryo development. *Toxicology Letters*, 407, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2025.03.007>
- LIMA, F. (2024). Mycotoxin Effects and Risk Management in Rabbit Production. In *Veterinary Care of Farm Rabbits: A Complete Practice Guide to Rabbit Medicine and Production* (pp. 691–703). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-44542-2_32
- LIU, L., MA, J., WEI, Z., YANG, Y., LI, D., & WAN, Y. (2023a). Effects of zearalenone on apoptosis and copper accumulation of goat granulosa cells in vitro. *Biology*, 12(1), 100. <https://doi.org/10.3390/biology12010100>
- LIU, L., MA, J., WEI, Z., YANG, Y., LIU, Z., LI, D., YU, X., FAN, Y., WANG, F. & WAN, Y. (2023b). chi-miR-130b-3p regulates the ZEA-induced oxidative stress damage through the KEAP1/NRF2 signaling pathway by targeting SESN2 in goat GCs. *The FASEB Journal*, 37(11), e23212. <https://doi.org/10.1096/fj.202300822R>
- LONG, G. G., TUREK, J., DIEKMAN, M. A., & SCHEIDT, A. B. (1992). Effect of zearalenone on days 7 to 10 post-mating on blastocyst development and endometrial morphology in sows. *Veterinary pathology*, 29(1), 60–67. <https://doi.org/10.1177/030098589202900108>
- LU, P. S., & SUN, S.-C. (2025). Mycotoxin toxicity and its alleviation strategy on female mammalian reproduction and fertility. *Journal of Advanced Research*, 77, 173–191. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.01.022>
- MAHMOUD, M. A., GHATTAS, T. A., AMAL, Z. A. L., & ABED-ELAZIZ M. Z. (2013). Effect of mycotoxin on reproductive performance in dairy cattle. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 59(138), 203–213. <https://doi.org/10.21608/avmj.2013.171877>
- MALEKINEJAD, H., SCHOEVERS, E. J., DAEMEN, I. J., ZIJLSTRA, C., COLENBRANDER, B., FINK-GREMMELS, J., & ROELEN, B. A. (2007). Exposure of oocytes to the Fusarium toxins zearalenone and deoxynivalenol causes aneuploidy and abnormal embryo development in pigs. *Biology of reproduction*, 77(5), 840–847. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.062711>
- MASTROROCO, A., MARTINO, N. A., MARZANO, G., LACALANDRA, G. M., CIANI, E., ROELEN, B. A., DELL'AQUILA, M. E., & MINERVINI, F. (2019). The mycotoxin beauvericin induces oocyte mitochondrial dysfunction and affects embryo development in the juvenile sheep. *Molecular Reproduction and Development*, 86(10), 1430–1443. <https://doi.org/10.1002/mrd.23256>
- NAGHAVI, M. (2025). Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023, *The Lancet*, 406(10513), 1811–1872. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01917-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01917-8)
- PIACENTINI, K. C., FERRANTI, L. S., PINHEIRO, M., BERTOZZI, B. G., & ROCHA, L. O. (2019). Mycotoxin contamination in cereal-based baby foods. *Current Opinion in Food Science*, 30, 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.06.008>
- PINTÉR, T., GEISZT, M., PETHEŐ, G. L., MIHÁLFFY, M., SKODA, G., LIPTÁK, N., KEREKES, A., BŐSZE, ZS., HIRIPI, L., & BODROGI, L. (2020). The creation of a multiallele knockout genotype in rabbit using crispr/cas9 and its application in translational medicine. *Applied Sciences (Switzerland)*, 10(23), 1–14. <https://doi.org/10.3390/app10238508>
- RITIENI, A., SANTINI, A., MUSSAP, M., FERRACANE, R., BOSCO, P., GAZZOLO, D., & GALVANO, F. (2010). Simultaneous determination of mycotoxins in biological fluids by LC-MS/MS. *Frontiers in Bioscience*, 13(2), 151–158. <https://doi.org/10.2741/e77>
- ROBERTSON, R. C., MANGES, A. R., FINLAY, B. B., & PRENDERGAST, A. J. (2019). The human microbiome and child growth—first 1000 days and beyond. *Trends in microbiology*, 27(2), 131–147. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>
- SCHOEVERS, E. J., SANTOS, R. R., & ROELEN, B. A. (2021). Susceptibility of oocytes from gilts and sows to beauvericin and deoxynivalenol and its relationship with oxidative stress. *Toxins*, 13(4), 260. <https://doi.org/10.3390/toxins13040260>

- SMITH, L. E., PRENDERGAST, A. J., TURNER, P. C., HUMPHREY, J. H., & STOLTZFUS, R. J. (2017). Aflatoxin exposure during pregnancy, maternal anemia, and adverse birth outcomes. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 96(4), 770–776. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0730>
- SOMOSKÖI, B., KOVÁCS, M., & CSEH, S. (2016a). Effects of T-2 mycotoxin on in vitro development and chromatin status of mouse embryos in preimplantation stages. *Toxicology and Industrial Health*, 32(7), 1260–1265. <https://doi.org/10.1177/0748233714555394>
- SOMOSKÖI, B., KOVÁCS, M., & CSEH, S. (2016b). T-2 mycotoxin slows down the development of mouse blastocysts, decreases their blastomere number and increases chromatin damage. *Acta Veterinaria Hungarica*, 64(3), 390–400. <https://doi.org/10.1556/004.2016.037>
- STENSKE, K. A., SMITH, J. R., NEWMAN, S. J., NEWMAN, L. B., & KIRK, C. A. (2006). Aflatoxicosis in dogs and dealing with suspected contaminated commercial foods. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(11), 1686–1691. <https://doi.org/10.2460/javma.228.11.1686>
- SZABÓ, A., NAGY, S., ALI, O., GERENCSE, Z., MÉZES, M., BALOGH, K. M., BARTÓK, T., HORVÁTH, L., MOUHANNA, A., & KOVÁCS, M. (2021). A 65-day fumonisin b exposure at high dietary levels has negligible effects on the testicular and spermatological parameters of adult rabbit bucks. *Toxins*, 13(4), 237. <https://doi.org/10.3390/toxins13040237>
- TON, M. L. N., KEITLEY, D., THEEUWES, B., GUIBENTIF, C., AHNELT-RØNNE, J., ANDREASSEN, T. K., CALERO-NIETO, F. J., IMAZ-ROSSHANDLER, I., PIJUAN-SALA, B., NICHOLS, J., BENITO-GUTIÉRREZ, È., MARIONI, J. C., & GÖTTGENS, B. (2023). An atlas of rabbit development as a model for single-cell comparative genomics. *Nature cell biology*, 25(7), 1061–1072. <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01174-0>
- TSOULOUI, T. K. (2024). An overview of mycotoxicoses in rabbits. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 36(5), 638–654. <https://doi.org/10.1177/10406387241255945>
- WANG, M., PU, Z., ZHANG, J., WANG, P., CHEN, Y., ZHU, Y., RUAN, H., JI, D., ZOU, W., CHENG, H., DING, Z., CAO, Y., LIU, Y., & LIANG, D. (2025). Melatonin mediates the BMP4/MAPK signaling pathway to alleviate zearalenone-induced abnormal embryonic development in mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 294, 118068. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.118068>
- WANG, P., CHEN, Y., JIAO, Y., ZHU, Y., WANG, M., JI, D., ZOU, W., CAO, Y., LIU, Y., & LIANG, D. (2025). Preconception paternal exposure to zearalenone impairs male fertility and IVF embryo survival in mice. *Chemico-Biological Interactions*, 420, 111646. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111646>
- WILD, C. P., RASHEED, F. N., JAWLA, M. F. B., HALL, A. J., JANSEN, L. A. M., & MONTESANO, R. (1991). In-utero exposure to aflatoxin in west Africa. *The Lancet*, 337(8757), 1602. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93295-K](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93295-K)
- WITASZAK, N., STĘPIEŃ, Ł., BOCIANOWSKI, J., & WAŚKIEWICZ, A. (2019). Fusarium species and mycotoxins contaminating veterinary diets for dogs and cats. *Microorganisms*, 7(1), 26. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010026>
- WU, L., DUAN, Q., GAO, D., WANG, Y., XUE, S., LI, W., & LEI, M. (2020). Zearalenone blocks autophagy flow and induces cell apoptosis during embryo implantation in gilts. *Toxicological Sciences*, 175(1), 126–139. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa018>
- XIONG, S., MU, T., WANG, G., & JIANG, X. (2014). Mitochondria-mediated apoptosis in mammals. *Protein & Cell*, 5(10), 737–749. <https://doi.org/10.1007/s13238-014-0089-1>
- YAACOBARTZI, S., KALO, D., & ROTH, Z. (2023). Effect of the aflatoxins B1 and M1 on bovine oocyte developmental competence and embryo morphokinetics. *Reproductive Toxicology*, 120, 108437. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2023.108437>
- YANG, D., JIANG, X., SUN, J., LI, X., LI, X., JIAO, R., PENG, Z., LI, Y., & BAI, W. (2018). Toxic effects of zearalenone on gametogenesis and embryonic development: A molecular point of review. *Food and Chemical Toxicology*, 119, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.06.003>
- ZHANG, Z., XU, J., ZHANG, X., WANG, J., XIE, H., SUN, Y., ZHANG, Q., CHANG, Z., & LIU, Y. (2022). Protective effect of SeMet on liver injury induced by ochratoxin A in rabbits. *Toxins*, 14(9), 628. <https://doi.org/10.3390/toxins14090628>
- ZHAO, F., LI, R., XIAO, S., DIAO, H., EL ZOWALATY, A. E., & YE, X. (2014). Multigenerational exposure to dietary zearalenone (ZEA), an estrogenic mycotoxin, affects puberty and reproduction in female mice. *Reproductive Toxicology*, 47, 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.06.005>
- ZHU, C. C., HOU, Y. J., HAN, J., LIU, H. L., CUI, X. S., KIM, N. H., & SUN, S. C. (2014). Effect of mycotoxin-containing diets on epigenetic modifications of mouse oocytes by fluorescence microscopy analysis. *Microsc Microanal*. 20(4), 1158–1166. <https://doi.org/10.1017/S1431927614000919>
- ZHOU, X., RUAN, H., DONG, L., YU, Y., SUN, Y., XIANG, H., CAO, Y., & DING, Z. (2025). 3-Nitropropionic acid exposure inhibits embryo development by disrupting mitochondrial function and inducing oxidative stress. *Chemico-Biological Interactions*, 408, 111389. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111389>

Hidden dangers during early embryonic development

The impact of mycotoxins on the integrity of the preimplantation embryo

Lilla Bodrogi  *1, Raed Ali Aburawash *1,2

¹ Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Institute of Genetics and Biotechnology,
Department of Animal Biotechnology, Gödöllő, Hungary

² City for Scientific Research and Technology Applications, Arid Lands Cultivation Research Institute,
Department of Livestock Research, Alexandria, Egypt

Summary

The effects of mycotoxins on preimplantation embryonic development have become a prominent research topic in recent years. These naturally occurring fungal toxins influence embryonic development from the fertilized egg stage to the blastocyst stage, particularly affecting fundamental processes of cell division and differentiation. The preimplantation period is highly sensitive, thus early exposure to mycotoxins can significantly impair embryo viability and subsequent development. Human biomonitoring studies have confirmed the presence of mycotoxins in pregnant women, primarily compounds such as deoxynivalenol, zearalenone, and ochratoxin A. Although direct clinical data on human preimplantation embryos remain limited, laboratory and animal studies provide detailed mechanistic insights into the developmental effects of mycotoxins. The investigation of sublethal exposure levels is especially important, as these do not cause acute cell death but can affect cellular function and developmental processes over the long term. The environmental presence of mycotoxins poses significant risks for both human and animal health, making the exploration of their impact on early embryo development essential for protective strategies.

Keywords: preimplantation development, embryonic development, blastocyst, animal models, in vitro toxicology assessment

Mikotoxinok hatása a reprodukcióra – állat- és humán egészségügyi kockázatok

Szóke Zsuzsanna ¹, Molnár Zsófia ¹, Plank Patrik ¹, Nagyéri György ¹,
Ruff Eszter ², Sára Levente ^{1,2}

¹ Magyar Agrár és Élettudományi Egyetem, Genetika és Biotechnológia Intézet,
Állatbiotechnológia Tanszék, Gödöllő

² Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Baross utcai részleg, Budapest

Összefoglalás

Az éghajlatváltozásnak köszönhetően egyre nagyobb mennyiségben jelennek meg a mikotoxinok az élelmiszerekben, takarmányokban. Ezek a változatos molekuláris szerkezetet mutató vegyületek a reproduk-tív rendszert is károsíthatják. Enzimátikus folyamatok megzavarásával, az oxidatív stressz fokozásával, gé-nexpressziós változásokkal vagy az apoptózis beindításával befolyásolhatják a petefészek működését, a spermiumok motilitását, sőt, a terhesség/vemhesség kimenetelét is. Egyes mikotoxinok hormonszerű hatást is képesek kifejteni. A normál baktériumflóra megváltozásán keresztül lokális gyulladást okoznak a méhürben. Ezek a hatások alacsony koncentráció mellett is jelentkeznek, ami meddőséghez vezethet. Ebben a tanulmányban a mikotoxinok infertilitásban betöltött szerepét próbáltuk meg összefoglalni.

Kulcsszavak: mikotoxin, reprodukció, oxidatív stressz, meddőség, anyatej, biomonitoring

1. Bevezetés: mikotoxinok és endokrin diszruptorok napjainkban

A 21. században az ipari és mezőgazdasági technológiák gyors fejlődése, a rendelkezésre álló erőforrások hatékonyabb felhasználása és kiaknázása kétségtelenül magasabb szintre emelte a fejlett országok életszínvonalát, javította az életminőséget és a várható élettartamot. Ugyanakkor ezzel együtt jelentős környezeti terhelést is okozott nemcsak a közvetlen környezetünkben, de az emberi tevékenységtől távolabb eső természetes élőhelyeken is (BODÓ ÉS MTSAL, 2023). A termelési folyamatok során számos mesterségesen előállított, úgynevezett antropogén vegyület kerül a környezetbe, amelyek toxikus hatásai révén veszélyeztetik az élő szervezeteket. Ezzel párhuzamosan azonban egyre nagyobb figyelmet kell fordítani a természetes eredetű, de szintén mérgező anyagok növekvő mennyiségére is (MOLNÁR ÉS MTSAL, 2023).

A mesterségesen előállított káros anyagok mellett a természet is képes toxikus vegyületek termelésére. A legjelentősebb ilyen csoportot a mikotoxinok alkotják, amelyek a perzisztens, szerves, szennyező vegyületekhez (POP) hasonlóan károsítják az élő szervezeteket (BODÓ ÉS MTSAL, 2023; MOLNÁR ÉS MTSAL, 2023). A mikotoxinok mindig jelen voltak a természetben, de az emberi tevékenység, a környezeti és éghajlatváltozás hatására mennyiségük az elmúlt évtizedekben jelentősen emelkedett (SÁRA ÉS MTSAL, 2024). Fizikai-kémiai stabilitásuknak köszönhetően hosszú ideig megmaradnak a környezetben, és alacsony koncentrációban is súlyos károkat okozhatnak (J. LU ÉS MTSAL, 2025).

A mikotoxinok és más xenobiotikumok problémája ma már globális egészségügyi kihívássá vált, mivel a kiterjedt kereskedelmi hálózatok révén a helyi szinten megjelenő toxinterhelések könnyen megjelenhetnek a világ bármely pontján (SÁRA ÉS MTSAL, 2024). Ezek a vegyületek nem csupán foglalkozási, tárolási expozíció során idéznek elő egészségkárosodást nagyobb dózisban, ugyanis egyes iparcikkekben, feldolgozott élelmiszerekben a tápláléklánc minden szintjén kimutathatóak, így a termelési folyamatokban közvetlenül részt nem vevő fogyasztókat is veszélyeztetik (TSAKIRIS ÉS MTSAL, 2013). A mikotoxinok jelentős része apoláros karakterű, emiatt könnyen bejutnak a sejtekbe, ahol olyan fontos sejtalkotókban halmozódnak fel, mint a sejtmag, a mitokondriumok vagy az endoplazmatikus retikulum (JANIK ÉS MTSAL, 2020). Lassú metabolizációjuk vagy ko-metabolizációjuk miatt elnyújtott káros hatást fejtenek ki. Sejtszinten receptorokhoz kötődve vagy a sejtekbe jutva közvetlenül befolyásolják az alapvető biokémiai és enzimátikus folyamatokat, ami sejtelhaláshoz vagy akár súlyos szervi diszfunkcióhoz vezet (SHEKHAR ÉS MTSAL, 2025).

Számos mikotoxin és egyéb xenobiotikum rendelkezik a hormonháztartást megzavaró, úgynevezett endokrindiszruptor-hatással (Endocrine-Disrupting Compound, EDC) is. Egyes esetekben szerkezetük hasonlít a hormonokéhoz, emiatt krónikus zavart okoznak az endokrin szervek és szövetek működésében (SÁRA ÉS MTSAL, 2024). Más esetben viszont a hormonreceptorok által vezérelt kaszkádok blokkolásával vagy megzavarásával érik el ezt a hatást (UNICSOVICS ÉS MTSAL, 2024). Az EDC-k hatásának jelentősége a férfi és női meddőségben már a 2000-es évek eleje óta a kutatások fókuszába került (SZENTIRMAY ÉS MTSAL, 2024). Sokáig csak a férfi termékenységre gyakorolt hatásuk volt ismert (BALLÓ ÉS MTSAL, 2023), ma viszont már egyre több bizonyíték utal arra, hogy szoros összefüggés van a mikotoxinok és a női infertilitás, a kóros terhességi kimenetel, valamint az endometriózis között (SAJJAD ÉS MTSAL, 2025).

2. Mikotoxinok: a fonalas gombák mérgező anyagcseretermékei

A mikotoxinok fonalas gombák által termelt, perzisztens, másodlagos anyagcseretermékek (MOLNÁR ÉS MTSAL, 2023). A tápláléklánc minden szintjén megjelennek, és növekvő mértékű felhalmozódásuk az élő szervezetekben komoly egészségügyi kockázatot jelent. Az emberi szervezetbe elsősorban élelmiszerekkel kerülhetnek be, majd a tápcsatornán keresztül felszívódva eljutnak a szervekbe és szövetekbe, ahol részben metabolizálódnak, részben hosszabb ideig tárolódnak (SÁRA ÉS MTSAL, 2024). A táplálkozáson kívül a mikotoxinok belégzéssel vagy a bőrön keresztül is bekerülhetnek a szervezetbe. A humán expozíciót tekintve számos inhalatív, vagy kozmetikai termék is veszélyes forrást jelenthet (TAEVERNIER ÉS MTSAL, 2016).

Több mint 400 mikotoxint és azok számos toxikus metabolitját ismerjük (GURIKAR ÉS MTSAL, 2023), amelyek szinergens vagy additív hatások révén még hatékonyabban károsíthatják a sejtélettani folyamatokat (BODÓ ÉS MTSAL, 2023). Ezek a vegyületek általában kis molekulásúak, és egyesek a szteroid hormonokhoz hasonló szerkezettel rendelkeznek (KRISZT ÉS MTSAL, 2015).

A leggyakrabban előforduló, az emberi és állati szervezetre egyaránt jelentős hatást gyakorló mikotoxinok közé tartoznak az *Aspergillus* fajok által termelt aflatoxinok (AF) és ochratoxinok (OTA), a *Penicillium* fajok által termelt patulin (PAT) és ochratoxin A (OTA), valamint a *Fusarium* fajok által termelt zearalenon (ZEN), dezoxinivalenol (DON), trichotecének (T2/HT2) és fumonizinek (FUM) (SÁRA ÉS MTSAL, 2024).

Fontos megjegyezni, hogy egyes penészek több különböző toxint is termelhetnek, és egy-egy mikotoxint több gombafaj is képes előállítani. A mikotoxinok leggyakrabban gabonafélékben, gabonaalapú élelmiszerekben, fűszerekben, olajos magvakban és szárított gyümölcsökben fordulnak elő. A penészek már a szántóterületen fertőzhetik a növényeket, de nem megfelelő tárolási körülmények között a betakarítás után is elszaporodhatnak (YU ÉS PEDROSO, 2023).

A mikotoxinok képesek egymással kölcsönhatásba lépni oly módon, hogy hatásukat biológiai rendszerekben felerősítik (szinergizmus), vagy összeadódnak (additív hatás), vagy akár gátolják (antagonizmus), illetve felnagyítják (potencírozás) (ALASSANE-KPEMBI ÉS MTSAL, 2017; GRENIER ÉS OSWALD, 2011; THAPA ÉS MTSAL, 2021).

Szinergens hatások: számos tanulmányban leírták a bizonyos mikotoxinok közötti szinergens kapcsolatokat, amelyek az egyes mikotoxinok egyedi hatásánál fokozott mértékű toxikus hatásokhoz vezetnek. Például az aflatoxin B1 (AFB1) és a fumonizin B1 (FB1) kombinációja ismert szinergens módon hat, különösen a májsejtekre, olyan patogén mechanizmusok révén, amelyekben szerepet játszik az oxidatív stressz és a mitokondriális diszfunkció (CHEN ÉS MTSAL, 2023). Ez a szinergia jelentős kockázati tényező lehet, ha ezek a mikotoxinok együtt fordulnak elő. A DON és más trichotecének, így például a nivalenol (NIV) vagy a 15-acetildezoxinivalenol (15-ADON) kombinációja szintén szinergensnek bizonyult a gyomor- és bélhámsejteket érő citotoxikus hatás kiváltásában (ALASSANE-KPEMBI ÉS MTSAL, 2015; Y. YANG ÉS MTSAL, 2017). Ezek a példák jól mutatják, hogy különféle mikotoxinok akár többszörös együttes jelenléte az étrendben károsabb lehet, mint azok hatása külön-külön.

Additív (összeadó) hatások: többféle mikotoxin egyidejű jelenléte gyakori jelenség, amelyet különböző penészgombafajok által okozott szennyeződés eredményez, különösen a gabonafélékben és gabonaalapú termékekben. Ez az együttes előfordulás additív toxikus hatásokhoz vezethet, amelyek jelentős élelmiszer-biztonsági és szabályozási kockázatot jelentenek, mivel a jelenlegi szabályozások gyakran csak az egyes mikotoxinok szintjére összpontosítanak (ARCE-LÓPEZ ÉS MTSAL, 2020; PINOTTI ÉS MTSAL, 2016). A mikotoxinok gyakran mutatnak szinergikus és additív kölcsönhatásokat, amikor egyszerre vannak jelen. Ezek a kölcsönhatások összetettek lehetnek, és függenek a toxinok konkrét kombinációjától, adagolásától, valamint az alkalmazott biológiai modellektől (ALASSANE-KPEMBI ÉS MTSAL, 2017; BERNHOFT ÉS MTSAL, 2004). Például a *Fusarium*- és *Alternaria*-toxinok, mint a ZEN és alternariol kombinációját vizsgáló kutatások kimutatták, hogy ezek a kombinációk additív hatást fejtenek ki a citotoxicitásra és az ösztrogénhatásra (BALÁZS ÉS MTSAL, 2021). Továbbá, a *Penicillium*-mikotoxinok közé tartozó OTA és citrinin kombinációjáról in vitro vizsgálatok során kimutatták, hogy additív hatásokat eredményez (BERNHOFÉ ÉS MTSAL, 2004).

Antagonista hatások: a korábbiakban említett additív hatásokkal szemben ismert, hogy egyes mikotoxinok antagoniztikusan is kölcsönhatásba léphetnek. Ilyenkor az egyik toxin jelenléte csökkenti a másik toxikus hatását. Például a DON és a fuzarenon-X (FX) kombinációja antagonista hatásokat mutat, ami mérsékelheti a várt toxicitást, ha ezeknek a toxinoknak a hatásait külön-külön vizsgálánk (ALASSANE-KPEMBI ÉS MTSAL, 2015).

Potencírozás: ez a kölcsönhatás akkor jelentkezik, amikor egy toxin hatása erősödik egy másik, nem rokon vegyület jelenlétében. A FB1 és a DON vagy T2/HT-2, továbbá az AFB1 és a diacetoxiszcirpenol (DAS) között ismert ilyen együtthatás (D'MELLO ÉS MTSAL, 1999).

A mikotoxinok az élő szervezeteket, szervrendszereket, szöveteket vagy sejteket több támadásponton, különféle mechanizmusokon keresztül károsítják. Ezek összetettségét még bonyolultabbá teszik az együttes jelenlétből fakadó kölcsönhatások.

Karcinogén és hepatotoxikus hatások: az olyan mikotoxinokat, mint például az aflatoxinok és az ochratoxinok, bizonyos tumorok – például a hepatocelluláris karcinóma – kialakulásával hozták összefüggésbe embereknél. Amennyiben ezek a mikotoxinok egyidejűleg vannak jelen, potenciálisan felerősíthetik egymás karcinogén hatását, ami nagyobb rákos megbetegedési kockázatot jelent, mintha csak egyféle mikotoxin károsító hatásának lennénk kitéve (IMRAN, 2020). Hasonló jelenséget talált (UNICSOVICS ÉS MTSAL, 2024), ahol endometriumkarcinóma esetében az aflatoxinok és zearalenon egymást erősítő hatását valószínűsítették a daganat kialakulásában.

Az állatok táplálóanyag- és anyagcsere-funkcióinak zavara: a gazdasági állatok esetében a mikotoxinok megzavarhatják a táplálóanyagok emésztését, felszívódását és anyagcseréjét. Ezek a hatások a termelőkéesség csökkenéséhez, kisebb súlygyarapodáshoz és rosszabb takarmányhasznosításhoz vezetnek, különösen akkor, ha az állatok egidejűleg többféle mikotoxin-terhelésnek vannak kitéve (XU ÉS MTSAL, 2022). Az emberi tápcsatornában a mikotoxinok által előidézett mikrobiális eltérések és felszívódási zavarok ugyancsak ismertek, kevés adat áll azonban rendelkezésre az esetleges szinergens összefüggésekkel kapcsolatban (Y. YANG ÉS MTSAL, 2017).

Oxidatív stressz és sejtkárosodás: a mikotoxinok jelentős része oxidatív stresszt idézhet elő, ami sejtkárosodáshoz és káros melléktermékek, így például a lipidperoxidáció során malondialdehid (MDA) keletkezéséhez vezet. Ezt az oxidatív károsodást embereknél és állatoknál egyaránt megfigyelték mikotoxin-expozíció során, amelynek mértékét a mikotoxinok kombinációja és koncentrációja is befolyásolja (FEHÉR ÉS MTSAL, 2025; MAVROMMATIS ÉS MTSAL, 2021).

Potenciális szerep a vírusfertőzésekben: egyre több bizonyíték utal arra, hogy a mikotoxinok, például a DON, befolyásolhatják a vírusfertőzések, például a sertéseknél előforduló koronavírus-fertőzések súlyosságát és állományon belüli terjedését, mivel elősegítik a vírus bejutását és replikációját például az autofágia mechanizmusain keresztül. Ez felveti a mikotoxinok jelentőségét a fertőző betegségek lefolyásában, terjedésében (SUN ÉS MTSAL, 2023).

Ezen kölcsönhatások rávilágítanak a mikotoxin-expozíció összetettségére, valamint arra, hogy a kockázatbecslés során átfogó megközelítésre van szükség, ami nem külön-külön, hanem együttesen értékeli a különféle toxinok hatását. Kimutatták például, egy szaporodásbiológiai példát ismertetve, hogy a *Fusarium*- és *Alternaria*-mikotoxinok együttesen, még alacsony koncentrációban is, erős szinergens ösztrogénhatást válthatnak ki (VEJDOVSZKY ÉS MTSAL, 2017).

Ez alátámasztja a kockázatbecslési eljárások felülvizsgálatának szükségességét a természetes úton előforduló „toxinkeverékek” lehetséges kölcsönhatásainak figyelembevétele érdekében, különös tekintettel ezen vegyületek endokrin rendszert megzavaró tulajdonságaira. Összességében a mikotoxinok közötti kölcsönhatások megértése kulcsfontosságú az egészségügyi kockázatbecslés pontosabbá tétele és hatékony stratégiák kidolgozása szempontjából, amelyek célja a mikotoxinok potenciális veszélyeinek csökkentése mind az emberi fogyasztók, mind pedig az állatok számára (ALASSANE-KPEMBI ÉS MTSAL, 2017; GRENIER ÉS OSWALD, 2011; VEJDOVSZKY ÉS MTSAL, 2017).

3. Közös történelmünk a mikotoxinokkal

A mikotoxinok és az emberiség történelme szorosan összefonódik. Történelmi feljegyzésekben számos olyan tragikus eseményt találunk, amelyeket feltételezhetően mikotoxinok okoztak, és „halálos járványokat” idéztek elő (SÁRA ÉS MTSAL, 2024). A járványok, a tömeges halálesetek és a megmagyarázhatatlan megbetegedések hátterében gyakran mikotoxinok, mikotoxikózisok állhattak (GYIRES ÉS FÜRST, 2011). A Bibliából jól ismert tizedik egyiptomi csapás magyarázatai között felmerült, hogy azt egy *Fuzárium*-mikotoxin okozhatta. A feltevést erősíti, hogy Mózes II. könyve szigorú étkezési szabályokat tartalmazott (például a kovásztalan kenyér készítésével kapcsolatos intelmek). Egy másik esetben, a peloponnészoszi háború idején leírt athéni csapás kiváltója pedig a Fekete-tenger partvidékéről származó, *Fuzárium*mal fertőzött gabona lehetett (SÁRA ÉS MTSAL, 2024; VARGA ÉS MTSAL, 2014).

Az ilyen járványszerű, tömeges, akut megbetegedéseket nevezzük mikotoxikózisnak. Az egyik leghíresebb mikotoxikózis a fekete kenyér okozta „Szent Antal tüze” vagy ergotizmus, amely a *Claviceps purpurea* gombafaj által termelt ergot-alkaloidoknak köszönhető. Az „anyarozs” is nevezett gomba termékei a rozsban (ritkábban búzában, árpában vagy zabban) fordulnak elő, amelyek takarmánként vagy kenyérlisztként felhasználva jutnak az állati és/vagy emberi szervezetbe. Erős simaizom-összehúzó hatása miatt kezdetben szédülés, hányás jelentkezik, majd az

erek elzáródása végtelmezéshoz vezethet (*ergotismus gangrenosus*). Más esetekben hallucinációk és epilepsziászerű izomgörcsök (*ergotismus convulsivus*) jelentkeznek. Érdekesség, hogy vérzécscillapító hatása miatt az ergot-alkaloidokat az ókortól kezdve a szülészetben is alkalmazták. A közelmúlt hazai szülészeti gyakorlatában is egészen napjainkig méhösszehúzóként alkalmazták az ergotamin-tartarát és metilergometrin hatóanyag-tartalmú készítményeket (GYIRES ÉS FÜRST, 2011; SÁRA ÉS MTSAL, 2024).

A mikotoxinok kutatása az 1960-as években robbanásszerűen felgyorsult, miután a pulykákat érintő „Turkey X” betegség kapcsán felfedezték az aflatoxint (VARGA ÉS MTSAL, 2014). Azóta a kimutatott mikotoxinok száma napról napra növekszik, és becslések szerint még mindig csak a környezetünkben található mikotoxinoknak csak mintegy 40%-át ismerjük. Feltételezések szerint 800-1000 különböző mikotoxin létezik, amelyek további aktív metabolitokká alakulhatnak.

4. A meddőség globális problémája és a mikotoxinok lehetséges szerepe

A WHO legújabb tanulmánya szerint minden hatodik embert érint a meddőség valamilyen formája (SZENTIRMAY ÉS MTSAL, 2024). Korábban az urbanizációval és az életszínvonal növekedésével járó civilizációs terheket tartották a legfőbb oknak, azonban ma már kiderült, hogy a fejlett és a fejlődő országok között nincs szignifikáns különbség az arányszámokban (HUANG ÉS MTSAL, 2023). A meddőség tehát globális problémává vált, ami legsúlyosabban a gazdasági és szociális rendszereket érinti (BALLÓ ÉS MTSAL, 2023). Érthető, hogy emiatt ez a terület világszerte intenzíven kutatott, és évente több ezer tudományos közlemény jelenik meg a témában (SÁRA ÉS MTSAL, 2024).

Bár az infertilitásnak számos jól ismert oka van (ovulációs zavarok, policisztás ovárium szindróma (PCOS), endometriózis, myoma uteri stb.), a meddőségi esetek 15-30%-ában a mai napig sem sikerül tisztázni a mögöttes okokat (HUANG ÉS MTSAL, 2023). Az ismeretlen eredetű meddőség hátterében állhatnak az elégtelen minőségű petesejtek képződése, auto- és alloimmun folyamatok, vagy a nem megfelelő méhnyálkahártya (endometrium) befogadóképessége (SZENTIRMAY ÉS MTSAL, 2024). Ezeket az összetett sejtfiziológiai és hormonális folyamatokat a környezetből származó hormonhasonló (EDC) vagy sejtkárosító toxinok is befolyásolják (BODÓ ÉS MTSAL, 2023).

5. A mikotoxinok hatása a női reprodukciós rendszerre: részletes mechanizmusok

A mikotoxinok számos támadásponton keresztül hatnak a petefészkek működésére. Egyrészt a hipotalamusz-hipofízis-petefészkek tengelyen keresztül fejtik ki hatásukat, másrészt közvetlen károsító hatást gyakorolnak a petefészkek granulosa- és thecasejtjeire (PRIYA ÉS MTSAL, 2021).

5.1. Petefészkek-funkció és hormonális egyensúly

A zearalenon (ZEN) erős mikoösztrógen, amely képes az ösztrogénreceptorokhoz kötődni. A GnRH (gonadotropin-releasing hormone) negatív regulációján keresztül gátolja az LH (luteinizáló hormon) felszabadulását (KRISZT ÉS MTSAL, 2015). A ZEN stabilitása figyelemre méltó, mivel számos környezeti feltétel mellett is felszívódik, és még 160 °C-on történt hőkezelést követően is változatlan marad (HAN ÉS MTSAL, 2022). Orális bevitel után a ZEN gyorsan felszívódik, és elsősorban a májban és a belekben metabolizálódik. A biológiailag aktív metabolitok közül fontosabbak az alfa és béta-zearalenol (ZOL) és a α - és β -zearalanon (ZAN). Ezek a metabolitok a xenobiotikum-transzformáció során glükuronsavval konjugálódnak, ami megkönnyíti kiválasztásukat, főként a vizelettel (NAKAMURA ÉS MTSAL, 2015). A ZEN metabolizmusában megfigyelhetők fajok közötti különbségek; a sertések például más fajokhoz képest fokozott érzékenységet mutatnak, mert a

ZEN-t alfa-ZOL-lá alakítják, amely nagyobb affinitással kötődik az ER-alfa receptorokhoz, mint az anyamolekula (MINERVINI ÉS MTSAL, 2006; ZHAO ÉS MTSAL, 2013).

A ZEN széles körben megtalálható a takarmányokban, emiatt a gazdasági állatok, mint például a sertések, szarvasmarhák és lovak, gyakran vannak kitéve a toxinnak, amely számos reprodukciós zavarhoz vezethet. A ZEN és metabolitjai megzavarják a petefészekben termelődő tüszők granulosa- és thecasejtjeinek működését, ami akadályozza a normális follikulus képződéshez szükséges szteroidhormonok termelését (RAI ÉS MTSAL, 2020). Kutatások szerint ZEN hatására korábban következik be az ivarérettség, és megzavarhatja a korai vemhességet, ami korai reprodukív öregedéshez és vetéléshez vezethet (ZHANG ÉS MTSAL, 2018).

A ZEN hatására fokozódó sejthalál (apoptózis) és a sejtburjánzás a granulosa-sejtekben tüsző-elhaláshoz (follikuláris atrézia) vezethet, ami a kancák termékenységi zavarainak egyik oka lehet (MINERVINI ÉS MTSAL, 2006; MINERVINI ÉS DELL'AQUILA, 2008). A ZEN-nek való kitettség károsítja a granulosa sejtek fejlődését, befolyásolja a tüszők szteroidtermelését, a meiotikus folyamatokat és az oogenezis különböző szakaszait. Ennek következtében romlik a petesejtek túlélési aránya és felgyorsul a tüszőbontás (atresia), ami állatokban potenciálisan szaporodásbiológiai problémákhoz vezethet (LI ÉS MTSAL, 2023).

Egerekben kimutatták, hogy a ZEN a mitokondriális apoptotikus útvonalon keresztül vált ki sejtelhalást a petefészek granulosa-sejtjeiben, amit az apoptotikus markerek, például a hasított kaszpáz-3 fokozott expressziója jellemez (YI ÉS MTSAL, 2021). A ZEN ezenfelül megzavarja a petesejtek érését azáltal, hogy befolyásolja a PI3K-jelátviteli útvonalhoz kapcsolódó génexpressziót, ennek révén gátolja a kumulusz sejtek proliferációját és a petesejtek érését (ZHAO ÉS MTSAL, 2013).

Állatkísérletekben a ZEN hosszú távú adagolása szignifikáns változásokat okozott a szérumszexualsteroidjainak szintjében (KRISZT ÉS MTSAL, 2015). A legtöbb esetben az ösztroz ciklus eltolódása, a primordiális tüszők számának csökkenése és a sárgatestfunkció elégtelensége következett be (LIU ÉS MTSAL, 2017). Egy másik vizsgálatban Wistar patkányoknak 12 hétig adott nagy dózisú zearalenon (0,1 mg/kg testtömeg) PCOS-hez hasonló elváltozásokat idézett elő. A petefészek morfológiai elváltozásai mellett emelkedett tesztoszteron-, LH-, inzulin- és glükózsztinteket találtak a kontrollállatokhoz képest (YI ÉS MTSAL, 2021).

5.1.1. Különös érzékenység a sertéseknél

A sertések reprodukív rendszere különösen érzékeny a ZEN-re (MINERVINI ÉS DELL'AQUILA, 2008). Expozíciót követően a vulva és a méh méretének jelentős növekedése figyelhető meg, ami a ZEN által okozott hormonális zavarokra utal. Kocáknál a klinikai tünetek közé tartozik a vulva duzzanata és a csecsbimbók kipirosodása, míg újszülött malacoknál lábszétcsúszás figyelhető meg. A sertések anyagcsere-útvai a ZEN-t erősebb hatású ösztrogén-metabolitokká, alfa-ZOL-lá alakítják, ami tovább fokozza ezeket a hatásokat (TIEMANN ÉS DÄNICKE, 2007). A ZEN endokrin diszruptorként és immunosuppresszánsként is zavarja a sertések reprodukív és immunrendszerét. Ennek a toxicitásnak kulcsfontosságú mechanizmusa a bélmikrobiómához kapcsolódik. A mikrobióm ZEN-anyagcseréje nemcsak hozzájárul az α -ZOL-hez hasonló, rendkívül toxikus metabolitok termeléséhez, hanem a ZEN károsítja a bélbarriert is, ami egy sor eseményt indít el – például a butiráttermelés csökkenését és az LPS-transzlokáció növekedését –, amelyek szisztémás gyulladást okoznak és tovább zavarják a reprodukív-immun tengely működését (S. WANG ÉS MTSAL, 2022).

5.1.2. Hatás embereken

Bár az emberekre vonatkozó részletes vizsgálatok száma kevesebb, a ZEN ösztrogénszerű tulajdonságai arra utalnak, hogy a humán reprodukív egészséget is befolyásolhatja (SZENTIRMAY ÉS

MTSAI, 2024). A ZEN-nel szennyezett termékek fogyasztása hasonló reprodukzív toxicitást okozhat, mint ami az állatmodelleknél megfigyelhető. Elsősorban a menstruációs ciklus zavarait, korai pubertást és beágyazódási problémákat. A ZEN-nek való krónikus kitettség összefüggésbe hozható a vetéléssel, a magzat növekedésének elmaradásával és különféle fejlődési rendellenességekkel (CAO ÉS MTSAL, 2022). A ZEN elterjedtsége és erős ösztrogénszerű hatása miatt komoly közegészségügyi kockázatot jelent, különösen azért, mert képes reprodukzív szerveket érintő megbetegedéseket előidézni és endokrin diszruptorként működni (BODÓ ÉS MTSAL, 2023; SÁRA ÉS MTSAL, 2024).

A szisztémás hormonális eltérések mellett a mikotoxinok közvetlenül is hatnak a petefészerekre. A granulosa-sejtek szaporodásának gátlásában és az oocyta- (petesejt) szám csökkenésében elsősorban apoptotikus (programozott sejthalál) mechanizmusok játszanak szerepet (SAJJAD ÉS MTSAL, 2025). Emellett a ZEN közvetlen DNS-kettősszál-károsító hatása is igazolt (LIU ÉS MTSAL, 2017).

Az aflatoxin B1 (AFB1) az endokrin szervek károsításán és közvetlen receptor-mediált hatáson keresztül szintén befolyásolja a vér szexhormonszintjét, hasonlóan a zearalenonhoz. Az AFB1 számos apoptotikus marker (kaspáz 3, BAX, p53) szintjét emeli, miközben az anti-apoptotikus bcl-2 szintjét csökkenti (FRANCIS ÉS MTSAL, 2024).

A DON és annak metabolitja (DOM-1) (GUERRERO-NETRO ÉS MTSAL, 2017) valamint a T2/HT2 toxin szintén apoptotikus hatást fejtenek ki a granulosa- és thecasejtekre (X. WANG ÉS MTSAL, 2014). Ily módon a szexualendokrin tengelyre is hatással vannak, akadályozva a szaporodási hormonok szintézisét, ami jelentős reprodukzív zavarokhoz vezethet (HONG ÉS MTSAL, 2021; SZEN-TIRMAJ ÉS MTSAL, 2024).

Fontos megjegyezni, hogy a különböző mikotoxinok együttesen nagyrészt szinergens hatást fejthetnek ki, ami azt jelenti, hogy már alacsony koncentráció mellett is károsíthatják a granulosa- és thecasejteket.

5.2. Endometrium-receptivitás és endometriózis

A megfelelő implantáció szempontjából kulcsfontosságú a méh nyálkahártyájának (endometrium) időzített befogadóképessége, amit „implantációs ablaknak” nevezünk (SÁRA ÉS MTSAL, 2024). Számos hormonális és molekuláris mechanizmus felelős azért, hogy az endometrium időben készen álljon a megtermékenyített petesejt, majd az embrió befogadására. A funkcionális okok között az ösztrogén (E2) és a progeszteron (P4) ciklikus változása lényeges (KRISZT ÉS MTSAL, 2015). Az endometrium befogadóképességét zavaró tényezők közé tartoznak a gyulladásos folyamatok, amelyek progeszteronrezisztenciához és következményes E2-dominanciához vezethetnek (CHRISTENSEN ÉS MTSAL, 2012).

A mikotoxinok többsége oxidatív stresszt, gyulladást idéz elő, különböző szövetekben zavarják a sejtműködést, ami az endometriális környezetet is befolyásolhatja, ami viszont elengedhetetlen a sikeres beágyazódáshoz (IMRAN, 2020; KINKADE ÉS MTSAL, 2021).

Az endometriumban jelen lévő endokrin diszruptor vegyületek (EDC-k) is előidézhetik ezt a nemkívánatos folyamatot. Xenoösztrogénként képesek az E2 túlsúlyához hasonlóan kiváltani az endometrium receptor-alfa expressziójának fokozását, emellett lokális immunfolyamatokon keresztül, vagy az endometriális mikrobiom megváltoztatásával gyulladást idézhetnek elő. A természetben megtalálható legerősebb xenoösztrogén a ZEN, ami jelentős affinitással kötődik az ösztrogénreceptorokhoz, és dózisfüggő módon befolyásolja a sejtprolifерációt (KOWALSKA ÉS MTSAL, 2016).

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy bizonyos mikotoxinok és metabolitjaik (Aflatoxin B1, B2, G1, G2, alfa-ZOL, DON, OTA) peri- és posztmenopauzában képesek akkumulálódni az endometriumban (UNICSOVICS ÉS MTSAL, 2024).

Az infertilitás egyik leggyakoribb oka az endometriózis, amelynek kóroktana a mai napig tisztázatlan. Joggal merül fel a kérdés, hogy a különböző EDC-hatással rendelkező, lokális immunfolyamatok megváltoztatására képes toxinok milyen szerepet játszhatnak annak kialakulásában (SÁRA ÉS MTSAL, 2024). Egy egérmodellen végzett vizsgálat érdekes összefüggéseket tárt fel a zearalenon és az endometriózis között. Azt találták, hogy a ZEN exogén ösztrogén (E2) -kezelés mellett gátolja az ectopiás endometrium szövetének proliferációját és csökkenti a gyulladásos folyamatokat. Az exogén hormonpótlás felfüggesztése után a hatás megváltozott: a ZEN az endometrium szövetének proliferációját idézte elő, miközben a gyulladáscsökkentő hatás megmaradt (YAN ÉS MTSAL, 2022). Bár az EDC-k és az endometriózis kapcsolata forró téma, a mikotoxinok lehetséges szerepének feltérképezése még várat magára. A mikotoxinok együttes jelenlétének (multi-mikotoxikózis) egymást erősítő hatásai azonban ígéretes kutatási irányt mutatnak (SÁRA ÉS MTSAL, 2024).

5.3. Mikotoxinok és kóros vemhességi/terhességi kimenetel

A vetélések, koraszülések és fejlődési rendellenességek kialakulásában is szerepet játszhatnak egyes mikotoxinok. Számos állatkísérlet bizonyította, hogy a mikotoxin-expozíció egyértelműen befolyásolja a vetélések és a kóros terhességi kimenetek arányát. Emberekre vonatkozóan azonban még korlátozottak a bizonyítékok (KYEI ÉS MTSAL, 2020).

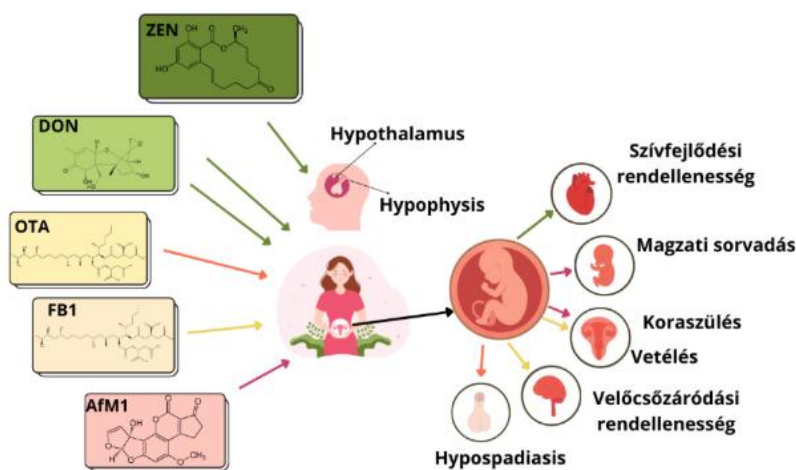
Igazolt tény, hogy a mikotoxinok képesek átjutni a placentán (GROMADZKA ÉS MTSAL, 2021), megjelenhetnek a magzatvízben és a magzatban is (LAKATOS ÉS MTSAL, 2024). Az OTA- és DON-expozíció jelentősen csökkentette a zigóta kialakulásának arányát egérben, illetve sertésben (P.-S. LU ÉS SUN, 2025). *In vitro* modellben OTA-expozíció hatására egerek embriófejlődése is gátolt volt: mind az ICM-sejtszám, mind a blastocystaképződés aránya 50%-kal csökkent. Nőtt az embriók beágyazódás utáni felszívódása az embriótranszfer után, illetve csökkent a magzati súly *ex vivo* (HSUW ÉS MTSAL, 2013). Ezenkívül ZEN-nel szennyezett takarmánnyal etetett első fialású kócsák embriócsomóiban degeneratív elváltozások jelentkeztek, amelyeket körkörös összehúzódnás, fragmentáció, degeneráció és rendezetlenség jellemzett (TIEMANN ÉS DÄNICKE, 2007). Hasonló megfigyeléseket tapasztaltak egér, sertés vagy juh AFB1, HT-2 és DON *in vitro* expozíciója során (LI ÉS MTSAL, 2023; MINERVINI ÉS DELL'AQUILA, 2008), ami zavart embriófejlődést indukált a mikotoxin-expozíció után.

Az A típusú trichotecén mikotoxin, a T-2 toxin, az állatok reprodukív toxicitásáról is ismert, mind a hím, mind a nőstény szaporodási rendszert érintve. A T-2 toxinnak való kitettség számos reprodukív zavart idézhet elő, ebbe beleértve a termékenység csökkenését, a szaporítószervek károsodását, valamint a gametogenezis gátlását. Ha az állatok a vemhesség során vannak kitéve a T-2 toxinnak, az embriótoxicitást és rendellenes magzati fejlődést eredményezhet. Ez arra utal, hogy a T-2 toxin jelentős hatással lehet a vemhesség kimenetelére, hozzájárulva a vetéléshez (X. YANG ÉS MTSAL, 2020). Toxicitásának mechanizmusai a fehérjeszintézis gátlásával és oxidatív károsodással kapcsolatosak, amelyek a nukleinsav-szintézis zavaraihoz, valamint apoptózis kiváltásához vezethetnek (ADHIKARI ÉS MTSAL, 2017). Az eredmények határozottan arra utalnak, hogy a T-2 toxin káros hatással van az állatok vemhességére, potenciálisan vetéléshez vezetve. Ezek a hatások valószínűleg annak köszönhetők, hogy a T2 toxin képes sejtszintű és rendszerszintű toxicitást okozni, ami veszélyeztetheti a fejlődő magzat egészségét és életképességét. (X. YANG ÉS MTSAL, 2020).

A fuzárium toxinok, különösen a zearalenon mint mikoösztrogén és sejtkárosító toxin, jelentős hatással vannak a korai embrionális fejlődésre embereken. *In vitro* vizsgálatok során csökkent blasztocisztaképződést és megnövekedett aneuploid sejtképződést írtak le. Az embriotoxicitás hátterében az oxidatív stresszfolyamatok és a reaktív oxigéngyökök emelkedett szintje volt

igazolható humán embrionális őssejtekben (CAO ÉS MTSAL, 2022). Egy másik tanulmány összefüggést talált a fumonizin B1-expozíció és a velőcsőzáródási rendellenességek között (LUMSANGKUL ÉS MTSAL, 2019).

Az EDC mikotoxinok implantációra és a méhlepény fejlődésére gyakorolt hatásai dóziszfüggők és a terhesség különböző szakaszaiban eltérőek lehetnek (SÁRA ÉS MTSAL, 2024). A terhesség korai időszakában, nagy dózisban vetélést és abnormális menstruációs vérzéseket idézhetnek elő, a terhesség későbbi szakaszaiban pedig placentaleválás, magzati retardáció és a koraszülés megnevekedett kockázatához járulhatnak hozzá. A mikotoxinok alacsonyabb koncentrációi is károsak lehetnek hosszan tartó terhelés és a szinergens együtthatások miatt. A mikotoxinok különböző transzportmechanizmusokon keresztül aktívan juthatnak el a magzati szervekbe, ami fejlődési rendellenességeket, működési zavarokat vagy elhúzódó sárgaságot idézhetnek elő (GÖNENÇ ÉS MTSAL, 2020). Vannak adatok, amelyek az AF- és DON-expozíciót csökkent magzati súllyal és retardációval hozták összefüggésbe. Az aflatoxinok, különösen az aflatoxin B1 (AFB1), a leggyakrabban vizsgált mikotoxinok közé tartoznak a reprodukív egészség szempontjából. A terhesség alatti aflatoxin-expozíció összefüggésbe hozható a rendellenes magzati fejlődéssel és növekedéssel, az alacsony születési súllyal és a csökkent fejkörfogattal (KYEI ÉS MTSAL, 2020). Ismertek továbbá genotoxikus és mutagén potenciáljukról, ami a belső szervek rendellenességeihez és reprodukív változásokhoz vezethet. A DON és ZEN szívfejlődési rendellenességeket idézhet elő, míg az OTA-expozícióval a hypospadiasis kialakulása hozható összefüggésbe (KOŚCIELECKA ÉS MTSAL, 2023). A hypospadiasis a húgycső leggyakoribb fejlődési rendellenessége, ami az esetek többségében azt jelenti, hogy a húgycső nyílása a pénisz alsó oldalán, a makk alatt, a fityma alatt vagy a pénisz tövénél helyezkedik el.



1. ábra. A mikotoxinok szerepe a magzati fejlődésben és a vemhességi/terhességi komplikációkban

(Forrás: saját szerkesztés, 2025)

6. Mikotoxin-expozíció a posztnatális időszakban

A mikotoxinok jelen vannak az állati takarmányokban, így eredeti vagy metabolizált formában továbbjuthatnak az állati eredetű termékekbe, így például a tejbe. Ezek a potenciálisan toxikus

vegyületek káros hatást gyakorolhatnak az állatok egészségére, különösen kizárólag az anyjuk tejét fogyasztó az újszülött állatokban (ADEGBEYE ÉS MTSAL, 2020).

Tejhasznú teheneknél jól dokumentált a mikotoxinok, így például az aflatoxinok, fumonizinek, zearalenon és mások előfordulása a takarmányban. Ezek a mikotoxinok, amennyiben az ezekkel szennyezett takarmányokat a tejelő állatok fogyasztják eredeti vagy metabolizált formában, kiválasztódnak a tejben. Jól ismert például az AFB1 elsősorban aflatoxin M1 formájában történő kiválasztása. Bár az aflatoxin M1 az egyetlen mikotoxin, amelynek az Európai Unió területén maximális koncentrációját a tejben szabályozzák, a takarmányok más mikotoxinokat és azok metabolitjait is tartalmazhatják, amelyek szintén megjelenhetnek a tejben (KEMBOI ÉS MTSAL, 2020; LEITE ÉS MTSAL, 2024). Ezekre nézve azonban kötelező érvényű határérték nincs meghatározva.

A tejjel felvett mikotoxinok egészségügyi hatása súlyos lehet az újszülött állatokra. A jelentős mértékben mikotoxinnal szennyezett tej fogyasztása klinikai tünetekhez vezethet, amelyek a konkrét mikotoxintól és annak koncentrációjától függően változóak. Ezek a hatások magukban foglalják a táplálóanyagok emésztésének és felszívódásának zavarát, anyagcserezavarokat és az általános egészségi állapot romlását. Emellett a mikotoxinok a későbbiekben befolyásolhatják az állatok szaporodóképességét és immunrendszerét, emellett kedvezőtlenül hatnak a növekedésre és fejlődésre (KĘPIŃSKA-PACELIK ÉS BIEL, 2021).

Az élelmiszer-termelő állatok mikotoxin-expozíciójának nyomon követése és a probléma kezelése emiatt kiemelten fontos. Az utóbbi időben a fejlett analitikai módszerek bevezetésére irányuló törekvések kerültek előtérbe, így például a folyadék-kromatográfiát tömeg-spektrometriával kombináló technikák alkalmazása, amelyekkel a nyers tejben egyidejűleg többféle mikotoxin is kimutatható és mennyiségileg is meghatározható. Ezek a módszerek hozzájárulnak a tejtermékek élelmiszer-biztonsági értékeléséhez és a nagy mennyiségű tejet fogyasztó csecsemők és kisgyermek, valamint a tejjel táplált fiatal emlőállatok mikotoxin-expozíciójának kockázatbecsléséhez (LEITE ÉS MTSAL, 2024).

Az expozícióval kapcsolatos kockázatok kezeléséhez elengedhetetlenek a megfelelő védekezési stratégiák. Ezek közé tartozik például a takarmányok tárolási körülményeinek optimalizálása, azaz a penészek szaporodásának gátlása, mikotoxinokat megkötő vagy lebontó takarmány-adalékanyagok alkalmazása, a takarmánynövények penészgomba-fertőzéssel szembeni ellenállóságra történő nemesítése, valamint kockázatbecslési modellek alkalmazása a különféle expozíciós forgatókönyvek elemzésére. Ugyanakkor a mikotoxin-szennyeződés összetettsége – ebbe beleértve többféle mikotoxin egyidejű jelenlétét, illetve e vegyületek fizikai vagy kémiai eltávolítással szembeni ellenállóságát – továbbra is folyamatos kihívást jelent a kimutatás és a gyakorlat/kezelés terén egyaránt (MUÑOZ-SOLANO ÉS MTSAL, 2024).

Összességében a tej mikotoxin-szennyezettsége jelentős egészségügyi kockázatot jelent az újszülött állatok számára, ezért átfogó intézkedések szükségesek az expozíció minimalizálása és az állategészségügy védelme érdekében, amely alapvető a gazdasági állatok termelékenységének és biztonságának biztosításához. A folyamatos kutatás és a technológiai fejlődés éppen ezért kulcsfontosságú a probléma hatékony kezelésében (KEMBOI ÉS MTSAL, 2020; MUÑOZ-SOLANO ÉS MTSAL, 2024).

6.1. Az anyatej szerepe a mikotoxin-expozícióban

Embereknél a posztnatalis időszakban történő mikotoxin-expozíció, különösen a szoptatáson keresztül, potenciális egészségügyi kockázatot jelent az újszülöttek számára. Ezek a mérgező vegyületek, amelyek az élelmiszerekből és/vagy a környezeti forrásokból az anyatejen keresztül átjuthatnak a csecsemőkbe, amely kiemelkedően fontos táplálékforrás ebben az életkorban (ALVITO ÉS

PEREIRA-DA-SILVA, 2022). Kutatások kimutatták, hogy az anyatejen keresztül a csecsemők számos mikotoxin káros hatásának lehetnek kitéve. Egy Ausztriában végzett hosszútávú vizsgálat során mérték a mikotoxinok jelenlétét az anyatejben az újszülöttek életének első 211 napja alatt. A tanulmány megállapította, hogy bizonyos mikotoxinok, köztük alternariol monometil-éter (AME), beauvericin és enniatinok, jelen voltak az anyatejben – habár általában nagyon alacsony koncentrációban (kevesebb, mint 10 ng/L). Az AME értéke ugyanakkor alkalmanként meghaladta a javasolt küszöbértéket (BRAUN ÉS MTSAL, 2020). Hasonlóképpen, egy Nigériában végzett anya-csecsemő párokat vizsgáló tanulmány gyakori mikotoxin-jelenlétet mutatott ki az anyatejben, például aflatoxinokat és ochratoxinokat. A kutatás azt is megállapította, hogy a csecsemők ezeknek a mikotoxinoknak jelentősen alacsonyabb szinten vannak kitéve, mint az anyák, ami kiemeli az anyatejjel történő mikotoxin-kiválasztás alacsony értékét és ezzel a szoptatás potenciális védő szerepét, habár a toxinok jelenléte további odafigyelést és szoros ellenőrzést igényel (BRAUN ÉS MTSAL, 2022). A mikotoxin-expozíció egészségügyi következményei az anyatejen keresztül azért adnak okot kiemelt aggodalomra, mert egy gyermek életének első ezer napja kulcsfontosságú az egészség és a fejlődés szempontjából (ALVITO ÉS PEREIRA-DA-SILVA, 2022). Habár a közvetlen, szoptatáson keresztüli mikotoxin-átvitel káros hatásairól kevés adat áll rendelkezésre, de ennek ellenére összefüggéseket találtak a csecsemők egészségügyi problémáival (ADEGBEYE ÉS MTSAL, 2020). Az aflatoxin-expozíciót például összefüggésbe hozták a gyermekek növekedésének elmaradásával, ami különösen aggasztó az alacsony jövedelmű régiókban, ahol az élelmiszer-biztonsági szabványok kevésbé szigorúak és nehezen betarthatók. A mikotoxinok krónikus, még alacsony dózisu expozíciójának folyamatos ellenőrzése és kockázatértékelése emiatt kiemelten fontos lehet egy ilyen érzékeny fejlődési időszakban. Figyelembe kell venni, hogy az élelmiszerekben előforduló különböző mikotoxin-keverékek miként fejthetnek ki összetett toxikológiai hatásokat (VAN DEN BRAND ÉS MTSAL, 2022). A csecsemők kitettségének és veszélyeztetettségének minimalizálása érdekében mindenképpen egy cselekvési programra van szükség, ami a szükséges biomonitring ellenőrzés mellett új közegészségügyi stratégiákra építve szigorúbb élelmiszer-biztonsági szabályozást vezet be. A kiterjedt biomonitrozás, mind az anyák, mind a csecsemők mikotoxin-szintjének szélesebb körű és időről időre rendszeres nyomon követését kell, hogy jelentse. A további kutatások során fontos lenne azt is megismerni, hogy a szoptatás mennyiben jelent védelmet a nagyobb mikotoxin-terheléssel szemben, és milyen súlyosan károsító mechanizmusokért lehetnek a mikotoxinok felelősek, egyes csecsemőkori megbetegedésekben (LONG ÉS MTSAL, 2025). Ezek a kutatási fókuszok és az ezzel kapcsolatos átfogó stratégiák kidolgozása az expozíció csökkentésére elengedhetetlen a csecsemők egészségének és fejlődésének védelmében.

7. Biomonitoring és a jövő kutatási irányai

Bár egyes mikotoxinok szerepe a májtumor kialakulásában és a férfi infertilitásban egyértelműen igazolt, a nőgyógyászat és szülészet területén kevés klinikai vizsgálati eredménnyel rendelkezünk. A klinikai tanulmányok hiánya több okra is visszavezethető. Egyrészt a mikotoxinok kimutatása a vészerumból és a szövetekből rendkívül költséges, emiatt a populációs szintű felmérések nehezen kivitelezhetők. Ráadásul vannak olyan mikotoxinok, mint az aflatoxin B1, amelyek pikogramm/gramm (ppt) koncentrációban vannak jelen az állati és humán szövetekben, ami megnehezíti a méréseket (FEHÉR ÉS MTSAL, 2025; SZÖKE ÉS MTSAL, 2022; UNICSOVICS ÉS MTSAL, 2024).

A legtöbb klinikai vizsgálatban csak a szerum-mikotoxinszinteket mérik, ami azért lehet problémás, mert a felszívódás után a legtöbb mikotoxin mindössze 4-5 napig, mások még ennél is rövidebb ideig vannak csak jelen a vérkeringésben, utána a szövetekbe kerülnek, ahol részben metabolizálódnak, részben eredeti formában tárolódnak szintén rövidebb-hosszabb ideig. A szövetekből történő kimutatás sem egyszerű, mivel minden szövet más-más módszert igényel a

mikotoxinok feltárásához. Ezeknek a módszereknek a kidolgozása jelenleg még gyerekcipőben jár. E nehézségek áthidalása után azonban megkezdődhetnek a régiónkénti populációs szintű vizsgálatok, amelyek képet adhatnak a lakosság hosszú távú mikotoxin-terheléséről (SÁRA ÉS MTSAL, 2024)

Az állatkísérletekből származó eredmények alapján a jövő egyik legfontosabb feladata a mikotoxinok kimutatása humán szövetekből (LAKATOS ÉS MTSAL, 2024; UNICSOVICS ÉS MTSAL, 2024). A kutatások során elsőként be kell azonosítani az egyes kórképek szempontjából legfontosabb mikotoxinokat és azok aktív metabolitjait. Fontos megismerni továbbá az egyes szövetekben várható expozíciós időt, az elimináció folyamatát, a mikotoxinok együttes előfordulását és a szinergens hatásokat. Emellett a kutatóknak fel kell térképezniük az élelmiszerekben szezonálisan változó mikotoxin-szennyezettséget és a regionális különbségeket, majd ezeket össze kell vetni az egyes betegségek területi megoszlásával. A diagnosztika és az összefüggések feltárása mellett a jövő kutatásainak fókuszába kerülhetnek továbbá a terápiás lehetőségek, amelyekkel remélhetően már a tápcsatornából történő felszívódás előtt megköthetőek és eliminálhatóak egyes mikotoxinok. A mikotoxinok és más környezetterhelő EDC-vegyületek állati és humán szervezetre gyakorolt hatásainak tanulmányozásán keresztül számos, ma még ismeretlen patomechanizmus tisztázása is lehetségessé válik (SÁRA ÉS MTSAL, 2024).

Köszönetnyilvánítás

Ezt a munkát a Magyar Nemzeti Laboratórium Projekt, RRF-2.3.1-21-2022-00007 számú támogatása segítette.

Irodalom

- ADEGBEYE, M. J., REDDY, P. R. K., CHILAKA, C. A., BALOGUN, O. B., ELGHANDOUR, M. M. M. Y., RIVAS-CACERES, R. R., & SALEM, A. Z. M. (2020). Mycotoxin toxicity and residue in animal products: Prevalence, consumer exposure and reduction strategies – A review. *Toxicon*, 177, 96–108. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.01.007>
- ADHIKARI, M., NEGI, B., KAUSHIK, N., ADHIKARI, A., AL-KHEDHAIRY, A. A., KAUSHIK, N. K., & CHOI, E. H. (2017). T-2 mycotoxin: Toxicological effects and decontamination strategies. *Oncotarget*, 8(20), 33933–33952. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15422>
- ALASSANE-KPEMBI, I., PUEL, O., & OSWALD, I. P. (2015). Toxicological interactions between the mycotoxins deoxynivalenol, nivalenol and their acetylated derivatives in intestinal epithelial cells. *Archives of Toxicology*, 89(8), 1337–1346. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1309-4>
- ALASSANE-KPEMBI, I., SCHATZMAYR, G., TARANU, I., MARIN, D., PUEL, O., & OSWALD, I. P. (2017). Mycotoxins co-contamination: Methodological aspects and biological relevance of combined toxicity studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(16), 3489–3507. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1140632>
- ALVITO, P., & PEREIRA-DA-SILVA, L. (2022). Mycotoxin Exposure during the First 1000 Days of Life and Its Impact on Children's Health: A Clinical Overview. *Toxins*, 14(3), 189. <https://doi.org/10.3390/toxins14030189>
- ARCE-LÓPEZ, B., LIZARRAGA, E., IRIGOYEN, Á., & GONZÁLEZ-PEÑAS, E. (2020). Presence of 19 Mycotoxins in Human Plasma in a Region of Northern Spain. *Toxins*, 12(12), 750. <https://doi.org/10.3390/toxins12120750>
- BALÁZS, A., FAISAL, Z., CSEPREGI, R., KŐSZEI, T., KRISZT, B., SZABÓ, I., & POÓR, M. (2021). In Vitro Evaluation of the Individual and Combined Cytotoxic and Estrogenic Effects of Zearalenone, Its Reduced Metabolites, Alternariol, and Genistein. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6281. <https://doi.org/10.3390/ijms22126281>
- BALLÓ, A., BUSZNYÁKNÉ SZÉKVÁRI, K., CZÉTÁNY, P., MÁRK, L., TÖRÖK, A., SZÁNTÓ, Á., & MÁTÉ, G. (2023). Estrogenic and Non-Estrogenic Disruptor Effect of Zearalenone on Male Reproduction: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 1578. <https://doi.org/10.3390/ijms24021578>
- BERNHOF, A., KEBLYS, M., MORRISON, E., LARSEN, H. J. S., & FLÅØYEN, A. (2004). Combined effects of selected Penicillium mycotoxins on in vitro proliferation of porcine lymphocytes. *Mycopathologia*, 158(4), 441–450. <https://doi.org/10.1007/s11046-004-2843-z>

- BODÓ, K., NAGYÉRI, G., MOLNÁR, Z., SÁRA, L., POSTA, K., BODROGI, L., & SZÓKE, Z. (2023). Baromfi-immunglobulinok lehetséges alkalmazásai a mikotoxin-környezetterhelések és a humánérintettség fókuszában. *Orvosi Hetilap*, 164(39), 1527–1536. <https://doi.org/10.1556/650.2023.32887>
- BRAUN, D., ABIA, W. A., ŠARKANJ, B., SULYOK, M., WALDHOER, T., ERBER, A. C., KRŠKA, R., TURNER, P. C., MARKO, D., EZEKIEL, C. N., & WARTH, B. (2022). Mycotoxin-mixture assessment in mother-infant pairs in Nigeria: From mothers' meal to infants' urine. *Chemosphere*, 287, 132226. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132226>
- BRAUN, D., SCHERNHAMMER, E., MARKO, D., & WARTH, B. (2020). Longitudinal assessment of mycotoxin co-exposures in exclusively breastfed infants. *Environment International*, 142, 105845. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105845>
- CAO, H., ZHI, Y., XU, H., FANG, H., & JIA, X. (2022). Corrigendum to "Zearalenone causes embryotoxicity and induces oxidative stress and apoptosis in differentiated human embryonic stem cells" [Toxicology in Vitro 54 (2019) 243–250]. *Toxicology in Vitro*, 79, 105209. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105209>
- CHEN, Y., YANG, J., & ZHANG, L. (2023). The Impact of Follicular Fluid Oxidative Stress Levels on the Outcomes of Assisted Reproductive Therapy. *Antioxidants*, 12(12), 2117. <https://doi.org/10.3390/antiox12122117>
- CHRISTENSEN, A., BENTLEY, G., CABRERA, R., ORTEGA, H., PERFITO, N., WU, T., & MICEVYCH, P. (2012). Hormonal Regulation of Female Reproduction. *Hormone and Metabolic Research*, 44(08), 587–591. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306301>
- D'MELLO, J. P. F., PLACINTA, C. M., & MACDONALD, A. M. C. (1999). Fusarium mycotoxins: A review of global implications for animal health, welfare and productivity. *Animal Feed Science and Technology*, 80(3–4), 183–205. [https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(99\)00059-0](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(99)00059-0)
- FEHÉR, P., MOLNÁR, Z., PÁLFI, M. P., PÁLFINÉ LÁBADI, A., PLANK, P., LAKATOS, I., HELTAI, M., SZEMETHY, L., STÉGER, V., & SZÓKE, Z. (2025). The Initial Detection of Mycotoxins Released and Accumulated in the Golden Jackal (*Canis aureus*): Investigating the Potential of Carnivores as Environmental Bioindicators. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(8), 3755. <https://doi.org/10.3390/ijms26083755>
- FRANCIS, S., KORTEI, N. K., SACKKEY, M., & RICHARD, S. A. (2024). Aflatoxin B₁ induces infertility, fetal deformities, and potential therapies. *Open Medicine*, 19(1), 20240907. <https://doi.org/10.1515/med-2024-0907>
- GÖNENC, İ. M., YILMAZ SEZER, N., & YILMAZ, S. (2020). Mycotoxin exposure and pregnancy. *Critical Reviews in Toxicology*, 50(7), 594–604. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1803791>
- GRENIER, B., & OSWALD, I. (2011). Mycotoxin co-contamination of food and feed: Meta-analysis of publications describing toxicological interactions. *World Mycotoxin Journal*, 4(3), 285–313. <https://doi.org/10.3920/WMJ2011.1281>
- GROMADZKA, K., PANKIEWICZ, J., BESZTERDA, M., PACZKOWSKA, M., NOWAKOWSKA, B., & KOCYŁOWSKI, R. (2021). The Presence of Mycotoxins in Human Amniotic Fluid. *Toxins*, 13(6), 409. <https://doi.org/10.3390/toxins13060409>
- GUERRERO-NETRO, H. M., ESTIENNE, A., CHORFI, Y., & PRICE, C. A. (2017). The mycotoxin metabolite deepoxy-deoxynivalenol increases apoptosis and decreases steroidogenesis in bovine ovarian theca cells†. *Biology of Reproduction*, 97(5), 746–757. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox127>
- GURIKAR, C., SHIVAPRASAD, D. P., SABILLÓN, L., NANJE GOWDA, N. A., & SILVERU, K. (2023). Impact of mycotoxins and their metabolites associated with food grains. *Grain & Oil Science and Technology*, 6(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.gaost.2022.10.001>
- GYIRES, K., & FÜRST, Z. (2011). A farmakológia alapja. In *A farmakológia alapja* (2., o. 154.). Medicina Könyvkiadó Zrt.
- HAN, X., HUANGFU, B., XU, T., XU, W., ASAKIYA, C., HUANG, K., & HE, X. (2022). Research Progress of Safety of Zearalenone: A Review. *Toxins*, 14(6), 386. <https://doi.org/10.3390/toxins14060386>
- HONG, Y., MU, X., JI, X., CHEN, X., GENG, Y., ZHANG, Y., LIU, Q., LI, F., WANG, Y., & HE, J. (2021). In-utero exposure to HT-2 toxin affects meiotic progression and early oogenesis in foetal oocytes by increasing oxidative stress. *Environmental Pollution*, 279, 116917. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116917>
- HSUW, Y.-D., CHAN, W.-H., & YU, J.-S. (2013). Ochratoxin A Inhibits Mouse Embryonic Development by Activating a Mitochondrion-Dependent Apoptotic Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(1), 935–953. <https://doi.org/10.3390/ijms14010935>
- HUANG, B., WANG, Z., KONG, Y., JIN, M., & MA, L. (2023). Global, regional and national burden of male infertility in 204 countries and territories between 1990 and 2019: An analysis of global burden of disease study. *BMC Public Health*, 23(1), 2195. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16793-3>
- IMRAN, M. (2020). Mycotoxins – a global one health concern: a review. *Agrobiological Records*, 2, 1–16. <https://doi.org/10.47278/journal.abr/2020.006>

- JANIK, E., NIEMCEWICZ, M., CEREMUGA, M., STELA, M., SALUK-BIJAK, J., SIADKOWSKI, A., & BIJAK, M. (2020). Molecular Aspects of Mycotoxins—A Serious Problem for Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8187. <https://doi.org/10.3390/ijms21218187>
- KEMBOI, D. C., OCHIENG, P. E., ANTONISSEN, G., CROUBELS, S., SCIPPO, M.-L., OKOTH, S., KANGETHE, E. K., FAAS, J., DOUPOVEC, B., LINDAHL, J. F., & GATHUMBI, J. K. (2020). Multi-Mycotoxin Occurrence in Dairy Cattle and Poultry Feeds and Feed Ingredients from Machakos Town, Kenya. *Toxins*, 12(12), 762. <https://doi.org/10.3390/toxins12120762>
- KĘPIŃSKA-PACELIK, J., & BIEL, W. (2021). Alimentary Risk of Mycotoxins for Humans and Animals. *Toxins*, 13(11), 822. <https://doi.org/10.3390/toxins13110822>
- KINKADE, C. W., RIVERA-NÚÑEZ, Z., GORCZYCA, L., ALEKSUNES, L. M., & BARRETT, E. S. (2021). Impact of Fusarium-Derived Mycoestrogens on Female Reproduction: A Systematic Review. *Toxins*, 13(6), 373. <https://doi.org/10.3390/toxins13060373>
- KOŚCIELECKA, K., KUĆ, A., KUBIK-MACHURA, D., MĘCIK-KRONENBERG, T., WŁODAREK, J., & RADKO, L. (2023). Endocrine Effect of Some Mycotoxins on Humans: A Clinical Review of the Ways to Mitigate the Action of Mycotoxins. *Toxins*, 15(9), 515. <https://doi.org/10.3390/toxins15090515>
- KOWALSKA, K., HABROWSKA-GÓRCZYŃSKA, D. E., & PIASTOWSKA-CIESIELSKA, A. W. (2016). Zearalenone as an endocrine disruptor in humans. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 48, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.10.015>
- KRISZT, R., WINKLER, Z., POLYÁK, Á., KUTI, D., MOLNÁR, C., HRABOVSKY, E., KALLÓ, I., SZŐKE, Z., FERENCZI, S., & KOVÁCS, K. J. (2015). Xenoestrogens Ethinyl Estradiol and Zearalenone Cause Precocious Puberty in Female Rats via Central Kisspeptin Signaling. *Endocrinology*, 156(11), 3996–4007. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1330>
- KYEI, N. N. A., BOAKYE, D., & GABRYSCH, S. (2020). Maternal mycotoxin exposure and adverse pregnancy outcomes: A systematic review. *Mycotoxin Research*, 36(2), 243–255. <https://doi.org/10.1007/s12550-019-00384-6>
- LAKATOS, I., BABARCI, B., MOLNÁR, Z., TÓTH, A., SKODA, G., HORVÁTH, G. F., HORVÁTH, A., TÓTH, D., SÜKÖSD, F., SZEMETHY, L., & SZŐKE, Z. (2024). First Results on the Presence of Mycotoxins in the Liver of Pregnant Fallow Deer (Dama dama) Hinds and Fetuses. *Animals*, 14(7), 1039. <https://doi.org/10.3390/ani14071039>
- LEITE, M., FREITAS, A., BARBOSA, J., & RAMOS, F. (2024). Mycotoxins in Portuguese Agricultural Maize Fields and Dairy Farms. *Toxins*, 16(8), 335. <https://doi.org/10.3390/toxins16080335>
- LI, Z., LIU, Y., MA, T., LV, C., LI, Y., DUAN, H., ZHAO, X., WANG, J., & ZHANG, Y. (2023). Smart-seq2 Technology Reveals a Novel Mechanism That Zearalenone Inhibits the In Vitro Maturation of Ovine Oocytes by Influencing TNFAIP6 Expression. *Toxins*, 15(10), 617. <https://doi.org/10.3390/toxins15100617>
- LIU, K.-H., SUN, X.-F., FENG, Y.-Z., CHENG, S.-F., LI, B., LI, Y.-P., SHEN, W., & LI, L. (2017). The impact of Zearalenone on the meiotic progression and primordial follicle assembly during early oogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 329, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.024>
- LONG, N., PENG, H., WANG, Y., ZHOU, C., & WANG, Z. (2025). Effects of mycotoxins in foods on human health and strategies for prevention and control: A review. *Journal of Future Foods*, S2772566925002332. <https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2025.05.014>
- LU, J., LONG, Y., ZHOU, X., WANG, Y., YU, Q., LI, C., MARKO, D., & CHEN, Y. (2025). Deoxynivalenol as a cross-contaminant in foods: Simultaneous detection, combined toxicity, and sustainable mitigation technologies. *Food Bioscience*, 71, 107336. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2025.107336>
- LU, P.-S., & SUN, S.-C. (2025). Mycotoxin toxicity and its alleviation strategy on female mammalian reproduction and fertility. *Journal of Advanced Research*, 77, 173–191. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.01.022>
- LUMSANGKUL, C., CHIANG, H.-I., LO, N.-W., FAN, Y.-K., & JU, J.-C. (2019). Developmental Toxicity of Mycotoxin Fumonisin B1 in Animal Embryogenesis: An Overview. *Toxins*, 11(2), 114. <https://doi.org/10.3390/toxins11020114>
- MAVROMMATIS, A., GIAMOURI, E., TAVRIZELOU, S., ZACHARIOUDAKI, M., DANEZIS, G., SIMITZIS, P. E., ZOIDIS, E., TSIPLAKOU, E., PAPPAS, A. C., GEORGIU, C. A., & FEGGEROS, K. (2021). Impact of Mycotoxins on Animals' Oxidative Status. *Antioxidants*, 10(2), 214. <https://doi.org/10.3390/antiox10020214>
- MINERVINI, F., & DELL'AQUILA, M. E. (2008). Zearalenone and Reproductive Function in Farm Animals. *International Journal of Molecular Sciences*, 9(12), 2570–2584. <https://doi.org/10.3390/ijms9122570>
- MINERVINI, F., GIANNOCARO, A., FORNELLI, F., DELL'AQUILA, M. E., MINOIA, P., & VISCONTI, A. (2006). Influence of mycotoxin zearalenone and its derivatives (alpha and beta zearalenol) on apoptosis and proliferation of cultured granulosa cells from equine ovaries. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 4(1), 62. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-4-62>
- MOLNÁR Z., TÓTH A., BODÓ K., TÖRÖK T., BABARCI B., BODROGI L., TÖRÖK A., NAGYÉRI G., & SZŐKE Z. (2023). Perspektívák a csirkeantitestek immunoassay-ben történő használatához a mikotoxinexpozíciós szintek

- kimutatására: Irodalmi összefoglaló. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 145(2), 83–95. <https://doi.org/10.56385/magyallov.2023.02.83-95>
- MUÑOZ-SOLANO, B., LIZARRAGA PÉREZ, E., & GONZÁLEZ-PEÑAS, E. (2024). Monitoring Mycotoxin Exposure in Food-Producing Animals (Cattle, Pig, Poultry, and Sheep). *Toxins*, 16(5), 218. <https://doi.org/10.3390/toxins16050218>
- NAKAMURA, U., RUDOLF, F. O., PANDEY, K., & KADOKAWA, H. (2015). The non-steroidal mycoestrogen zeranol suppresses luteinizing hormone secretion from the anterior pituitary of cattle via the estradiol receptor GPR30 in a rapid, non-genomic manner. *Animal Reproduction Science*, 156, 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2015.03.009>
- PINOTTI, L., OTTOBONI, M., GIROMINI, C., DELL'ORTO, V., & CHELI, F. (2016). Mycotoxin Contamination in the EU Feed Supply Chain: A Focus on Cereal Byproducts. *Toxins*, 8(2), 45. <https://doi.org/10.3390/toxins8020045>
- PRIYA, K., SETTY, M., BABU, U. V., & PAI, K. S. R. (2021). Implications of environmental toxicants on ovarian follicles: How it can adversely affect the female fertility? *Environmental Science and Pollution Research*, 28(48), 67925–67939. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-16489-4>
- RAI, A., DAS, M., & TRIPATHI, A. (2020). Occurrence and toxicity of a fusarium mycotoxin, zearalenone. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(16), 2710–2729. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1655388>
- SAJJAD, Y., DIB, J., SOLIMAN, N., ALHMOUDI, M., SAJJAD, S. G., KANDIL, H., & FAKIH, M. (2025). The Role of Mycotoxins in Reproductive health: Mechanisms, Evidence, and Clinical Implications. *Journal of IVF-Worldwide*, 3(1), 42–55. <https://doi.org/10.46989/001c.132398>
- SÁRA, L., UNICSOVICS, M., SZENTIRMAY, A., FEKÉCS, G., HOLÉCI, D., & SZŐKE, Z. (2024). *Mikotoxinok szerepe a női infertilitásban*. 87(6pp), 251–257. , 7 p.
- SHEKHAR, R., RAGHAVENDRA, V. B., & RACHITHA, P. (2025). A comprehensive review of mycotoxins, their toxicity, and innovative detoxification methods. *Toxicology Reports*, 14, 101952. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2025.101952>
- SUN, Y., SONG, Y., LONG, M., & YANG, S. (2023). Immunotoxicity of Three Environmental Mycotoxins and Their Risks of Increasing Pathogen Infections. *Toxins*, 15(3), 187. <https://doi.org/10.3390/toxins15030187>
- SZENTIRMAY, A., MOLNÁR, Z., PLANK, P., MÉZES, M., SAJGÓ, A., MARTONOS, A., BUZDER, T., SIPOS, M., HRUBY, L., SZŐKE, Z., & SÁRA, L. (2024). The Potential Influence of the Presence of Mycotoxins in Human Follicular Fluid on Reproductive Outcomes. *Toxins*, 16(12), 509. <https://doi.org/10.3390/toxins16120509>
- SZŐKE, Z., BABARCI, B., MÉZES, M., LAKATOS, I., POÓR, M., FLISZÁR-NYÚL, E., OLDAL, M., CZÉH, Á., BODÓ, K., NAGYÉRI, G., & FERENCZI, S. (2022). Analysis and Comparison of Rapid Methods for the Determination of Ochratoxin a Levels in Organs and Body Fluids Obtained from Exposed Mice. *Toxins*, 14(9), 634. <https://doi.org/10.3390/toxins14090634>
- TAEVERNIER, L., VERYSER, L., ROCHE, N., PEREMANS, K., BURVENICH, C., DELESALLE, C., & DE SPIEGELEER, B. (2016). Human skin permeation of emerging mycotoxins (beauvericin and enniatins). *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 26(3), 277–287. <https://doi.org/10.1038/jes.2015.10>
- THAPA, A., HORGAN, K. A., WHITE, B., & WALLS, D. (2021). Deoxynivalenol and Zearalenone—Synergistic or Antagonistic Agri-Food Chain Co-Contaminants? *Toxins*, 13(8), 561. <https://doi.org/10.3390/toxins13080561>
- TIEMANN, U., & DÄNICKE, S. (2007). *In vivo* and *in vitro* effects of the mycotoxins zearalenone and deoxynivalenol on different non-reproductive and reproductive organs in female pigs: A review. *Food Additives and Contaminants*, 24(3), 306–314. <https://doi.org/10.1080/02652030601053626>
- TSAKIRIS, I. N., KOKKINAKIS, E., DUMANOV, J. M., TZATZARAKIS, M. N., FLOURIS, A. D., VLACHOU, M., & TSATSAKIS, A. M. (2013). Comparative evaluation of xenobiotics in human and dietary milk: Persistent organic pollutants and mycotoxins. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)*, 59(1), 58–66.
- UNICSOVICS, M., MOLNÁR, Z., MÉZES, M., POSTA, K., NAGYÉRI, G., VÁRBÍRÓ, S., ÁCS, N., SÁRA, L., & SZŐKE, Z. (2024). The Possible Role of Mycotoxins in the Pathogenesis of Endometrial Cancer. *Toxins*, 16(6), 236. <https://doi.org/10.3390/toxins16060236>
- VAN DEN BRAND, A. D., BOKKERS, B. G. H., TE BIESEBEEK, J. D., & MENGELERS, M. J. B. (2022). Combined Exposure to Multiple Mycotoxins: An Example of Using a Tiered Approach in a Mixture Risk Assessment. *Toxins*, 14(5), 303. <https://doi.org/10.3390/toxins14050303>
- VARGA J., SZIGETI G., BARANYI N., SZEKERES A., & KOCSUBÉ S. (2014). *Mikotoxinok, mikotoxinogén gombák, micetizmusok*. http://eta.bibl.u-szeged.hu/726/1/mikotoxin_jegyzet_2014_abraval.pdf
- VEJDOVSZKY, K., HAHN, K., BRAUN, D., WARTH, B., & MARKO, D. (2017). Synergistic estrogenic effects of Fusarium and Alternaria mycotoxins in vitro. *Archives of Toxicology*, 91(3), 1447–1460. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1795-7>

- WANG, S., FU, W., ZHAO, X., CHANG, X., LIU, H., ZHOU, L., LI, J., CHENG, R., WU, X., LI, X., & SUN, C. (2022). Zearalenone disturbs the reproductive-immune axis in pigs: The role of gut microbial metabolites. *Microbiome*, 10(1), 234. <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01397-7>
- WANG, X., WANG, W., CHENG, G., HUANG, L., CHEN, D., TAO, Y., PAN, Y., HAO, H., WU, Q., WAN, D., LIU, Z., WANG, Y., & YUAN, Z. (2014). High Risk of Embryo-Fetal Toxicity: Placental Transfer of T-2 Toxin and Its Major Metabolite HT-2 Toxin in BeWo Cells. *Toxicological Sciences*, 137(1), 168–178. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft233>
- XU, R., KIARIE, E. G., YIANNIKOURIS, A., SUN, L., & KARROW, N. A. (2022). Nutritional impact of mycotoxins in food animal production and strategies for mitigation. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 13(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s40104-022-00714-2>
- YAN, W.-K., LIU, Y.-N., SONG, S.-S., KANG, J.-W., ZHANG, Y., LU, L., WEI, S.-W., XU, Q.-X., ZHANG, W.-Q., LIU, X.-Z., WU, Y., & SU, R.-W. (2022). Zearalenone affects the growth of endometriosis via estrogen signaling and inflammatory pathways. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 241, 113826. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113826>
- YANG, X., LIU, P., CUI, Y., XIAO, B., LIU, M., SONG, M., HUANG, W., & LI, Y. (2020). Review of the Reproductive Toxicity of T-2 Toxin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(3), 727–734. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b07880>
- YANG, Y., YU, S., TAN, Y., LIU, N., & WU, A. (2017). Individual and Combined Cytotoxic Effects of Co-Occurring Deoxynivalenol Family Mycotoxins on Human Gastric Epithelial Cells. *Toxins*, 9(3), 96. <https://doi.org/10.3390/toxins9030096>
- YI, Y., WAN, S., WANG, S., KHAN, A., GUO, J., ZHENG, X., LI, H., & SUN, N. (2021). Scutellarin protects mouse ovarian granulosa cells from injury induced by the toxin zearalenone. *Food & Function*, 12(3), 1252–1261. <https://doi.org/10.1039/D0FO02711A>
- YU, J., & PEDROSO, I. R. (2023). Mycotoxins in Cereal-Based Products and Their Impacts on the Health of Humans, Livestock Animals and Pets. *Toxins*, 15(8), 480. <https://doi.org/10.3390/toxins15080480>
- ZHANG, G.-L., FENG, Y.-L., SONG, J.-L., & ZHOU, X.-S. (2018). Zearalenone: A Mycotoxin With Different Toxic Effect in Domestic and Laboratory Animals' Granulosa Cells. *Frontiers in Genetics*, 9, 667. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00667>
- ZHAO, F., LI, R., XIAO, S., DIAO, H., VIVEIROS, M. M., SONG, X., & YE, X. (2013). Postweaning Exposure to Dietary Zearalenone, a Mycotoxin, Promotes Premature Onset of Puberty and Disrupts Early Pregnancy Events in Female Mice. *Toxicological Sciences*, 132(2), 431–442. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs343>

Effects of mycotoxins on reproduction – animal and human health risks

Zsuzsanna Szőke ¹, Zsófia Molnár ¹, Patrik Plank ¹, György Nagyéri ¹, Eszter Ruff ²,
Levente Sára ^{1,2}

¹ Hungarian University of Agriculture and Life Science, Institute of Genetics and Biotechnology,
Department of Animal Biotechnology, Gödöllő, Hungary

² Semmelweis University, Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology,
Budapest, Hungary

Summary

Due to climate change, mycotoxins are increasingly appearing in food and feed. These compounds, with diverse molecular structures, can also harm the reproductive system. By disrupting enzymatic processes, increasing oxidative stress, altering gene expression, or triggering apoptosis, they can affect ovarian function, sperm motility, and even pregnancy outcomes. Some mycotoxins can also exert hormone-like effects. By changing the normal bacterial flora, they cause local inflammation in the uterus. These effects occur even at low concentrations, which can lead to infertility. In this chapter, we aim to summarize the role of mycotoxins in infertility.

Keywords: mycotoxin, reproduction, oxidative stress, infertility, breast milk, biomonitoring

Tejsavbaktériumokkal a fonalas gombák mikotoxinjai ellen

Kovács Szilvia ¹, Adácsi Cintia ¹, Szarvas Pál ², Király Szabina ³, Miklós Ida ⁴, Nampoothiri Kesavan Madhavan ⁵, Pócsi István ³, Pusztahelyi Tünde ¹

¹ Debreceni Egyetem, Mezőgazdaság-, Élelmiszertudományi és Környezetgazdálkodási Kar, Agrárműszerközpont, Debrecen

² Debreceni Egyetem, Mezőgazdaság-, Élelmiszertudományi és Környezetgazdálkodási Kar, Agrár Genomikai és Biotechnológiai Központ, Nyíregyháza

³ Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Biotechnológiai Intézet, Molekuláris Biotechnológiai és Mikrobiológiai Tanszék, Debrecen

⁴ Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Biotechnológiai Intézet, Alkalmazott Genetika Tanszék, Debrecen

⁵ Microbial Processes and Technology Division, CSIR-National Institute for Interdisciplinary Science and Technology, Thiruvananthapuram, India

Összefoglalás

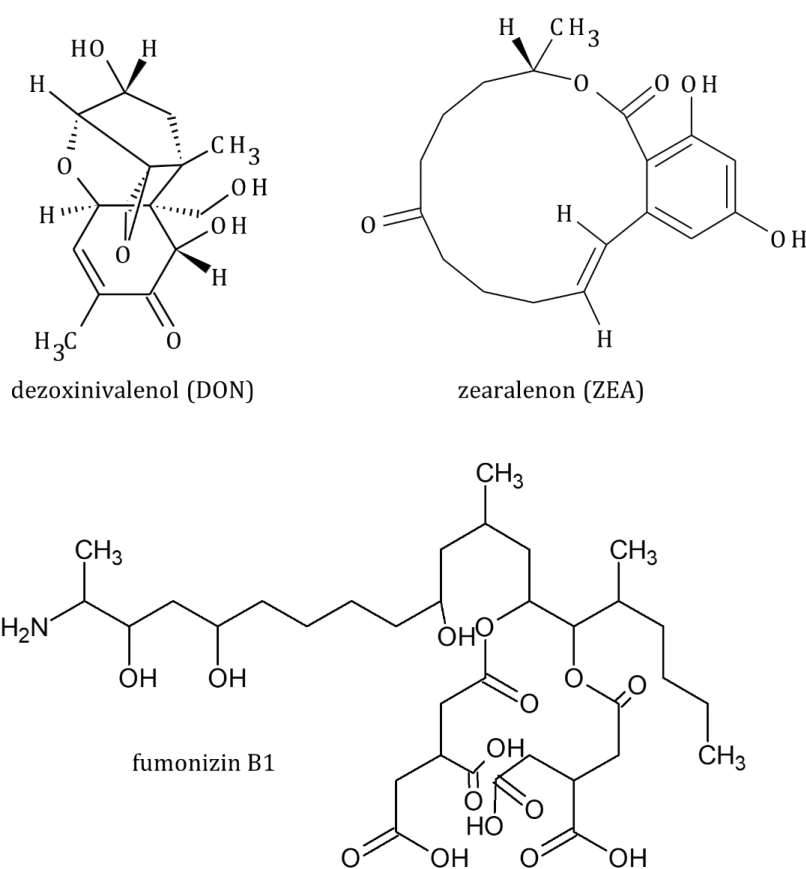
A fonalas gombák által termelt mikotoxinok világszerte jelentős gazdasági kárt és egészségügyi kockázatot okoznak. A mikotoxinok eltávolításának hagyományos fizikai és kémiai módszerei korlátozott hatékonyságúak, és a tejsavbaktériumok (LAB) ígéretes biológiai védekezési lehetőséget adnak biztonságosságuk és a gombák növekedésének gátlására való képességük miatt, miközben csökkentik a mikotoxinszintet. A különböző LAB-fajok törzsspecifikus hatékonysága a *Fusarium* gombák ellen és a mikotoxinok lebontásának változó képessége azonban továbbra is kevésbé ismert. Ezért több LAB-törzset izoláltunk és jellemeztünk, hogy értékeljük gombaellenes és mikotoxin-redukciós képességüket. Eredményeink azt mutatták, hogy a LAB-törzsek erős *Fusarium*-antagonista aktivitást mutattak, és általános rezisztenciát mutattak a mikotoxinokkal szemben, különösen jelentős képességgel a ZEA-koncentráció csökkentésére. A tesztelt LAB-törzsek, különösen a *L. fermentum* SD4 és a *L. plantarum* CB2, ígéretes biológiai védekezést képviselnek, amelyek hatékonyan gátolják a *Fusarium* fajokat, csökkentik a mikotoxinszintet és javítják az erjesztett takarmány minőségét. A vizsgált *Weissella confusa* törzsek kiváló *Fusarium elleni* biológiai védekezést mutattak, de nem voltak alkalmasak a mikotoxinszint csökkentésére. Jelen ismereteinkkel törzsspecifikus alkalmazásokat hozhatunk létre az átfogó mikotoxin-kezelési stratégiákhoz.

Kulcsszavak: *Fusarium*, mikotoxin, tejsavbaktérium, probiotikum

1. Irodalmi áttekintés

A fonalas gombák által termelt mikotoxinok kis molekulatömegű szekunder metabolitok. A mikotoxinok általában a környezeti tényezők széles spektrumával szemben rezisztensek és lassan bomlanak le. A világ gabonakészletének 25%-a, a termesztett növények 20%-a lehet mikotoxin-nal fertőzött, egyes tanulmányok szerint (JOHNS ÉS MTSAL, 2022). Ez azonban regionális szinten eltérő lehet a helyi termesztési és tárolási folyamatoktól függően (VARSHA, 2015; BRYLA ÉS MTSAL, 2018). Főként az *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium* és a *Claviceps* nemzetségekbe tartozó gombák okoznak mikotoxikózist emberekben és állatokban egyaránt (CINAR ÉS ONBAŞI, 2019).

A *Fusarium* nemzetség mikotoxinjai közül a fumonizinek (FUM, pl. FB1), a dezoxinivalenol (DON), és a T2/HT2 toxinjai a leginkább veszélyesek az emberi és állati egészségre nézve (1. ábra) (MUNKVOLD ÉS MTSAL, 2021; KRISHNAN ÉS MTSAL, 2024). A DON és a T2 kémiai szerkezetét tekintve a trichotecének közé tartozik, szeszkviterpén vázas vegyületek, citotoxicitásuk a 12,13-epoxialkilen csoportok és a 9,10 kettős kötések jelenlétének köszönhető, amelyek különböző oldalláncokat tartalmaznak (MCCORMICK ÉS MTSAL, 2011). Az A típusú trichotecén toxinok közé tartozik a T-2, a HT-2, a neozolaniol (NEO) és a diacetoxiszkirpenol (DAS). A B típusú trichotecén toxinok közé tartozik a dezoxinivalenol (DON) és származékai, valamint a nivalenol (NIV), valamint a NIV acetilezett prekursora [4-acetil-nivalenol, más néven fuzarenon-X (FUX)] (KIMURA ÉS MTSAL, 2007) (1. ábra). A DON toxint főként a *Fusarium graminearum* és a *F. culmorum* termeli. Főként szántóföldön termelődik ez a toxintípus, mivel magasabb vízaktivitást igényel a termelése, és jórészt gabonafélékben fordul elő (búza, árpa, zab, rozs, kukorica, rizs), de fellelhető még szójababban, burgonyában, olajos magvakban, és banánban is (BENNETT ÉS MTSAL, 2003). A trichotecének behatolnak a sejtmembrán kettős lipidrétegébe, gátolják a riboszómális fehérjeszintézist és ezáltal megszakad a DNS-, RNS-szintézis folyamata is (RICHARD, 2007). Embereknél a DON hasi fájdalmat, émelygést, hányást, hasmenést, fejfájást, szédülést és lázat okoz (SOBROVA ÉS MTSAL, 2010). Állatoknál lassú növekedést, a szarvasmarhákban a tejtermelés csökkenését, míg tojótúyúkoknál a tojáshozam csökkenését, bélvérzést, csökkent immunválaszt okoz (PESTKA, 2010). A T-2/HT-2 toxinok megjelenéséért elsősorban a *F. langsethiae*, *F. poae*, és *F. sporotrichioides* gombafajok a felelősek. T-2 toxin lymphocytanekrózist okoz, haematotoxikus, valamint a gyomor-bélrendszerre nézve is toxikus hatása. Nagy dózis kardiovaszkuláris összeomlást okozhat. Allergizáló, bőrirritáló hatása (ADHIKARI ÉS MTSAL, 2017).



1. ábra. A leggyakoribb *Fusarium* mikotoxinok
(Forrás: saját szerkesztés [PubChem-letöltés alapján])

A zearalenont főként a *F. graminearum* és a *F. cerealis* termeli, ösztrogén hatású vegyület. A 17-béta-ösztradiol egy fontos reprodukív hormon, amely szerkezetileg hasonló a zearalenonhoz (ZIELONKA ÉS MTSAL, 2014). A zearalenon nem mutat halálos akut toxicitást és nem virulenciafaktor, hanem ösztrogénhormonhoz hasonló hatást fejt ki, és a reprodukív szerveket befolyásolja (MUNKVOLD ÉS MTSAL, 2017). A zearalenon kompetitíven kötődik az ösztrogénreceptorokhoz, ez meddőséget okoz a szarvasmarhákban, sertésekben, nyulakban. Szarvasmarhában a zearalenon csökkent tejtermeléshez vezet, sertéseknél petefészekatrófiát, gyenge, deformálódott malacokat eredményez (KALLELA ÉS MTSAL, 1984; KOWALSKA ÉS MTSAL, 2016).

A fumonizineket főként a *Fusarium verticillioides*, *F. proliferatum*, és a *F. nygamai* termeli. A fumonizinek négy csoportra oszthatók (A, B, C és P). Számos FUM-toxint azonosítottak eddig, de a fumonizin B csoportba tartozó FB1 fordul elő leggyakrabban az élelmiszerekben és a takarmányokban (RHEEDER ÉS MTSAL, 2002; DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2016). Szerkezetileg a fumonizin a szfinganinhoz hasonló. Az FB1 blokkolja a szfingolipidek bioszintézisét, amely fontos összetevője az eukarióta sejtmembránnak, meghatározó szerepe van a jelátviteli folyamatokban is. Az FB1 befolyásolja az antioxidánsok és az oxidánsok közötti intracelluláris egyensúlyt és szabályozza a génexpressziót (CHEN ÉS MTSAL, 2021). Főként a májat, vesét károsítja, nyelőcsőrákot, valamint a szövetek apoptózisát okozhatja (YAZAR ÉS OMURTAG, 2008). Hidrofil jellege miatt a tejbe nem választódik ki, valamint nem halmozódik fel nagymértékben a szövetekben sem (RICHARD, 2007).

Ugyanakkor a mikotoxinok a különböző mátrixokban sokszor együtt jelennek meg. 127 különböző mikotoxin-kombinációt írtak le eddig, amelyek közül a leggyakoribbak a DON + ZEA, aflatoxin + FUM, aflatoxin + ochratoxin, FUM + ZEA mikotoxin-kombinációk (ALASSANE-KPEMBI ÉS MTSAL, 2017; SMITH ÉS MTSAL, 2016).

A fonalas gombák mikotoxinjainak redukálására fizikai, kémiai és biológiai módszerek is rendelkezésre állnak. A biológiai kontroll során a mikroorganizmusokat vagy az általuk produkált enzimeket használják fel a mikotoxin-szennyezettség csökkentése érdekében.

A biológiai mikotoxin-elimináció hatásmechanizmusának lehetőségei (KARLOVSKY ÉS MTSAL, 2016):

- penészgombák növekedésének és mikotoxin-termelésének közvetlen vagy közvetett gátlása,
- adszorpció különféle sejtalkotók polimer molekuláihoz,
- biotranszformáció nem toxikus metabolitokká,
- sejtalkotókhoz való konjugáció.

A mikotoxin eltávolítására alkalmas baktériumok alkalmazása az élelmiszerekben, takarmányokban szigorú szabályokhoz kötött: nem tartalmazhatnak bakteriális toxinokat, allergéneket, a toxineliminálási folyamat eredményeként kevésbé vagy egyáltalán nem keletkezhet toxikus anyag, valamint az átalakulás nem lehet reverzibilis (KRISHNAN ÉS MTSAL, 2024). A tejsavbaktériumokat már régóta alkalmazzák élelmiszerek, takarmányok biológiai tartósítószerként (MUTHIALDIN ÉS MTSAL, 2020; PETROVA ÉS MTSAL, 2022). A tejsavbaktériumok Gram-pozitív, nem mozgékony, kataláznegatív baktériumok, amelyek endospóra képzésére nem képesek, és tejsavat termelnek primer metabolizmusuk során. Különféle antimikrobiális anyag termelésére is képesek, amelyek segítik az élelmiszeripari tartósítószerként történő felhasználásukat (SHI ÉS MAKTABDAR, 2022). A tejsavbaktériumokat probiotikumként is alkalmazzák élelmiszerekben. Az immunrendszer modulációja révén javíthatják az egészséget, valamint gátolhatják az enteropatogén mikroorganizmusok megtelepedését a bélcsatornában (ARENA ÉS MTSAL, 2018; MASOOD ÉS MTSAL, 2011). A tejsavbaktériumok közül sokat az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA, USA) általánosan biztonságosnak elismert mikrobáknak tekint (GRAS), és egyes törzsek rendelkeznek az

Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA, EU) minősített biztonsági védelmével is (QPS) (BANGAR ÉS MTSAL, 2022; KRISHNAN ÉS MTSAL, 2024; SADIQ ÉS MTSAL, 2019). A tejsavbaktériumok gombaellenes hatása a kompetitív növekedésből, illetve a rendkívül változatos spektrumú metabolitok termeléséből adódik (például: szerves savak [tejsav, propionsav és ecetsav], etanol, hidrogén-peroxid, diacetil, fenil-tejsav, reuterin, ciklikus dipeptidok, benzoosav, hidroxilezett zsírsavak, metilhidantoin és mevalonolakton, valamint összetettebb termékek, például fehérjeszerű és bakteriocinszerű anyagok) (BANGAR ÉS MTSAL, 2022; SADIQ ÉS MTSAL, 2019; SALMAN ÉS MTSAL, 2022; YÉPEZ ÉS MTSAL, 2017). Ezenkívül a tejsavbaktériumok képesek eltávolítani vagy csökkenteni a mikotoxinokat kémiai vagy enzimatis degradáció, vagy biotranszformáció révén, illetve adsorpció folyamatok segítségével, amely során az élelmiszerben vagy takarmányban a mikotoxinok a sejtfal komponenseihez kötődnek, megakadályozva azok felszívódását (MUHIALDIN ÉS MTSAL, 2020; NASROLLAHZADEH ÉS MTSAL, 2022; SMAOUI ÉS MTSAL, 2023; YÉPEZ ÉS MTSAL, 2017).

Kutatásunk célja az volt, hogy olyan LAB-izolátumokat találjunk, és gyakorlati alkalmazhatóságukat teszteljük, amelyek mikotoxinokkal szemben rezisztensek, képesek a mikotoxinok mennyiségét csökkenteni laboratóriumi körülmények között, illetve kísérleti silózás során, valamint a *Fusarium*-szennyezettség kialakulását gátolják kukoricaszemen. Így ezek a tejsavbaktériumok biokontrollágensként is alkalmazhatók lennének, és hatékonyan csökkenthetnék a takarmányok és élelmiszerek penészgomba-, valamint mikotoxin-szennyezettségét.

2. Anyag és módszer

2.1. Anyagok

A *Fusarium*-kultúrák tenyésztéséhez burgonyadextróz tápközeget alkalmaztunk (PDA és PDB, Hi-Media, Mumbai, Maharashtra, India). A tejsavbaktériumok (LAB) izolálásához és tenyésztéséhez MRS-agart és M17 táptalajokat (Hi-Media, Mumbai, Maharashtra, India) használtunk. Az antagonizmusvizsgálatokhoz Mueller–Hinton-agart (MHA, Hi-Media, Mumbai, Maharashtra, India) alkalmaztunk a gombák és baktériumok együttes tenyésztésére. Ammónium-citrát és nátrium-acetát nélküli, módosított MRS-táptalajt használtunk a LAB- és a *Fusarium* fajok tenyésztéséhez.

2.2. Mikroorganizmusok

A tejsavbaktériumokat (58 izolátum) különböző mátrixokból izoláltuk, mint például kovászból, savanyúságból, káposztából (friss és régi), sajtból, kecsketrágyából, sárgarépából, túróból, kenyérből, tejből, erjesztett kókuszvízből stb. (NIIST, Trivandrum, Kerala, India) és erjesztett takarmányokból (Debreceni Egyetem, Debrecen, Magyarország).

2.3. Tejsavbaktériumok jellemzése

A tiszta tenyészeteket Gram-festéssel, kataláztesztel és MRS-kalcium-karbonát zónaképződési vizsgálatokkal jellemeztük. 0,8 m/m% kalcium-karbonátot tartalmazó MRS-agarra szélesztettük a törzseket, és 37 °C-on 48 órán át inkubáltuk. A kataláznegatív, Gram-pozitív, MRS + CaCO₃ lemezekon zónaképző tenyészeteket választottuk ki a további vizsgálatokhoz (PASWAN ÉS MTSAL, 2023).

2.4. Molekuláris azonosítás

A genomiális DNS-t bakteriális genomiális DNS-extrakciós kittel (G-Spin Intron Biotechnology, Seongnam, Koreai Köztársaság) extraháltuk a gyártó utasításai szerint. PCR-amplifikáció során bakteriális 16S rDNS és *Lactiplantibacillus plantarum* 16S rDNS specifikus primereket használtunk fel. A PCR-reakció során Phusion Hot Start II High-Fidelity DNS-polimerázt (Thermo Fisher Scientific Life Technologies Inc., CA, USA) alkalmaztunk, a primerek pedig a következők voltak:

1492R: 5'-GGT TAC CTT GTT ACG ACT T-3', 515F: 5'-GTG CCA GCM GCC GCG GTA A-3', Plantarum-F: 5'-GCT GGC AAT GCC ATC GTG CT-3', Plantarum-R: 5'-TCT CAA CGG TTG CTG TAT CG-3' (YUAN ÉS MTSAL, 2022). A PCR-termékeket a BIOMI Kft. (Gödöllő, Magyarország) szekvenálta. A kapott adatokat a MEGA 11 (11.0.13. verzió) programmal elemeztük. A kapott szekvenciákat benyújtottuk az NCBI Génbankhoz (BENSON ÉS MTSAL, 2013).

2.5. Izolált baktériumok mikotoxin-rezisztenciája

A rezisztenciatesztekhez a BIOPURE mikotoxinoldatokat (Romer Labs, Tulln, Austria) használtunk megfelelő hígításban. A mikotoxinokat 2 mg/L végkoncentrációban adtuk a tenyészetekhez. A baktériumokat mikotoxinokkal inkubáltuk 24 órán át 30 °C-on mikrotiterlemez-olvasóban (Synergy HTX Multimode Reader, BioTek, Winooski, VT, USA) (ADÁCSI ÉS MTSAL, 2022). Az elemzések alapján az 5%-os növekedésgátlást tekintettük a kontrolltól statisztikailag szignifikánsan eltérő minimális szintnek ($p < 0,05$).

2.6. Mikotoxin-elimináció rezisztens baktériumokkal

A mikotoxin-eliminációs vizsgálatokhoz megfelelő hígítású BIOPURE mikotoxinoldatokat használtunk fel (Romer Labs, Tulln, Austria), MRS-tápfolyadékban (ADÁCSI ÉS MTSAL, 2022). Az elemzések alapján a mikotoxin-koncentráció 15%-os csökkenését tekintettük a kontrolltól statisztikailag eltérő minimális szintnek ($p < 0,05$).

2.7. Kísérleti silózás

A silózáshoz szükséges kukoricanövényt a Debreceni Egyetem, MÉK Bemutatókertjében termesztettük, a Debreceni Egyetem, MÉK, Precíziós Növénytermesztési Kutatás-fejlesztési Szolgáltató Központja (Debrecen, Magyarország) segítségével. A teljes növekedési fázisban begyűjtött kukoricanövényt felaprítottuk és 0,1%-os hangyasavval kezeltük, majd ehhez adtuk a *Fusarium*-mikotoxinokat tartalmazó referenciaanyag-mintákat (Multitoxin in corn 10003627, BIOPURE, Romer Labs, Tulln, Ausztria). Szárastömegre számítva a mesterséges szennyezés $2,13 \pm 0,715$ mg/kg FUM, $0,625 \pm 0,140$ mg/kg DON és $141,5 \pm 36,65$ µg/kg ZEA adásával történt. 16 órás tejsavbaktérium-tenyészetet alkalmaztunk az inokuláció során $5,5 \times 10^8$ [telepképző egység (TKE)]/kg koncentrációban. Négy különböző szilázst készítettünk: kontroll, mikotoxinnal szennyezett, mikotoxinnal szennyezett és tejsavbaktériumokkal oltott, illetve csak tejsavbaktériumokkal oltott. A fermentáció végén meghatároztuk a szárazanyag-tartalmat, a mikrobiológiai minőséget, a pH-t, az illósav-tartalmat és a mikotoxinok mennyiségét. A minták tejsavtartalmát HPLC-DAD módszerrel analizáltuk. A szűrt mintát Phenomenex (Torrance, CA, USA) RP-C18 oszlopra (125 × 4 mm, 5 µm) vittük fel DAD-detektorral UV 218 nm-en, acetonitril/víz (10:90) eluens felhasználásával. Az ecetsavmérés gázkromatográfiás módszerrel történt: Varian CP 3800 (Varian Inc., Walnut Creek, CA, USA) Variant CP-Wax 52 CB detektorral, 30 m × 0,25 mm ID; 0,25 µm kolonna, és lángionizációs detektorral (FID) 230°C-on. A vivőgáz 2,0 mL/perc hélium volt, állandó áramlással. Az injektort 240°C-ra állítottuk be, 1:10 arányú osztás mellett, a befecskendezett térfogat pedig 1 µL volt. A beállított hőmérsékleti program 95 °C, 14,5 °C/perc és 185 °C (hőmérsékleten tartás: 2,5 perc) volt. A LOD 0,002 (m/m)% volt ($n = 3$).

2.8. Mikotoxinmérés IAC-HPLC-FLD módszerrel

A DON és a ZEA mennyiségének meghatározását Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000 (Dionex Softron Ltd., Germering, Németország) HPLC-készülékkel végeztük. Minden méréshez Biopure mikotoxin standard oldatokat (Romer Labs, Tulln, Ausztria) használtunk megfelelő hígításban. A

DON tisztításához VICAM DONtest immunkromatográfiát (Weber Consulting Ltd., Budapest, Magyarország) alkalmaztunk. A HPLC-mérés során Phenomenex RP C18 oszlopot (125 × 4 mm, 5 µm) használtunk DAD-detektorral 218 nm-en, acetonitril/víz (10: 90) eluenssel. A ZEA-análízishez a mintát immunaffinitás-kromatográfiás oszlopra (VICAM ZearalaTest WB HPLC oszlop, Weber Consulting Ltd., Göd, Magyarország) vittük. A HPLC-DAD kimutatáshoz Phenomenex RP C18 oszlopot (150 × 4,5 mm, 5 µm) használtunk ex360 nm-em440 nm-en fluoreszcens detektorral és acetonitril/víz/metanol (46: 46: 8) elúcióval (ADÁCSI ÉS MTSAI., 2022).

2.9. Mikotoxinmérés ELISA-módszerrel

A fumonizinek kimutatását AgraQuant® Fumonizin ELISA (Romer Labs, Tulln, Ausztria) segítségével végeztük a gyártó utasításai szerint. Ezt követően a BioTek Synergy HTX Multimode Reader (BioTek, Winooski, VT, USA) segítségével a mintákat 450 nm-en mértük (n = 3, CV% < 5%; LOD 0,2 mg/kg).

2.10. Antagonista tesztek

A baktériumok és gombák külön-külön és együttes tenyésztésére különböző táptalajokat használtunk. A LAB-törzseket MRS-táptalajban tenyésztettük, míg a gombákat PDA-n. Antagonizmus vizsgálatokat vagy MHA-, vagy módosított MRS-táptalajban végeztük. Egy lemezről kiválasztottunk egyetlen baktériumtelepet, és szuszpendáltunk 250 µL steril desztillált vizet tartalmazó csőben. Steril vattapálcikával a tenyészetet a módosított MRS-táptalajlemez felületének felére szélesztettük és 37 °C-on inkubáltuk 48 órán át. Az inkubálás után a lemezeket kivettük, és steril dugófúróval egy gombakorongot helyeztünk a lemez másik felére, majd 30 °C-on inkubáltuk 5-6 napig (n = 3). Kontroll-lemezeket is készítettünk, amelyek csak gombakorongokat tartalmaztak, és 30 °C-on 5-6 napig inkubáltuk. A lemezeket megfigyeltük és összehasonlítottuk a kontroll-lemezekkel, hogy a baktériumok gombanövekedés-gátló hatását megfigyelhessük.

2.11. Bioaktív kivonatok előállítása és korongdiffúziós vizsgálat

250 ml-es MRS-tápközeget 24 órás baktériumkultúrával ($OD_{600nm} = 1$) oltottunk be, és 37 °C-on 48 órán át statikus körülmények között inkubáltuk. Az inkubálás után a sejtmentes felülúszót (CFCS) 8590 × g-vel 15 percig centrifugálással gyűjtöttük össze. A felülúszót egy 1 literes Erlenmeyer-lombikba és kétszeres térfogatú etil-acetátba vittük át, és rázóinkubátorban tartottuk egy órán át. Rázás után a kivonatot választótölcsér segítségével elválasztottuk, és az oldószeres fázist összegyűjtöttük. Az oldószert rotációs bepárlóban (BÜCHI, Flawill, Svájc) elpárologtattuk, és a félig viszkózus, koncentrált mintát összegyűjtöttük és megfelelően szuszpendáltuk. A kapott koncentrált nyers kivonatot korongdiffúziós vizsgálatokhoz használtuk. A *Fusarium* fajokat PDB-ben tenyésztettük, és 2-3 napig inkubáltuk. A korongdiffúziós vizsgálatához a gombaszuszpenziót (0,1 ml) egyenletesen eloszlattuk MHA-lemezeken, majd 50 µl nyers kivonatot steril korongokra vittünk fel, és háromszor helyeztük a gombatenyészetre. A gátlási zónát 30 °C-on 72 órán át történő inkubálás után határoztuk meg.

2.12. Kukoricacsírázási teszt

Ebben a kísérletben hibrid kukoricát (B73, Martonvásár, Magyarország) használtunk. A kukoricaszemek felületét 5 percig 70%-os etanolban fertőtlenítettük, majd rövid ideig steril desztillált vízben, majd 15 percig 100%-os nátrium-hipoklorit-oldatban mostuk. A fertőtlenítés után a szemeket háromszor tíz percig mostuk steril desztillált vízben a fertőtlenítőszer eltávolítása érdekében. Először a szemek endogén *Fusarium*-szennyezettségét teszteltük PDA-lemezeken. Amikor

bebizonyosodott, hogy endogén *Fusarium*-mentesek, egy új kísérletben a fertőtlenített szemeket 0,5 mm mélységben, a csírához közel bevágtuk, hogy elősegítsük a gombás fertőzést, és 24 órán át *F. verticillioides* FGSC 7600 sejtuszuspenziókba (10^3 spóra/ml) áztattuk. A kezelés után a szemeket egy steril Petri-csészébe helyeztük, hogy eltávolítsuk a felesleges mikroba-szuszenziót. A *Fusarium*-szennyezett szemeket 10^8 TKE/ml LAB CFCS-oldatba áztattuk. A kezelés után a szemeket egy steril Petri-csészébe helyeztük, hogy eltávolítsuk a felesleges mikroba-szuszenziót. Ezután a szemeket 330 ml térfogatú, nedves papírtörölt tartalmazó sterilizált üvegekbe helyeztük. Minden kezelést hatszor ismételtünk meg, ismétlésenként öt szemmel ($n = 30$). Az üvegeket kupaakkal zártuk le, és 22°C-on, 800 lux fényintenzitás mellett, 16:8-as fotoperiódussal (CHRISTENSEN ÉS MTSAL, 2012) táptalajban tartottuk. A kísérletet 5 nap elteltével értékeltük, és feljegyeztük a fejlődő növénykékek leghosszabb gyökerének hosszát, a gyökerek számát és a hajtások hosszát. A gombás fertőzöttséget a szemeken a következőképpen értékeltük: 0 – nincs kinövés és 1 – micéliummal borított szemek.

3. Eredmények

3.1. Baktériumtörzsek izolálása, faji identifikáció

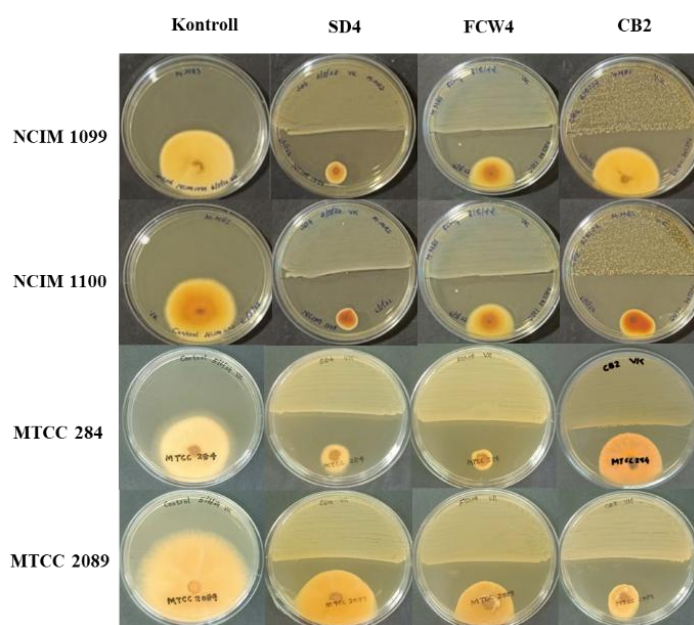
Baktériumokat izoláltunk erjesztett takarmányokból, és a 16S rDNS génszekvenciák felszaporításával és szekvenálásával az izolátumokat 97%-nál nagyobb homológiával azonosítottuk. A kukoricaszilázsából legnagyobb gyakorisággal a *Lactiplantibacillus plantarum* volt izolálható. A lucernaszilázs-mikrobiom nagy százalékát (78%) a *Lactiplantibacillus pentosus* jellemezte, míg a rozsszilázs- és a szénamintákban a *Pediococcus spp.* volt a jellemző baktérium.

Egyéb forrásból izolált tejsavbaktériumok közül a kiválasztott baktériumok faji identifikációját végeztük el speciális PCR segítségével, és a riboszómális 16S DNS gén szekvenálásával. Az SD4 (PP535088) törzs 99,69%-os homológiát mutatott a *Limosilactobacillus fermentum* BLM1.N törzsszel (PQ770680.1), az FCW4 (MT180563) pedig 98,90%-os azonosságot mutatott a *Lactiplantibacillus plantarum* Heal19-cel (CP055123.1). A CB2 (PP784682) törzs magas homológiát mutatott a *Lactiplantibacillus argentoratensis*-szel (100%), de a *L. pentosus*-szal (100%) és a *L. plantarum*-mal (100%) is. Ezért egy másik azonosítási lépést is kellett alkalmazni: *L. plantarum*-ra jellemző primer párt (Plantarum-R, Plantarum-F) használtunk, amely az LPXTG-típusú sejtfal horgonyzódomén-génjét (EFK29584.1) képes kimutatni. A CB2 és FCW4 törzsek azonosságát a Plantarum R és Plantarum F specifikus primerpárral is megerősítettük, és *L. plantarum*-ként azonosítottuk. Az SD4 törzs esetében az 515F-1492R primerpárral végzett PCR eredményét a Plantarum R és Plantarum F specifikus primerpárral bizonyítottuk. Az izolátumok szekvenciáit benyújtottuk a Nemzeti Biotechnológiai Információs Központba (NCBI, USA). A filogenetikai elemzés kimutatta, hogy az SD4-szekvencia szoros összefüggést mutat a *L. fermentum*-típusú törzsek szekvenciáival. A *Weissella*-izolátumokat szintén 16S rDNS nukleinsav PCR alapján azonosítottuk. Az NCBI adatbázisába mint *W. confusa* ML2 törzs 16S riboszómális DNS gén, parciális szekvencia (688bp DNS; PP535080.2) és mint *W. confusa* BF2 törzs 16S riboszómális DNS parciális szekvencia (560bp DNS; PP029339.2) töltöttük fel. Az ML2 szekvenciája 99,47%-os homológiát mutatott, 99%-os lefedettséggel a *W. confusa* HA1 törzs 16S rDNS részleges szekvenciával (MK255068.1). A BF2-szekvencia 100%-os homológiával és 100%-os lefedettséggel bír több *W. confusa* törzsszel; pl. *W. confusa* 1632 16S rDNS, részleges szekvencia (MT597518.1).

Az izolált baktériumok biokémiai jellemzése alapján az izolátumok Gram-pozitív, nem mozgékony, pálcika alakú baktériumok, amelyek lapos, kör alakú, krémszínű telepeket alkotnak. Nem képeznek spórákat és kataláznegatívak.

3.2. Tejsavbaktériumok *Fusarium*-antagonista képességének jellemzése

Ezekhez a vizsgálatokhoz a jellemzett tejsavbaktérium-törzseket együtt tenyésztettük *Fusarium* gombákkal agarlemezen. Kimutattuk, hogy a tejsavbaktérium törzsek gátolták a *Fusarium* fajok növekedését (2. ábra). A statisztikai elemzés szignifikáns különbségeket ($p < 0,05$) mutatott ki a telepkepződésben a *F. graminearum* MTCC 2089 és más gombatörzsekkel történő kezelések során. Az SD4 törzs hasonló, erős gátló hatást mutatott a *F. verticillioide*s NCIM 1099 és NCIM 1100 ellen (75%, illetve 73,9%-os gátlás), de szignifikánsan kevésbé volt hatékony a *F. oxysporum* MTCC 284 (57%-os gátlás) és a *F. graminearum* MTCC 2089 ellen. Az FCW4 hatékonyan gátolta a *F. oxysporum* MTCC 284-et (71,4%), és bár kevésbé hatékony a *F. verticillioide*s és a *F. graminearum* törzsekkel szemben, mégis legalább 50%-os gátlást ért el ezekkel a fajokkal szemben is. A CB2 aktivitást mutatott mind a *F. graminearum* MTCC 2089 (60%-os gátlás), mind a *F. verticillioide*s NCIM 1100 (60,8%-os gátlás) ellen (1. Táblázat).



2. ábra. Antagonizmusteszt

Különböző *Fusarium* gombák növekedésének gátlása LAB-törzsekkel. A *Fusarium verticillioide*s NCIM 1099 és NCIM 1100, *F. oxysporum* MTCC 284 és *F. graminearum* MTCC 2089 törzseket *Limosilactobacillus fermentum* SD4, *Lactiplantibacillus plantarum* FCW4 és *L. plantarum* CB2 törzsekkel teszteltük.

(Forrás: saját szerkesztés)

A LAB-kultúrák etil-acetátos kivonatainak gombaellenes aktivitását is teszteltük korongdiffúziós vizsgálattal, azonos kivonattérfogatokkal. A vizuális vizsgálat és a mérések kimutatták, hogy a *F. verticillioide*s NCIM 1099 szignifikánsan érzékenyebb volt a koncentrált LAB-metabolitokra, mint az NCIM 1100 törzs. Minden LAB-törzs erős gátlást mutatott (20 mm-nél nagyobb gátlási zóna) az NCIM 1099 törzzsel szemben. Továbbá az SD4-kivonat szignifikánsan hatékonyabban gátolta a *F. graminearum* MTCC 2089 növekedését, mint a többi törzs kivonata.

1. táblázat. Antagonizmustesztek kiértékelése

Teszt törzs	Kontroll	BF2	ML2	Kontroll	SD4	FCW4	CB2
NCIM 1099	47,6 ± 0,7aB	31 ± 0,8bA	31,7 ± 1bA	48,1 ± 2,9bA	12,2 ± 1,9cD	24,1 ± 1,6bC	36,0 ± 1,7aB
NCIM 1100	58,2 ± 0,8bC	26,4 ± 0,6aA	30 ± 0,7bB	46,2 ± 1,8bA	12,1 ± 1,7cD	24,3 ± 1,7bB	18,1 ± 1cC
MTCC 284	79,4 ± 1,1dC	31,4 ± 1,5bB	26,4 ± 1,1aA	42,3 ± 1,9bA	18,2 ± 1,8bC	12,1 ± 0,8cD	36,1 ± 2aB
MTCC 2089	63,5 ± 1,2cC	42,3 ± 0,7cB	37 ± 0,8cA	60,1 ± 2,7aA	36,3 ± 0,9aB	30,2 ± 1,9aC	24,2 ± 2bD

Különböző *Fusarium* gombák növekedésének gátlása LAB-törzsekkel. A *Fusarium verticillioides* NCIM 1099 és NCIM 1100, a *F. oxysporum* MTCC 284 és a *F. graminearum* MTCC 2089 törzseket *Limosilactobacillus fermentum* SD4, *Lactiplantibacillus plantarum* FCW4, *L. plantarum* CB2 és *Weissella confusa* BF2 és ML2 törzsekkel teszteltük. Megjelenítjük a gátlási zóna átlagos átmérőjét (mm) és szórását (n = 3). A jelentős különbségeket eltérő betűkkel (p < 0,05) mutatjuk. Kisbetűk jelzik az ugyanazon LAB-kezelés során kapott gombanövekedési eredmények összehasonlítását. Ezzel szemben az eltérő nagybetűk szignifikáns különbségeket mutatnak a gombakultúrák eltérő LAB-kezelései között (p < 0,05).

3.3. A vizsgált tejsavbaktériumok mikotoxin-rezisztenciája és mikotoxin-redukciója

A silótakarmányokból izolált baktériumok mikotoxin-rezisztenciáját vizsgáltuk, hogy lássuk, hogy a fermentációs folyamatokat jelentősen akadályozó bakteriális növekedésgátlás lehetősége fennállhat-e mikotoxin-terhelés alatt. A baktériumok növekedését folyékony tenyészetekben vizsgáltuk mikotoxinok jelenlétében. A mikotoxinnal kezelt és kezeletlen baktériumtenyészetek növekedési görbéi alapján a vizsgált mikotoxin-koncentrációkra vonatkozóan azt a következtetést vontuk le, hogy az izolált tejsavbaktériumok általában erős rezisztenciát mutatnak. A DON (700 µg/L) és a ZEA (100 µg/L) általában nem gátolta a sejtszaporodást. Érdekes módon a DON csak az FCW4 törzset gátolta. A ZEA, T2 és FUM mikotoxinok az SD4 esetében azonos növekedésgátlást okoztak, ezek egymástól szignifikánsan nem különböztek. A CB2 törzs esetében a ZEA szignifikánsan nagyobb növekedésgátlást okozott, mint a T2, az FB1 vagy a DON. A kísérletben az SD4 törzs volt a legérzékenyebb az összes mikotoxinra, kivéve a DON-t. A mikotoxin-redukáló képességet folyékony LAB-kultúrákban is jellemeztük. A tápfolyadékok elemzése a ZEA-koncentráció szignifikáns (p < 0,05) csökkenését mutatta ki a *L. plantarum* FCW4 és CB2 esetében egyórás kezelés alatt (2. táblázat). A többi mikotoxin esetében a törzsek nem csökkentették szignifikánsan a mikotoxin mennyiségét.

2. táblázat. A különböző *Fusarium* mikotoxinokkal kezelt LAB-törzsek mikotoxin-redukciója

Mikotoxin-redukció (%)	DON	ZEA	T2	FB1
FCW4	<15 aA	36,7 ± 2,1 bB	<15 aA	<15 aA
SD4	<15 aA	<15 aA	<15 aA	<15 aA
CB2	<15 aA	45,5 ± 3,2 cB	<15 aA	<15 aA
ML2	<15 aA	<15 aA	<15 aA	<15 aA
BF2	<15 aA	<15 aA	<15 aA	<15 aA

Dezoxinivalenol (DON), zearalenon (ZEA), T2 és fumonizin B1 (FB1) mikotoxinokat alkalmaztunk 2 mg/L-ben a kiválasztott LAB-tenyészeteken: *Limosilactobacillus fermentum* SD4 és *Lactiplantibacillus plantarum* FCW4 és CB2, és *Weissella confusa* ML2 és BF2 törzsekre MRS-táptalajban. Az átlagértékek és a szórás (n = 3) látható. A jelentős különbségeket különböző betűk jelzik (p < 0,05). A kisbetűk a LAB-törzsek eredményeinek összehasonlítására szolgálnak ugyanazon mikotoxin-kezelés mellett. A nagybetűkkel egy mikotoxin hatásának eltérését mutatjuk.

3.4. Vegyes mikrobiom hatása a mikotoxinok jelenlétére

A szilázsokból ismert mikotoxinokat, például aflatoxinokat, ochratoxin A-t, ZEA-t és DON-t is mértünk. Ezen mikotoxinok előfordulásának oka az *Aspergillus/Penicillium*, valamint a *Fusarium* általi betakarítás előtti és utáni szennyeződés.

A kukoricaszilázsokban elsősorban a DON előfordulását detektáltuk, $0,1 - 3,25 \pm 0,03$ mg/kg koncentrációban. Az átlagos DON-szennyezettség $0,90 \pm 0,01$ mg/kg volt. AFB1 toxint is mértünk a szilázsokban, valamint ennek egy másik, kevésbé toxikus metabolitját, az aflatoxin G2 -t, és néhány szilázs esetében a ZEA toxin előfordulását is kimutattuk. A lucernaalapú erjesztett takarmányokban OTA- és AF-szennyeződést, míg a szilázmintákban pedig DON-t is kimutattunk. A tritikálészenázsban alacsony mikotoxin-tartalmat és viszonylag magas LAB-számot mértünk ($2,5 - 5,3 \log_{10}$ TKE/g).

Az erjesztett takarmányok mezofil aerob mikrobaszáma széles határok között mozgott. Az összes mikrobaszám logaritmikus értékei $3,265$ és $7,254 \log_{10}$ TKE/g között, az MRS-agar táptalajból származó telepszám logaritmikus értékei pedig $1,778$ és $6,167 \log_{10}$ TKE/g között voltak. Az erjesztett takarmányok összes mikrobaszáma szoros kapcsolatban állt az MRS-agaron számolt telepszámmal (főként a tejsavbaktériumokkal), mivel a korrelációs együttható $0,848$ volt, ami erős pozitív korrelációra utalt. A minták nagy részére jellemző volt az alacsony penészs szám ($1,000 \log_{10}$ TKE/g), de néhány minta kiugró penészszenyeződést mutatott ($3,000 - 6,079 \log_{10}$ TKE/g). A magas penésztartalom és a magas mikotoxin-tartalom nem korrelált egymással.

A minták összmikrobaszáma főként LAB-ból állt, és életképes sejtszámuk független volt az erjesztett takarmány végső víztartalmától (a korrelációs együttható csak $0,219$ volt), míg a takarmányok víztartalma $29 - 81\%$ tartomány közé esett. A LAB és a mikotoxinok közötti korreláció csak nagyon gyenge negativitást mutatott (AF: $-0,360$; OTA: $-0,336$).

3.5. Kísérleti silózás

A tejsavbaktériumok antimikrobiális hatása befolyásolhatja a fermentációban résztvevő mikroorganizmusokat, ezért kísérleti silózás folyamata során teszteltük az LAB-izolátumokat természetes, kevert kultúrában. *In vitro* körülmények között szilázst készítettünk *Lactiplantibacillus plantarum* FCW4, *L. plantarum* CB2 és *Limosilactobacillus fermentum* SD4 izolátumok hozzáadásával. A kísérlet kezdetekor mikotoxin-keveréket is adtunk a nyers kukoricához, és hathetes fermentációt követően vizsgáltuk a különböző kémiai és mikrobiológiai paramétereket (3. ábra).

Az eltérő időpontokban használt kukorica-alapanyag eltérő minősége miatt a mikotoxinnal kezelt és kezeletlen szilázsok pH-ja, tejsavbaktérium-, illetve penészszáma, valamint ecetsav- és tejsavtartalma szignifikánsan különbözött. Emiatt a LAB-kezelések csak a megfelelő kontrollokkal voltak összehasonlíthatók. Összességében a pH-értékek változóak voltak (pH $4,40 - 6,15$). A legalacsonyabb pH-értékeket az SD4 és CB2 törzsekkel, mikotoxin-kiegészítéssel végzett LAB-kezelések esetében értük el. A legmagasabb tejsav-koncentrációkat ($22,6 \pm 3,01$ [m/m]% és $19,77 \pm 2,96$ [m/m]%, száraz tömegre vonatkoztatva) a kontrollszilázsokban (mikotoxinokkal és anélkül) tapasztaltuk szignifikáns különbségek nélkül. Az SD4- és a mikotoxin-kezelés szintén olyan tejsavtermelést eredményezett ($15,18 \pm 2,26$ m/m%), amely statisztikailag nem különbözött a kontrolltól. Az SD4 törzs és a mikotoxin-kiegészítés mellett volt a legmagasabb LAB- és a legalacsonyabb penészs szám. A mikotoxinnal és CB2 törzsszel történő kezelés statisztikailag nem hozott eltérő eredményeket a pH, a LAB-szám és az ecetsavtartalom tekintetében az SD4-kezeléshez képest. A CB2 törzs alkalmazásával azonban a silódoboz kinyitása után a mikrobiológiai elemzés statisztikailag magas penészs számot és ezen belül *Fusarium spp.* szennyezettséget mutatott ki. Míg a *Fusarium spp.* a fermentáció végére az SD4 törzsszel eliminálódott.



3. ábra. Mini silázs laboratóriumi körülmények között

A kukoricánövényt aprítását követően hangyasavval, mikotoxin-tartalmú kukoricadarával és tejsavbaktériumokkal kezeltük. A kimért mátrixok dobozait egymásra helyeztük és présbe raktuk hat hétre.

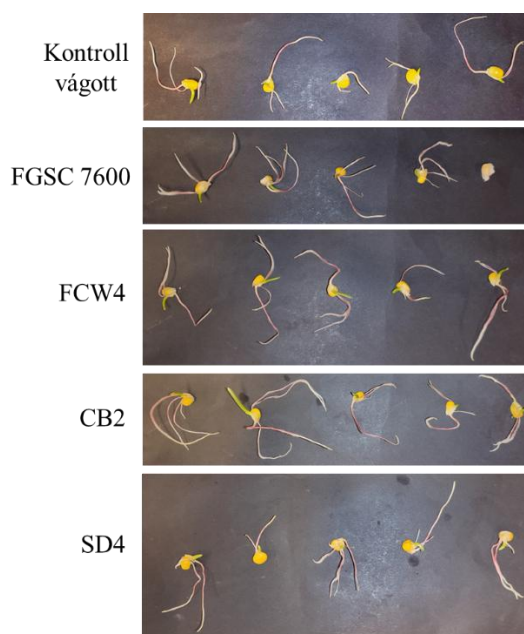
(Forrás: KOVÁCS SZILVIA, 2024)

A mikotoxinok hozzáadásával a CB2 és az FCW4 nem gátolta a *Fusarium* növekedését a fermentáció végén, ami a hosszú fermentációs idővel vagy a gátolt LAB-növekedéssel magyarázható. Sem a DON, a ZEA, vagy a FUM mikotoxinokat nem mutattunk ki a mikotoxin-kezelés nélküli mintákban a hathetes fermentáció végén. Mivel a kiegészített nyers növényi anyagban a teljes ZEA-koncentráció ($38,90 \pm 4,20 \mu\text{g/kg}$) szignifikánsan alacsonyabb volt ($p = 0,03847$), mint a mikotoxin hozzáadásával ($141,5 \pm 36,7 \mu\text{g/kg}$ ZEA), arra a következtetésre jutottunk, hogy a hosszabb inkubáció nélküli nyers növényi anyagban csökkent a ZEA koncentrációja (72,5%-os csökkenés). A mikotoxin-kiegészítéssel kezelt minták mikotoxin-szintjének csökkenését tekintve szignifikánsan eltérő ZEA-koncentrációkat mértünk. A mikotoxin-kiegészítésekkel a ZEA-koncentráció $23,59 \pm 3,53 \mu\text{g/kg}$ volt a végső szilázsban (83,3%-os csökkenés a nyersanyaghoz képest). Az FCW4 törzs nem csökkentette a ZEA koncentrációját alacsonyabb szintre a kontrollmintához képest hat hét silózást követően. Az SD4 törzs volt a legjobb választás a fermentációhoz a magasabb mikotoxin-koncentrációk mellett, mivel a silózás 90,8%-os ZEA-csökkenést eredményezett az eredetihez képest és 54%-os különbséget a kontrollmintákhoz képest a hatodik hét végére. A CB2 törzs nagyobb csökkenést eredményezett a fermentációban mutatott gyengébb teljesítménye ellenére. A silózás 94,1%-os ZEA-csökkenést hozott a nyers kukoricához képest és 64,7%-os különbséget a kontrollhoz képest a végső szilázsban. A FUM-koncentrációk nem különböztek szignifikánsan a LAB-kezeléseken belül. Az eredeti 2,13 mg/kg FUM kiegészítés radikálisan csökkent a 6. hét végére. A teljes DON-eliminációt az SD4 és CB2 hozzáadásával mutattuk ki. Ugyanakkor az FCW4 törzs a DON koncentrációjának csökkenését eredményezte, amely nem különbözött szignifikánsan a kontrollszilázstól, de még ebben az esetben is jelentős volt a DON csökkenése az eredeti szennyezettséghez képest (98%). Az SD4 törzs alkalmazása a szilázs eltérő végső minőségét eredményezte. Az SD4 nem a legoptimálisabb megoldás a fermentációhoz, de a mikotoxin jelenlétében $54,6 \pm 15\%$ -os ZEA-csökkenést eredményezett hat hét silózás alatt. A mikotoxin-kiegészítés miatt valószínűleg az érzékenyebb nem-LAB baktériumok és/vagy élesztők gátlása következett be, ami sokkal magasabb LAB-számot, tejsavtermelést, alacsonyabb penészszámot és ZEA-tartalmat eredményezett. Érdekes módon ebben az esetben a FUM-koncentráció nem csökkent jelentősen.

3.6. Biokontroll-kísérlet

LAB-törzsek antagonista képességének hatékonyságát mesterségesen fertőzött kukoricaszemen vizsgáltuk. Először megvizsgáltuk a B73 (Martonvásár, Magyarország) kukoricahibrid

endogén *Fusarium*-mentességét. Aztán teszteltük a kukoricánövény növekedését a kukoricaszemeken alkalmazott kis, a csírához közeli bevágással gombafertőzés nélkül, illetve eltérő kezelések mellett (4. ábra).



4. ábra. Kukoricaszemteszt *Fusarium*-antagonizmus vizsgálatára

A LAB-izolátumok (*Limosilactobacillus fermentum* SD4 és *Lactiplantibacillus plantarum* FCW4 és CB2) *Fusarium*-ellenes hatását felületfertőtlenített és *F. verticillioide*s FGSC 7600 törzsszel kezelt, endogén *Fusarium*-mentes kukoricaszemeken (B73, Martonvásár, Magyarország) teszteltük. A gyökerek és hajtások hosszát mértük, illetve a gombafertőzés kialakulását monitoroztuk.

(Forrás: KIRÁLY SZABINA, 2024)

A statisztikai elemzés kimutatta, hogy a csírához közeli vágás szignifikánsan növelte a gyökér és a hajtás hosszát. A vágott szemek *F. verticillioide*s FGSC 7600 törzsszel történő kezelése szignifikáns ($p < 0,05$) növekedést okozott a hajtás hosszában ($p = 0,0004$) a gombakezelés nélküli vágott szemekhez képest. Ugyanakkor a *F. verticillioide*s FGSC 7600 törzsszel kezelt vágott és vágatlan szemek nem mutattak szignifikáns különbséget a növények fejlődésében.

A *F. verticillioide*s FGSC 7600 törzsszel szennyezett vágott szemeken végzett LAB-kezelések szignifikánsan növelték a gyökérhosszt és szignifikánsan csökkentették a gombamicélium növekedését a LAB-mentes FGSC 7600 törzsszel szennyezett vágott szemekhez képest, viszont ezek a kezelések eltérő hajtáshosszakat eredményeztek. Az FCW4 esetében a hajtáshossz szignifikánsan csökkent ($p = 0,0108$) a gombával kezelt vágott szemekhez képest, míg az SD4 törzs alkalmazásával a hajtáshossz nőtt ($p = 0,0328$). Ezenkívül az SD4 törzsszel végzett kezelés a hajtáshossz szignifikáns eltérését okozta a CB2- ($p = 0,0030$) és az FCW4- ($p = 0,0012$) kezelésekhez képest (3. táblázat). Figyelembe véve a szemeken lévő gombamicélium mennyiségét, a LAB-kezelések hatásukban nem különböztek szignifikánsan. Az FCW4-, CB2- és SD4-kezeléssel a gombaszennyezettség (a micéliummal teljesen vagy részben beborított szemek) $50 \pm 1\%$, $60 \pm 1\%$ és $27 \pm 2\%$ volt.

3. táblázat. Kukoricánövény gyökér- és hajtáshossz-elemzése *F. verticillioides* FGSC 7600 és LAB-törzsekkel végzett kezelések után

Kezelések	Mag	Gomba	LAB	Gyökér (mm)	Hajtás (mm)
1	-	-	-	39,16 ± 9,40a	7,53 ± 3,73a
2	vágott	-	-	51,47 ± 10,87b	10,47 ± 2,65b
3	-	Fv	-	49,25 ± 9,66b	12,29 ± 7,54b
4	vágott	Fv	-	48,57 ± 14,35b	15,13 ± 5,76bc
5	vágott	Fv	FCW4	56,07 ± 10,52c*	11,43 ± 5,09b*
6	vágott	Fv	CB2	57,27 ± 15,97c*	12,53 ± 5,64bc
7	vágott	Fv	SD4	62,09 ± 15,19c*	20,45 ± 6,70d*

Limosilactobacillus fermentum SD4 és *Lactiplantibacillus plantarum* FCW4 és CB2 hatásának vizsgálata *Fusarium verticillioides* FGSC 7600 (Fv) gombával szemben B73 (Martonvásár, Magyarország) kukoricaszemeken. A gyökér és a hajtás hosszát 7 napos magokon vizsgáltuk. Eltérő kisbetűk jelzik az eltérő kezelések szignifikánsan eltérő hatását a gyökér, illetve a hajtás növekedésére. Vastaggal szedett sor a kontrollnak tekintett kezelés, amelyhez viszonyítva adtuk meg az eltérések szignifikanciáját: *, $p < 0,05$.

4. Diszkusszió

A tejsavbaktériumok antifungálisanyag-termelését számos tényező befolyásolja, mint például az alkalmazott tápközeg, az inkubációs idő, hőmérséklet, pH (DALIE ÉS MTSAL, 2010; MUHIALDIN ÉS MTSAL, 2011). Azonos és állandó körülményeket alkalmaztunk a törzsek összehasonlítására és a legjobb antagonista tejsavbaktérium-izolátum kiválasztására. Vizsgáltuk a LAB-izolátumok antifungális aktivitását, a legjobbnak bizonyuló törzsekkel további kísérleteket végeztünk. A *Lactiplantibacillus plantarum* FCW4, *L. plantarum* CB2 és *Limosilactobacillus fermentum* SD4 (KRISHNAN ÉS MTSAL, 2025a), illetve *Wissella confusa* (KRISHNAN ÉS MTSAL, 2025b) törzseket izoláltuk, azonosítottuk és jellemeztük, valamint különféle kísérletekkel felmértük a biokontroll potenciálját, például agarlemeztes kísérletek, fermentációs tesztek. Ezenkívül sejtmentes tenyészetek segítségével is teszteltük a biokontrollhatást, a sejtmentes frakciók későbbi felhasználása céljából. A heterofermentatív *Limosilactobacillus fermentum* főként takarmányokban, élelmiszerekben és tejtermékekben fordul elő, gátolja az *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.* (GARCIA ÉS MTSAL, 2024; MANDAL ÉS MTSAL, 2023; OGUNREMI ÉS MTSAL, 2022), *Microsporum canis* (VANITHA ÉS MTSAL, 2024), *F. graminearum* (GEREZ ÉS MTSAL, 2022; HARČÁROVÁ ÉS MTSAL, 2021; MAHJOORY ÉS MTSAL, 2023), *F. equiseti*, *F. proliferatum* (ADITHI ÉS MTSAL, 2024) és *F. oxysporum* (KIM ÉS MTSAL, 2022) fajok növekedését. Az *L. fermentum* SD4 izolátum sejtmentes frakcióit sikeresen alkalmaztuk *F. graminearum* MTCC 2089 korongtesztekben, viszont az agarlemezen történő együttes tenyésztés során a *F. verticillioides* érzékenyebb volt az *L. fermentum* SD4-re, mint az *F. graminearum* MTCC 2089. A *Fusarium* mikotoxinokat 2 mg/kg koncentrációban alkalmazva azok homogén tenyészetekben gátolták az SD4 törzs növekedését, és alacsony mikotoxin-redukáló kapacitást tapasztaltunk ezen LAB-tenyészetek esetében. A *L. plantarum*-ot elsősorban növényi anyagokból és tejtermékekből izolálták, jól ismert probiotikus, antimikrobiális hatású tejsavbaktérium (DE MUYNCK ÉS MTSAL, 2004; MAGNUSSON ÉS MTSAL, 2003). A *L. plantarum* sejtmentes kivonatai hatékonyak voltak *F. avenaceum*, *F. culmorum*, *F. graminearum* és *F. oxysporum* ellen (LAITILA ÉS MTSAL, 2002), a saját kísérleti eredményeinkhez hasonlóan (KRISHNAN ÉS MTSAL, 2025a).

A kutatásunk alapján megállapítható, hogy a két *L. plantarum* izolátum CB2 és az FCW4 antagonista képessége, valamint a *F. verticillioides*-el szembeni érzékenysége eltérő. Ez a sejtszám

normalizálása mellett is fennáll, és a sejtmentes frakcióban eltérő metabolitokkal vagy azok eltérő mennyiségével magyarázható. SATHE ÉS MUNKATÁRSAI (2007) azt feltételezték, hogy a LAB-metabolitok hígított oldatainak növényekre és talajra permetezése javítja a növények egészségét és növekedését. Biokontroll céljából friss zöldségeket permeteztek be életképes tejsavbaktériumok sejtuszpenziójával vagy sejtmentes kivonataival. A különböző romlást okozó gombák, mint például a *F. graminearum* patogenitása gátlódott, és a gombanövekedés jelentősen késleltetett volt. A növényvédelemben már régóta alkalmaznak tejsavbaktériumokat (HIGA ÉS PARR, 1994), például fermentált készítményeket, benne élesztőgombákkal, tejsavbaktériumokkal (OLIVEIRA ÉS MTSAL, 2014).

Kísérleteink során a LAB-kezelések segítségével sikerült csökkenteni a kukoricaszemek *F. verticillioides* szennyezettségét és növekedett a kukorica-csíránövény növekedési potenciálja (KRIHNAN ÉS MTSAL, 2025a). ADITHI ÉS MUNKATÁRSAI (2024) megállapították, hogy a *L. fermentum* MYSAGAM1 sejtmentes kivonata hétnapos inkubáció során gátolta a gombanövekedést, amit a termelődő szerves savaknak tulajdonítottak. A silózásnál a *Levilactobacillus brevis* mellett a *L. plantarum* is jól ismert oltóanyag; azonban használatuk célja általában a szerves szénvegyületek termelése, és nem a biokontroll-képességük kihasználása (KIM ÉS MTSAL, 2021). A *L. fermentum* hatékonyan csökkentette a cirokszilázs mikotoxin-szennyezettségét (YUAN ÉS MTSAL, 2022). Kukoricaszilázs vegyes kultúrában (*L. fermentum* [61,2%], *L. plantarum* [11,2%], *L. paralimentaris* [11,2%], *L. pentosus* [5,6%], *L. buchneri* [5,6%] és *Sporolactobacillus* [5,6%]), valamint a szántóföldön is, a *L. fermentum* sikeresen gátolta a *F. verticillioides* szennyezettséget (KHARAZIAN ÉS MTSAL, 2017). A *L. fermentum* 5KJEU5 gombaellenes hatást mutatott a kunu-zakiban, egy gabona-alapú, őshonos erjesztésű nigériai italban (OGUNREMI ÉS MTSAL, 2022). Számos tejsavbaktériumokkal fermentált élelmiszerben mutatták ki az antioxidáns-aktivitás növekedését, a fenolos vegyületek metabolizmusának, illetve egyes szerves savaknak köszönhetően (DRIEHUIS ÉS MTSAL, 2013). A kukoricánövény fermentációja *L. plantarum* FCW4 vagy a *L. fermentum* SD4 segítségével nem volt hatékony (alacsony tejsavkoncentráció, magas penészs szám), viszont mikotoxin hozzáadásával ez megváltozott. A természetes és mesterséges mikotoxin-szennyezést is tartalmazó kevert kultúrákban a CB2 és az FCW4 törzsek nem gátolták a *Fusarium* fajok megjelenését a fermentáció során, ami a hosszú fermentációs idővel és/vagy a LAB-sejtek gátolt növekedésével magyarázható. A *L. fermentum* SD4 alkalmazása eltérő végső silóminőséget eredményezett mikotoxin hozzáadása nélkül vagy hozzáadásával. Az SD4-kiegészítés a fermentáció szempontjából nem a legjobb választás volt, viszont mikotoxin hozzáadásával itt értük el a legjobb minőségű szilázst. A pH, a LAB és penészs szám, az ecetsav és a tejsav szignifikánsan ($p < 0,05$) eltért a kontrolltól. Ezenkívül a fermentáció során a ZEA szintje 90,8%-kal csökkent a mikotoxinnal kiegészített nyers kukoricához képest (KRIHNAN ÉS MTSAL, 2025a).

Kevés tanulmány vizsgálta a mikotoxinokat szilázsban. NYAMETE ÉS MUNKATÁRSAI (2016) arról számoltak be, hogy a *L. fermentum* az FB1 szintjét mindössze 14%-kal csökkentette (amely a fermentációs folyamatban nagyobb, 20%-os csökkenést jelentett). CHLEBICZ ÉS MUNKATÁRSAI (2020) megállapították, hogy a tejsavbaktériumok által okozott fumonizinszökkenés 62% és 77% közé tehető. Itt átlagosan 85,7%-os csökkenést észleltünk a LAB-kezelések esetében, míg homogén kultúrában ez 15% alatt volt. A legnagyobb koncentrációcsökkenést a ZEA esetében figyeltük meg. A legnagyobb csökkenés 45,5% volt a CB2 törzs esetében homogén kultúrában, míg az SD4 alkalmazásával ez kevert kultúrában 90,8% volt, míg a tejsavbaktériumok esetében 57% volt (KRIHNAN ÉS MTSAL, 2025a). Ezzel szemben a legrezisztensebb mikotoxin a DON volt: koncentrációját a *Lactobacillus* spp. törzsek 24 órás inkubáció után 19–39%-kal csökkentették (CHLEBICZ ÉS MTSAL, 2020). A DON-t gyakran detektálják szilázsokban, és itt magas koncentrációban is előfordulhat (> 2 mg/kg) (OGUNADE ÉS MTSAL, 2018). A DON-konjugátumok biodegradációja miatt a DON

koncentrációjának növekedése megfigyelhető a kukorica silózása során (JENSEN ÉS MTSAL, 2019; KELLER ÉS MTSAL, 2013). Kísérleteinkben a DON a kimutatási határ alatt volt, kivéve a *L. plantarum* FCW4 alkalmazása mellett. Az FCW4 törzs és a mikotoxin-kiegészítés gátolhatott bizonyos mikroorganizmusokat, különösen a DON-degradáló képességű LAB-okat, amint azt az alacsony LAB-szám és tejsavszint is bizonyítja az FCW4 törzs kezelésben. Ezenkívül a DON szintén erős gátló hatást gyakorolt (45,9%) az FCW4-re homogén tenyészetben vizsgálva. A LAB-kultúrák szántóföldi (OLIVEIRA ÉS MTSAL, 2014) vagy betakarítás utáni (GONÇALVES ÉS MTSAL, 2019) alkalmazása hatékonyan bizonyult a *Fusarium*-szennyezettség csökkentésében, illetve a kukorica magnővekedésének serkentésében. A kukoricánövény fermentációjában a *L. fermentum* SD4 kiegészítését javasoljuk *L. plantarum* CB2-vel. A sejtmentes termékek fejlesztése pedig egy jó irány lehet a megfelelő minőségű élelmiszerek, takarmányok biztosítása érdekében.

Köszönetnyilvánítás

A kutatásainkat a 2019-2.1.13-TÉT_IN-2020-00056 a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap 2019-2.1.13-TÉT_IN programja támogatta. Megköszönjük a Debreceni Egyetemnek a támogatást, valamint a *Microbial Processes and Technology Division (MPTD)*, *CSIR-National Institute for Interdisciplinary Science and Technology (NIIST)*, *Thiruvananthapuram, India* munkatársainak az együttműködést.

Irodalom

- ADÁCSI, C., KOVÁCS, SZ., PÓCSI, I., GYŐRI, Z., DOMBRÁDI, Z., & PUSZTAHELYI, T. (2022). Microbiological and toxicological evaluation of fermented forages. *Agriculture*, 12(3), 421. <https://doi.org/10.3390/agriculture12030421>
- ADHIKARI, M., NEGI, B., KAUSHIK, N., ADHIKARI, A., AL-KHEDHAIRY, A. A., KAUSHIK, N. K., & CHOI, E. H. (2017). T-2 mycotoxin: toxicological effects and decontamination strategies. *Oncotarget*, 8(20), 33933–33952. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.15422>
- ADITHI, G., DIVYASHREE, S., SHRUTHI, B., DEEPA, N., & SREENIVASA, M. Y. (2024). Evaluation of *Limosilactobacillus fermentum* MYSAGAM1 isolated from herbal Amla juice as a probiotic candidate with antifungal characteristics against *Fusarium equiseti*. *Food Bioscience*, 58, 103843 <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.103843>
- ALASSANE-KPEMBI, I., SCHATZMAYR, G., TARANU, I., MARIN, D., PUEL, O., & OSWALD, I. P. (2017). Mycotoxins co-contamination: Methodological aspects and biological relevance of combined toxicity studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(16), 3489–3507. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1140632>
- ARENA, M. P., CAPOZZI, V., RUSSO, P., DRIDER, D., SPANO, G., & FIOCCO, D. (2018). Immunobiosis and probiosis: antimicrobial activity of lactic acid bacteria with a focus on their antiviral and antifungal properties. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102, 9949–9958. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9403-9>
- BANGAR, S. P., CHAUDHARY, V., SINGH, T. P., & OZOGUL, F. (2022). Retrospecting the concept and industrial significance of LAB bacteriocins. *Food Bioscience*, 46, 101607. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101607>
- BENNETT, J. W., & KLICH, M. (2003). Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(3), 497–516. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.3.497-516.2003>
- BENSON, D. A., CAVANAUGH, M., CLARK, K., KARSCH-MIZRACHI, I., LIPMAN, D. J., OSTELL, J., & SAYERS, E. W. (2013). GenBank. *Nucleic Acids Research*, 41, D36–D42. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1195>
- BRYŁA, M., WAŚKIEWICZ, A., KSIEŃIEWICZ-WOŹNIAK, E., SZYMCHYK, K., & JĘDRZEJCZAK, R. (2018). Modified *Fusarium* mycotoxins in cereals and their products—Metabolism, occurrence, and toxicity: an updated review. *Molecules*, 23(4), 963. <https://doi.org/10.3390/molecules23040963>
- CHEN, J., WEI, Z., WANG, Y., LONG, M., WU, W., & KUCA, K. (2021). Fumonisin B1: mechanisms of toxicity and biological detoxification progress in animals. *Food and Chemical Toxicology*, 149, 111977. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.111977>
- CHLEBICZ, A., & ŚLIŹEWSKA, K. (2020). In vitro detoxification of aflatoxin B 1, deoxynivalenol, fumonisins, T-2 toxin and zearalenone by probiotic bacteria from genus *Lactobacillus* and *Saccharomyces cerevisiae* yeast. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 12, 289–301. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9512-x>

- CHRISTENSEN, S., BORREGO, E., SHIM, W.B., ISAKEIT, T., & KOLOMIETS, M. (2012). Quantification of fungal colonization, sporogenesis, and production of mycotoxins using kernel bioassays. *Journal of Visualized Experiments*, 62, 3727. <https://doi.org/10.3791/3727>
- CINAR, A., & ONBAŞI, E. (2019). "Mycotoxins: the hidden danger in foods," in Mycotoxins and food safety, ed. S. Sabuncuoglu (Boston, MA: IntechOpen), 1–21. <https://doi.org/10.5772/intechopen.77743>
- DALIE, D. K. D., DESCHAMPS, A. M., & RICHARD-FORGET, F. (2010). Lactic acid bacteria–Potential for control of mould growth and mycotoxins: A review. *Food Control*, 21(4), 370–380. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.07.011>
- DALL'ASTA, C., & BATTILANI, P. (2016). Fumonisin and their modified forms, a matter of concern in future scenario? *World Mycotoxin Journal*, 9(5), 727–740. <https://doi.org/10.3920/WMJ2016.2058>
- DE MUYNCK, C., LEROY, A. I., DE MAESENEIRE, S., ARNAUT, F., SOETAERT, W., & VANDAMME, E. J. (2004). Potential of selected lactic acid bacteria to produce food compatible antifungal metabolites. *Microbiological Research*, 159(4), 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2004.07.002>
- DRIEHUIS, F. (2013). Silage and the safety and quality of dairy foods: A review. *Agricultural and Food Science*, 22(1), 16–34. <https://doi.org/10.23986/afsci.6699>
- GARCIA, M. V., STEFANELLO, R. F., PIA, A. K., LEMOS, J. G., NABESHIMA, E. H., BARTKIENE, E., ROCHA, J. M., COPETTI, M. V., & SANT'ANA, A. S. (2024). Influence of *Limosilactobacillus fermentum* IAL 4541 and *Wickerhamomyces anomalus* IAL 4533 on the growth of spoilage fungi in bakery products. *International Journal of Food Microbiology*, 413, 110590. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2024.110590>
- GEREZ, C. L., TORINO, M. I., ROLLAN, G., & DE VALDEZ, G. F. (2009). Prevention of bread mould spoilage by using lactic acid bacteria with antifungal properties. *Food Control*, 20(2), 144–148. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2008.03.005>
- GONÇALVES, A., GKRILLAS, A., DORNE, J. L., DALL'ASTA, C., PALUMBO, R., LIMA, N., BATTILANI, P., VENÂNCIO, A., & GIORNI, P. (2019) Pre-and postharvest strategies to minimize mycotoxin contamination in the rice food chain. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(2), 441–454. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12420>
- HIGA, T., & PARR, J. F. (1994). Beneficial and effective microorganisms for a sustainable agriculture and environment. *International Nature Farming Research Center: Atami, Japan*, Vol. 1., pp. 1–16.
- JENSEN, T., DE BOEVRE, M., PREUSKE, N., DE SAEGER, S., BIRR, T., VERREET, J., & SONNICHSEN, F. (2019). Evaluation of high-resolution mass spectrometry for the quantitative analysis of mycotoxins in complex feed matrices. *Toxins*, 11(9), 531. <https://doi.org/10.3390/toxins11090531>
- JOHNS, L. E., BEBBER, D. P., GURR, S. J., & BROWN, N. A. (2022). Emerging health threat and cost of *Fusarium* mycotoxins in European wheat. *Nature Food*, 3, 1014–1019. <https://doi.org/10.1038/s43016-022-00655-z>
- KALLELA K., & ETTALA E. (1984). The oestrogenic *Fusarium* toxin (zearalenone) in hay as a cause of early abortions in the cow. *Nordisk Veterinaermedicin*, 36(9–10), 305–309. PMID: 6240023
- KARLOVSKY, P., SUMAN, M., BERTHILLER, F., DE MEESTER, J., EISENBRAND, G., PERRIN, I., OSWALD, I. P., SPEIJERS, G., CHIODINI, A., RECKER, T., & DUSSORT, P. (2016). Impact of food processing and detoxification treatments on mycotoxin contamination. *Mycotoxin Research*, 32, 179–205. <https://doi.org/10.1007/s12550-016-0257-7>
- KELLER, L. A. M., GONZALES PEREYRA, M. L., KELLER, K. M., ALONSO, V. A., OLIVEIRA, A. A., ALMEIDA, T. X., BARBOSA, T. S., NUNES, L. M. T., CAVAGLIERI, L. R., & ROSA, C. A. R. (2013). Fungal and mycotoxins contamination in corn silage: Monitoring risk before and after fermentation. *Journal of Stored Products Research*, 52, 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2012.09.001>
- KHARAZIAN, Z. A., JOUZANI, G. S., AGHDASI, M., KHORVASH, M., ZAMANI, M., & MOHAMMADZADEH, H. (2017). Biocontrol potential of *Lactobacillus* strains isolated from corn silages against some plant pathogenic fungi. *Biological Control*, 110, 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2017.04.004>
- KIM, D. H., LEE, K. D., & CHOI, K. C. (2021). Role of LAB in silage fermentation: Effect on nutritional quality and organic acid production – An overview. *AIMS Agriculture and Food*, 6(1), 216–234. <https://doi.org/10.3934/agrfood.2021014>
- KIM, J. H., LEE, E. S., KIM, B. M., HAM, J. S., & OH, M. H. (2022). Broad-spectrum antimicrobial activity of cinnamoyl esterase-producing *Lactobacilli* and their application in fermented rice bran. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 102(8), 3130–3139. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11654>
- KIMURA, M., TOKAI, T., TAKAHASHI-ANDO, N., OHSATO, S., & FUJIMURA, M. (2007). Molecular and genetic studies of *Fusarium* trichothecene biosynthesis: pathways, genes, and evolution. *Bioscience, Biotechnology & Biochemistry*, 71(9), 2105–2123. <https://doi.org/10.1271/bbb.70183>
- KOWALSKA, K., HABROWSKA-GÓRCZYŃSKA, D. E., & PIASTOWSKA-CIESIELSKA, A. W. (2016). Zearalenone as an endocrine disruptor in humans. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 48, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.10.015>

- KRISHNAN, S. V., NAMPOOTHIRI, K. M., SURESH, A., LINH, N.T., BALAKUMARAN, P. A., POCSI, I., & PUSZTAHELYI, T. (2024). *Fusarium* biocontrol: Antagonism and mycotoxin elimination by lactic acid bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1260166. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1260166>
- KRISHNAN, S. V., ANASWARA, P. A., NAMPOOTHIRI, K. M., KOVÁCS, S., ADÁCSI, C., SZARVAS, P., KIRÁLY, S., PÓCSI, I. & PUSZTAHELYI, T. (2025a). Biocontrol activity of new lactic acid bacteria isolates against *Fusaria* and *Fusarium* mycotoxins. *Toxins*, 17(2), 68. <https://doi.org/10.3390/toxins17020068>
- KRISHNAN, S. V., ANASWARA, P. A., NAMPOOTHIRI, K. M., KOVÁCS, S., ADÁCSI, C., MIKLÓS, I., KIRÁLY, S., PÓCSI, I. & PUSZTAHELYI, T. (2025b). Unveiling the perspective on *Weissella confusa* as a promising biocontrol agent against *Fusaria*. *Microorganisms*, 13(3), 666. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13030666>
- LAITILA, A., ALAKOMI, H. L., RAASKA, L., MATTILA-SANDHOLM, T., & HAIKARA, A. (2002). Antifungal activities of two *Lactobacillus plantarum* strains against *Fusarium* moulds in vitro and in malting of barley. *Journal of Applied Microbiology*, 93(4), 566–576. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2002.01731.x>
- MAGNUSSON, J., STROM, K., ROOS, S., SJOGREN, J., & SCHNURER, J. (2003). Broad and complex antifungal activity among environmental isolates of lactic acid bacteria. *FEMS Microbiology Letters*, 219(1), 129–135. [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(02\)01207-7](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(02)01207-7)
- MAHJOORY, Y., MOHAMMADI, R., HEJAZI, M. A., & NAMI, Y. (2023). Antifungal activity of potential probiotic *Limosilactobacillus fermentum* strains and their role against toxigenic aflatoxin-producing aspergilli. *Scientific Reports*, 13, 388. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27721-1>
- MANDAL, S., & MANDAL, N. C. (2023). Formulation of food grade *Limosilactobacillus fermentum* for antifungal properties isolated from home-made curd. *Scientific Reports*, 13, 20371. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45487-4>
- MASOOD, M. I., QADIR, M. I., SHIRAZI, J. H., & KHAN, I. U. (2011). Beneficial effects of lactic acid bacteria on human beings. *Critical Reviews in Microbiology*, 37, 91–98. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2010.536522>
- MCCORMICK, S. P., STANLEY, A. M., STOVER, N. A., & ALEXANDER, N. J. (2011). Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins. *Toxins*, 3(7), 802–814. <https://doi.org/10.3390/toxins3070802>
- MUHALDIN, B. J., SAARI, N., & MEOR HUSSIN, A. S. (2020). Review on the biological detoxification of mycotoxins using lactic acid bacteria to enhance the sustainability of food supply. *Molecules*, 25(11), 2655. <https://doi.org/10.3390/molecules25112655>
- MUHALDIN, B. J., ZAITON, H., SAJAA, K. S., NUR AQILAH, Z., & AZFAR, A. A. (2011). Effect of pH and heat treatment on antifungal activity of *Lactobacillus fermentum* Te007, *Lactobacillus pentosus* G004 and *Pediococcus pentosaceus* Te010. *Innovative Romanian Food Biotechnology*, 8, 41–43. Available from: <https://www.gup.ugal.ro/ugaljournals/index.php/IFRB/article/view/3372>
- MUNKVOLD, G. P. (2017). “*Fusarium* species and their associated mycotoxins,” in *Mycotoxigenic fungi. Methods in molecular biology*, 1542, eds A. Moretti and A. Susca (New York, NY: Humana Press). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6707-0_4
- MUNKVOLD, G. P., PROCTOR, R. H., & MORETTI, A. (2021). Mycotoxin production in *Fusarium* according to contemporary species concepts. *Annual Review of Phytopathology*, 59, 373–402. <https://doi.org/10.1146/annurev-phyto-020620-102825>
- NASROLLAHZADEH, A., MOKHTARI, S., KHOMEIRI, M., & SARIS, P. (2022). Mycotoxin detoxification of food by lactic acid bacteria. *International Journal of Food Contamination*, 9, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40550-021-00087-w>
- NYAMETE, F. A., MOURICE, B., & MUGULA, J. K. (2016). Fumonisin B1 reduction in lactic acid bacteria fermentation of maize porridges. *Tanzania Journal Agricultural of Sciences*, 15(1), 13–20. Retrieved from <https://www.ajol.info/index.php/tjags/article/view/164869>
- OGUNADE, I. M., MARTINEZ-TUPPIA, C., QUEIROZ, O. C., JIANG, Y., DROUIN, P., WU, F., VIYAS, D., & ADESOGAN, A. T. (2018). Silage review: Mycotoxins in silage: Occurrence, effects, prevention, and mitigation. *Journal of Dairy Science*, 101(5), 4034–4059. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13788>
- OGUNREMI, O. R., LEISCHTFELD, S. F., MISCHLER, S., & SCHWENNINGER, S. M. (2022). Antifungal activity of lactic acid bacteria isolated from kunu-zaki, a cereal-based Nigerian fermented beverage. *Food Bioscience*, 49, 101648. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101648>
- OLIVEIRA, P. M., ZANNINI, E., & ARENDT, E. K. (2014). Cereal fungal infection, mycotoxins, and lactic acid bacteria mediated bioprotection: From crop farming to cereal products. *Food Microbiology*, 37, 78–95. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2013.06.003>
- PASWAN, M., ADHIKARY, S., SALAMA, H. H., RUSU, A. V., ZUORRO, A., DHOLAKIYA, B. Z., TRIF, M., & BHATTACHARYA, S. (2023). Microbial synthesis of lactic acid from cotton stalk for polylactic acid production. *Microorganisms*, 11(8), 1931. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081931>
- PESTKA, J. J. (2010). Deoxynivalenol: mechanisms of action, human exposure, and toxicological relevance. *Archives of Toxicology*, 84, 663–679. <https://doi.org/10.1007/s00204-010-0579-8>

- PETROVA, P., ARSOV, A., TSVETANOVA, F., PARVANOV-MANCHEVA, T., VASILEVA, E., TSIGORIYNA, L., & PETROV, K. (2022). The complex role of lactic acid bacteria in food detoxification. *Nutrients*, 14(10), 2038. <https://doi.org/10.3390/nu14102038>
- RHEEDER, J. P., MARASAS, W. F. O., & VISMER, H. F. (2002). Production of Fumonisin Analogs by *Fusarium* Species. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(5), 2101–2105. <https://doi.org/10.1128/AEM.68.5.2101-2105.2002>
- RICHARD, J. L. (2007). Some major mycotoxins and their mycotoxicoses--an overview. *International Journal of Food Microbiology*, 119(1–2), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.07.019>
- SADIQ, F. A., YAN, B., TIAN, F., ZHAO, J., ZHANG, H., & CHEN, W. (2019). Lactic acid bacteria as antifungal and anti-mycotoxigenic agents: A comprehensive review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(5), 1403–1436. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12481>
- SALMAN, M., JAVED, M. R., ALI, H., MUSTAFA, G., TARIQ, A., SAHAR, T., NAHEED, S., GILL, I., ABID, M., & TAWAB, A. (2022). Bioprotection of *Zea mays* L. from aflatoxigenic *Aspergillus flavus* by *Loigolactobacillus coryniformis* BCH-4. *PLoS ONE*, 17, e0271269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271269>
- SATHE, S. J., NAWANI, N. N., DHAKEPHALKAR, P. K., & KAPADNIS, B. (2007). Antifungal lactic acid bacteria with potential to prolong shelf-life of fresh vegetables. *Journal of Applied Microbiology*, 103(6), 2622–2628. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03525.x>
- SHI, C., & MAKTABDAR, M. (2022). Lactic acid bacteria as biopreservation against spoilage molds in dairy products—A review. *Frontiers in Microbiology*, 12, 819684. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.819684>
- SMAOUI, S., AGRIOPOULOU, S., D'AMORE, T., TAVARES, L., & MOUSAVI KHANEGHAH. (2023). The control of *Fusarium* growth and decontamination of produced mycotoxins by lactic acid bacteria. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(32), 11125–11152. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2087594>
- SMITH, M.-C., MADEC, S., COTON, E., & HYMER, N. (2016). Natural Co-Occurrence of Mycotoxins in Foods and Feeds and Their in vitro Combined Toxicological Effects. *Toxins*, 8(4), 94. <https://doi.org/10.3390/toxins8040094>
- SOBROVA, P., ADAM, V., VASATKOVA, A., BEKLOVA, M., ZEMAN, L., & KIZEK, R. (2010). Deoxynivalenol and its toxicity. *Interdisciplinary Toxicology*, 3(3), 94–99. <https://doi.org/10.2478/v10102-010-0019-x>
- VANITHA, P. R., SHIVAKUMAR, D., BASAVARAJ, S., GUNDURAJ, A., JANARDANACHAR, D., BV, D., & YANJARAPPA SREENIVASA, M. (2024). *Limosilactobacillus fermentum* MYSY8, a potential probiotic isolate from fermented rice beverage for the control of *Microrhizopus canis*. *Food Biotechnology*, 38(3), 314–342. <https://doi.org/10.1080/08905436.2024.2383743>
- VARSHA, K. K. (2015). Isolation and characterization of antifungal compounds from lactic acid bacteria. Doctoral dissertation. Thiruvananthapuram: National Institute for Interdisciplinary Science and Technology (CSIR).
- YAZAR, S., & OMURTAG, G. Z. (2008). Fumonisin, trichothecenes and zearalenone in cereals. *International Journal of Molecular Sciences*, 9(11), 2062–2090. <https://doi.org/10.3390/ijms9112062>
- YÉPEZ, A., LUZ, C., MECA, G., VIGNOLO, G., MANES, J., & AZNAR, R. (2017). Biopreservation potential of lactic acid bacteria from Andean fermented food of vegetal origin. *Food Control*, 78, 393–400. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.03.009>
- YUAN, X., YANG, X., WANG, W., LI, J., DONG, Z., ZHAO, J., & SHAO, T. (2022). The effects of natamycin and hexanoic acid on the bacterial community, mycotoxins concentrations, fermentation profiles, and aerobic stability of high moisture whole-crop corn silage. *Animal Feed Science and Technology*, 286, 115250. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2022.115250>
- ZIELONKA, Ł., GAJECKA, M., ROZICKA, A., ABROWSKI, M., ZMUDZKI, J., & GAJECKI, M. (2014). The effect of environmental mycotoxins on selected ovarian tissue fragments of multiparous female wild boars at the beginning of astronomical winter. *Toxicon*, 89, 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.06.021>

Lactic acid bacteria against the mycotoxins of filamentous fungi

Szilvia Kovács ¹, Cintia Adácsi ¹, Pál Szarvas ², Szabina Király ³, Ida Miklós ⁴,
Kesavan Madhavan Nampoothiri ⁵, István Pócsi ³, Tünde Pusztahelyi ¹ 

¹ Food and Environmental Toxicology Research Group, Central Laboratory of Agricultural and Food Products, Faculty of Agricultural and Food Sciences and Environmental Management, University of Debrecen, H-4032 Debrecen, Hungary

² Centre for Agricultural Genomics and Biotechnology, Faculty of Agricultural and Food Sciences and Environmental Management Center, University of Debrecen, H-4400 Nyíregyháza, Hungary

³ Department of Molecular Biotechnology and Microbiology, Institute of Biotechnology, Faculty of Science and Technology, University of Debrecen, H-4032 Debrecen, Hungary

⁴ Department of Applied Genetics, Institute of Biotechnology, Faculty of Science and Technology, University of Debrecen, H-4032 Debrecen, Hungary

⁵ Microbial Processes and Technology Division, CSIR-National Institute for Interdisciplinary Science and Technology, Thiruvananthapuram, India

Summary

Mycotoxins produced by filamentous fungi pose significant economic damage and health risks worldwide. Traditional physical and chemical methods for mycotoxin elimination show limited effectiveness, and lactic acid bacteria (LAB) have emerged as promising biological control agents due to their safety profile and ability to inhibit fungal growth while reducing mycotoxin levels. However, the strain-specific efficacy of different LAB species against Fusarium fungi and their varying capacity for mycotoxin degradation remains poorly understood, limiting the development of effective bio-control strategies for contaminated feed and agricultural products. Therefore, we isolated and characterized multiple LAB strains to evaluate their antifungal and mycotoxin reduction capabilities. Our results demonstrated that LAB strains exhibited vigorous Fusarium-antagonistic activity and showed general resistance to mycotoxins, with particularly significant ability to reduce ZEA concentrations. The tested LAB strains, particularly L. fermentum SD4 and L. plantarum CB2, represent promising biocontrol agents that effectively inhibit Fusarium species, reduce mycotoxin levels, and improve the quality of fermented feed. The investigated Weisella confusa strains proved to be excellent Fusarium biocontrol agents but were not suitable for reducing mycotoxin levels, thereby establishing strain-specific applications for comprehensive mycotoxin management strategies.

Keywords: Fusarium, mycotoxin, lactic acid bacteria, probiotics



Probiotikus baktériumok jellemzése és felhasználása a mikotoxinok elleni védekezésben

Olasz Ferenc *, Libisch Balázs¹ , Keresztény Tibor^{1,2} ,
Varga-Szatmári Viktória^{3,4,5} , Vargáné Visi Éva⁴ 

¹ Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Genetika és Biotechnológia Intézet, Agrár Biotechnológia és
Precíziós Nemesítés az Élelmiszerbiztonságért Nemzeti Laboratórium, Gödöllő

² Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Biológia Tudományi Doktori Iskola, Gödöllő

³ Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Élettani és Takarmányozástani Intézet, Agrár Biotechnológia
és Precíziós Nemesítés az Élelmiszerbiztonságért Nemzeti Laboratórium, Kaposvár

⁴ Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Élettani és Takarmányozástani Intézet, Élettani és
Állategészségügyi Tanszék, Kaposvár

⁵ Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, HUN-REN-MATE Mikotoxinok az élelmiszerláncban
kutatócsoport, Kaposvár

Összefoglalás

A probiotikus tulajdonsággal rendelkező tejsavbaktériumok nem véletlenül állnak az érdeklődés középpontjában, mivel felhasználásuk nagyon sok betegség megelőzésére, gyógyítására, a szervezet általános homeosztázisának fenntartására, helyreállítására terjed ki. Ez a felhasználás a probiotikus tejsavbaktériumok (rövidítve LAB) számos kedvező tulajdonságán alapul: immunrendszer stimulálása; antibakteriális vegyületek szintézise; toxikus anyagok megkötése/bontása; növekedésre, súlygyarapodásra gyakorolt hatás; antioxidáns hatás; a tápanyagok emésztése; táplálkozási szempontból fontos komponensek előállítás. Mivel nem mindegyik LAB-törzs rendelkezik minden fentebb felsorolt kedvező tulajdonsággal, ezért napjainkban is intenzíven folyik a legkedvezőbb tulajdonságokkal rendelkező LAB-törzsek izolálása és jellemzése mind laboratóriumi körülmények között (pH és egyes savtűrés, in vitro emésztési modell kísérletek, antibakteriális hatás vizsgálata, genomikai elemzés), mind állatkísérletekben való teszteléssel, melynek akár a végső célja a humán felhasználás. Különös figyelmet szentelnek a toxikus anyagok eliminálására. Az élelmiszerek, takarmányok mikotoxin-szennyezettsége számos megbetegedést okoz embereknél és állatoknál, mivel a mikotoxinok nemcsak mérgezőek, hanem potenciálisan rákkeltők, sőt egyes esetekben szaporodásbiológiai hatásuk is ismert. A mikotoxinok kötésében/bontásában is kulcsszerepet játszhatnak egyes LAB-törzsek, melyek képesek számos mikotoxin kötésére vagy bontására.

Kulcsszavak: tejsavbaktérium, *Lactobacillus*, probiotikum, mikotoxin, LAB-törzs

1. A probiotikumok fogalma, általános élettani hatása

A probiotikumok felfedezése Mecsnyikov orosz kutató azon felfedezésével kezdődött, hogy észrevette, hogy bizonyos tejtermékek, mint a kefir, joghurt, aludttej, jótékony hatással vannak a szervezetre. A későbbi kutatások azt igazolták, hogy ezek az előnyös hatások nagyrészt bizonyos baktériumcsoportokhoz, a tejsavbaktériumokhoz köthetők. A tejsavbaktériumok olyan Gram-pozitív, nem spóráképző baktériumok, ahol a „tejsavbaktérium” (lactic acid bacteria, LAB) kifejezés alapvetően ezen baktériumoknak azt a metabolikus képességeit tükrözi, hogy képesek szénhidrátok erjesztésével tejsavat termelni. 1857-ben Pasteur először figyelte meg és számolt be a

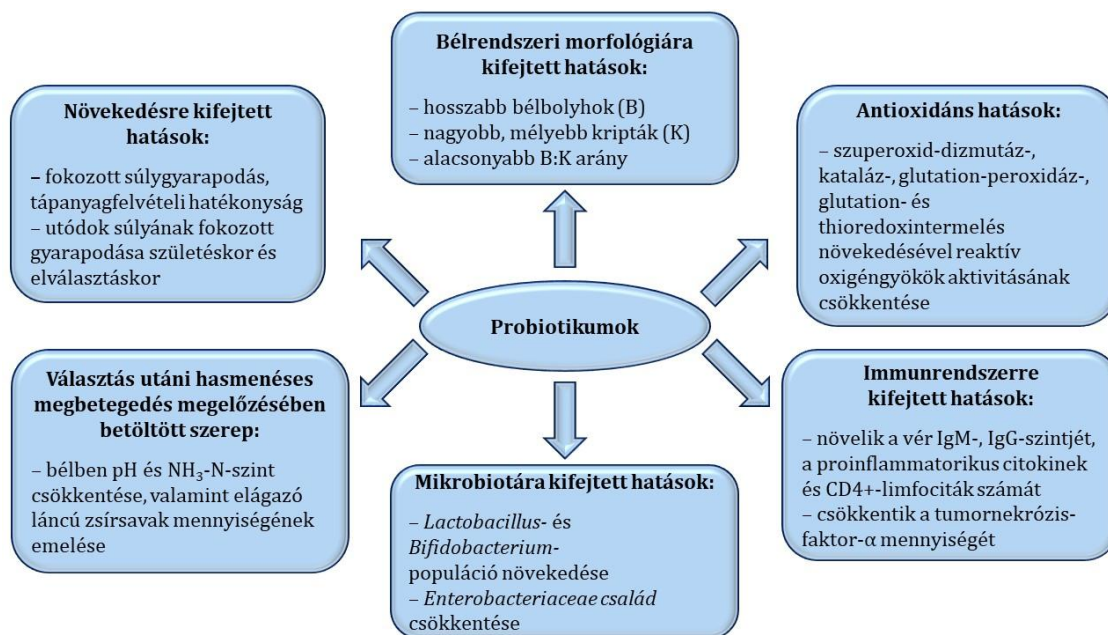
tejsavas erjedés jelenségéről, és egy tejsavas erjedést végző tiszta LAB-kultúrát tenyésztett ki, amelyet később *Lactococcus lactis*-ként határoztak meg. Ezzel megkezdődött a tejsavas erjedés tudományos kutatása (PASTEUR, 1995; LI ÉS MTSAL, 2024).

A LAB-törzsek a szervezet minden testüregében előfordulhatnak, de mennyiségük a bélrendszerben a legjelentősebb. Az itt található komplex ökoszisztémában a mikrobák által alkotott mikroorganizmus-közösség (mikrobiota) minőségi és mennyiségi értelemben vett egyensúlya az adott lény (gazdaszervezet) egészséges létének alapja. Ennek az egyensúlynak a megbomlása úgynevezett diszbiózishoz vezet, mely a szervezet általános egészségi állapotának romlását idézheti elő. Ebben a gazdag ökoszisztémában az élővilágnak mind a három nagy doménjéből találunk képviselőket (archeák, baktériumok, eukarióták). A gazdaszervezettel alkotott szimbiózisuk működési mechanizmusának megértésében az intenzív kutatások ellenére, még csak a kezdeteknél járunk, a mikroorganizmusoknak az élőlények fejlődésében, egészségében és betegségeiben játszott szerepeiről egyre több információ lát napvilágot.

A jelenleg elfogadott definíciót – amely megfogalmazza, hogy mit tekinthetünk probiotikumnak – 2001-ben a FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) határozta meg, mely szerint a probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, melyeket, ha megfelelő mennyiségben az adott élőlény szervezetébe juttatunk, azok jótékony hatást fejtenek ki a gazdára (HOTEL ÉS CORDOBA, 2001). Ma már elfogadott tény, hogy az élőlények tápcsatornájában található mikroorganizmusok egy komplex ökoszisztéma komponensei, és ennek az ökoszisztémának az egyensúlya meglehetősen fontos a gazda egészségének megóvása szempontjából, ugyanis a megváltozott egyensúly betegségek kialakulásához vezethet. Ugyanígy ma már elfogadott tény, hogy egyes mikroorganizmusok segítségével azonban a megbomlott egyensúly visszaállítható, segítve ezzel a gyógyulást, illetve a megelőzésben is jelentős szerepük van. Az ilyen jótékony tulajdonsággal rendelkező mikroorganizmusokat hívjuk probiotikumoknak.

A probiotikumok pozitív hatásai törzsspecifikusak, azaz ugyanannak a fajnak az egyik törzse lehet probiotikus, míg a másik nem (SERVIN, 2004), ezért a probiotikus tulajdonságok meglétének bizonyítása megkerülhetetlenül fontos az elismertetéshez és alkalmazáshoz. A tejsavbaktériumok (LAB) Gram-pozitív organizmusok, amelyek közül néhányat az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) és az Egyesült Nemzetek Élelmezési és Mezőgazdasági Szervezete (FAO) „Általánosan biztonságosnak elismert (GRAS)” kategóriába sorolt, ezáltal probiotikumként és biotartósítószerként is használhatóak élelmiszerekben (DALIÉ ÉS MTSAL, 2010; SALMINEN ÉS MTSAL, 1998).

A probiotikumok jótékony hatásaik kifejezésére számos különböző hatásmechanizmussal rendelkeznek, melyek közül sokat még nem is ismerünk teljesen. Számos hatásmechanizmusukra azonban már fény derült. A magasabb rendű állatok, valamint az ember esetében a mikrobiota és a probiotikus baktériumok jelentős szerepet játszanak a test energiaháztartásának egyensúlyában, a pH-szabályozásában, részt vesznek a tápanyagok emésztésében (élelmi rostok fermentációjában, epesavak átalakításában) valamint táplálkozási szempontból fontos komponensek előállításában (vitaminok és aminosavak bioszintézisében), szabályzó képességgel bíró anyagcsere-termékek szintézisében (pl. rövid láncú zsírsavak termelése) (1. ábra).

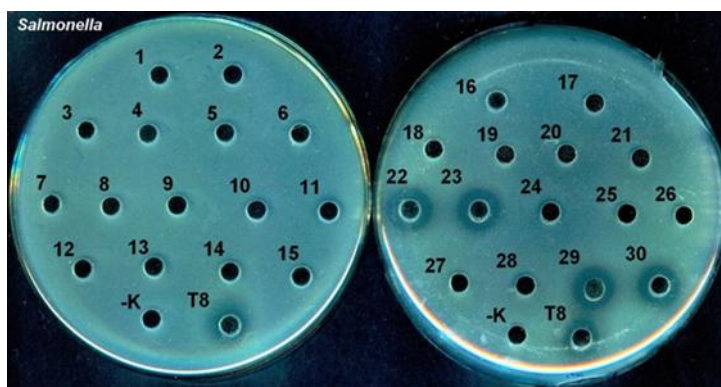


1. ábra. Probiotikumok szervezetre gyakorolt hatásai

(Forrás: DOWARAH ÉS MTSAL. [2017] alapján saját szerkesztés)

A mikrobiota fontos szerepet tölt be a szervezet védekezési rendszerében is, a patogén mikroorganizmusok elleni védekezés egyrészt a tápanyagokért folytatott versengésben, másrészt antimikrobiális anyagok kiválasztásában, továbbá a kórokozók bélfalon való megtapadásának kompetitív gátlása révén valósul meg. A probiotikumok hatékonyan képesek versengeni a bélhámsejtek receptoraiért a potenciális patogén mikroorganizmusokkal szemben, képesek kötődni a gazdaszervezet sejtjeihez, ezáltal 'kizárva' a kórokozókat, valamint képesek életben maradni az emésztőrendszerben és kolonizálni azt (MICHAİL ÉS ABERNATHY, 2002; SERVIN, 2004). Képesek ártalmatlanítani patogén baktériumok által termelt toxinokat (CAREY ÉS MTSAL, 2008), anyagcsere-folyamataik révén csökkenthetik a környezetük pH-értékét, illetve antimikrobiális anyagokat termelhetnek, ezzel visszaszorítva, vagy akár teljesen eliminálva számos potenciális kórokozót (ALAKOMI ÉS MTSAL, 2000; RUSZCZYŃSKI ÉS MTSAL, 2008; ELMER, 2001). Képesek stimulálni az immunrendszert a kórokozókkal szembeni hatékonyabb védekezést segítve (OHASHI ÉS USHIDA 2009; BYAKIKA ÉS MTSAL, 2019). A bélfalra gyakorolt hatás is kulcsfontosságú, befolyásolják mucosus rétegének szerkezetét, elősegítik a bélbolyhok fejlődését, szabályozzák a bélfal átjárhatóságát.

Az állattenyésztésben korábban hozamfokozóként alkalmazott antibiotikumok és különböző fémek sóinak további, ilyen célú felhasználása betiltásra került a világ számos országában, így hazánkban is. A tenyésztés hatékonyságának fokozását, a haszonállatok egészségének megőrzését célzó alternatívák közül a probiotikus mikroorganizmusok felhasználása megoldást kínálhat, mivel ezek antibakteriális anyagok termelésére képesek (2. ábra). Ezeket a várakozásokat számos tanulmány is alátámasztotta (YANG ÉS MTSAL, 2015; VALERIANO ÉS MTSAL, 2017). Példaként lehet felhozni, hogy probiotikus készítmény hatására visszaszorultak a kórokozók, valamint előnyös tulajdonságokkal rendelkező fajok, például *Lactobacillus*ok hatékonyabb kolonizációját figyelték meg az újszülött malacok emésztőrendszerében (BAKER ÉS MTSAL, 2013; COLLADO ÉS MTSAL, 2007).



-K: negatív kontroll, T8: pozitív kontroll, 1–30: MATE GBI-törzsgyűjtemény izolátumai
2. ábra. Antimikrobiális hatás vizsgálat *Salmonella*-tesztelő törzsekkel.
 A 22,23, 29 és 30 izolátum körül látható
 feltisztulási zóna jelzi az adott izolátum antimikrobiális hatásosságát

(Forrás: saját szerkesztés)

Összességében tehát elmondható, hogy a bélmikrobiota kulcsszerepet játszik a gazdaszervezet fiziológiai, fejlődési, táplálkozási és immunológiai folyamataiban, és befolyásolja a gazda egészségét és teljesítményét. A mikrobiota táplálkozási és védő funkciókat nyújt az állatoknak a gazdaszervezet immunitásának serkentésével és a kórokozók általi kolonizáció megakadályozásával. A probiotikus tulajdonsággal rendelkező mikroorganizmusok önmagukban és kombinációban egyaránt hatékonyak lehetnek a fertőzések, különösen a bakteriális megbetegedések megelőzésében és leküzdésében (pl. SINGH ÉS MTSAL, 2025).

2. A probiotikus törzsek előfordulása és izolálása, a probiotikus baktériumok genomja és a probiotikus tulajdonságokkal összefüggő gének

A baktériumok a környezetben szinte mindenhol fellelhetőek (3. ábra), és ehhez hasonlóan széles körű a probiotikus tulajdonságú mikroorganizmusok előfordulása is, melyek megtalálhatóak a növényeken, a talajban, vizekben, egyes élelmiszerekben és takarmányokban, valamint az állatok bélrendszerében és egyéb testüregeiben is. Változatos környezethez képesek alkalmazkodni és életműködésük révén jótékony hatást gyakorolnak a gazdaszervezetre.

A fermentált élelmiszereket, mint például joghurtot, kefirt, több baktérium szimbiózisával állítják elő. Ezekben a termékekben elsősorban *Lactobacillus*-, *Streptococcus*-, *Lactococcus*-, *Leuconostoc*-, *Bifidobacterium*-kultúrák és élesztőgombák találhatók (BOURRIE ÉS MTSAL, 2016; SOEMARIE ÉS MTSAL, 2021; VINDEROLA ÉS MTSAL, 2023). A fermentált takarmányok legnagyobb arányban tejsavtermelő baktériumokat tartalmaznak, de ezenkívül *Pediococcus*, *Clostridium* és élesztőgombák is találhatók bennük (PŁACHETA ÉS MTSAL, 2022).

Az emlősök béltraktusában körülbelül 500-1000 féle baktériumtörzs van (KIM ÉS ISAACSON, 2015). A bél mikrobiotája az adott fajra jellemző és nem statikus összetételű, hanem az életkor, a táplálkozás/takarmányozás, környezet, betegség hatására változó (HAN ÉS MTSAL, 2021). A gasztrointesztinális traktus szakaszonként funkcionálisan és anatómiailag is eltérő, emiatt változatos baktériumközösség alkotja a különböző részeit. Emlősökben jellemzően a kommenzális mikroflórát *Firmicutes* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroidetes* spp., *Streptococcus* spp., koliformok, vírusok, gombák alkotják (KIM ÉS ISAACSON, 2015).

A nyál szelektív antimikrobiális hatása miatt a szájban nem található nagyszámú mikroba. A *Lactobacillus* törzsek a teljes mikrobiom 1%-át teszik ki a nyálban és a nyálkahártyán. A tejjel való

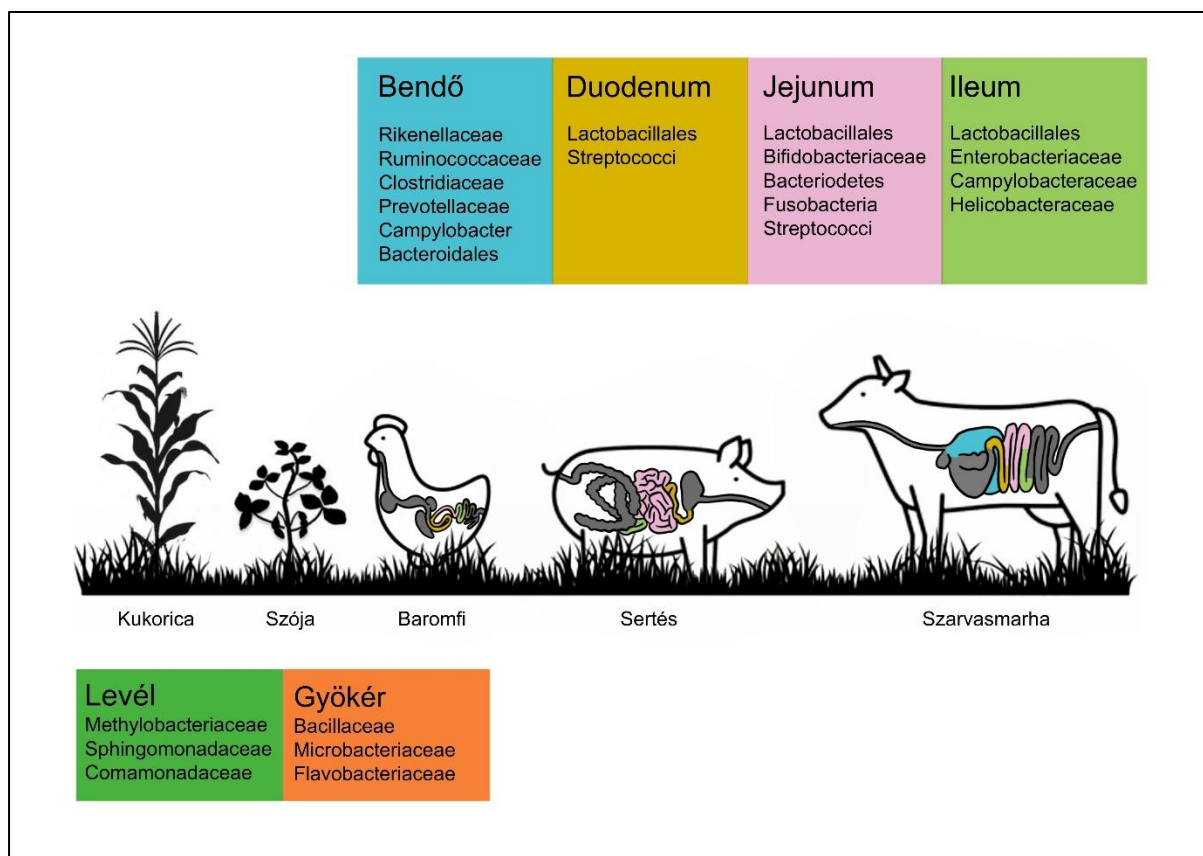
táplálás során a *Bifidobacterium*ok is megtalálhatóak itt (INCHINGOLO ÉS MTSAL, 2023; HAN ÉS MTSAL, 2021).

A gyomorban az alacsony pH-t és az emésztőenzimeket csak kevés mikroba képes tolerálni. Az itt élő domináns törzsek főként a *Streptococcus* és *Prevotella* nemzetség tagjai, melyek összesen 50%-os arányt képviselnek. A *Lactobacillus gasseri* és *L. johnsonii* képes az alacsony pH-t elviselni, és kis számban megtelepedni a gyomorban (KOGA, 2022).

A gyomorban zajló emésztési folyamat túlélése után a probiotikus baktériumok a vékony-, és a vastagbélben kolonizálódnak. Az ileumban általában az egyszerű cukrok hasznosítására képes mikrobapopuláció van jelen, mint például *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Clostridium* spp., *Lactobacillus* spp.. A vastagbélben élő fajok többségét a *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae* és *Rikenellaceae* törzsek tagjai alkotják, melyek az ileumból származó, emésztetlen komplex szénhidrátokat hasznosítják (SUN ÉS JIA, 2018; ÁLVAREZ-MERCADO ÉS PLAZA-DIAZ, 2022).

A mikrobapopuláció sűrűsége és diverzitása a duodenumtól (10^3 CFU/ml) az ileumon (akár 10^8 CFU/ml) át a vastagbélig növekszik (10^{11} CFU/ml) (WALTER, 2008). A *Lactobacillus*ok gyakoriak a sertések emésztőrendszerének proximális és disztális régióiban, és nem sokkal a születés után kolonizálódnak. Az ileumban, illetve a bél disztális szakaszában a teljes baktériumszám körülbelül 4%-át teszik ki (XU ÉS MTSAL, 2024). A proximális bél legdominánsabb tagja az *L. reuteri* (WALTER, 2008; OH ÉS MTSAL, 2010, VALERIANO ÉS MTSAL, 2016).

A vakbélben *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* probiotikus törzsek élnek. Faecesmintákban is megtalálhatóak a különböző tejsavtermelő baktériumok.



3. ábra. A haszonnövények és az állatok béltraktusának általános bakteriális összetétele

(Forrás: IKEDA-OHTSUBO ÉS MTSAL. [2018]; GARDINER ÉS MTSAL. [2020]; TARDIOLO ÉS MTSAL. [2025] alapján saját szerkesztés)

Mivel a probiotikus törzsek előfordulása változatos, ezért számos forrásból lehet izolálni azokat. Az igényelt környezeti feltételek eltérő volta miatt tenyésztésükhöz többféle táptalajra és eltérő tenyésztési körülményekre (pl. inkubátorban töltött idő, hőmérséklet) lehet szükség. Az állatok (pl. sertés) bélrendszeréből származó béltartalom (*chymus*) -mintákat feldolgozásig 50%-os glicerint tartalmazó Eppendorf-csövekben tároljuk a mélyhűtőben ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$). Feldolgozás során az Eppendorf-csövekben levő minták részleteit tízes hígítási sorozatnak megfelelően, peptonos sóoldatban hígítjuk, majd táptalajra oltjuk több ismételtségekben. Általánosan a tejsavtermelő baktériumok kimutatására De Man-, Rogosa- és Sharpe-táptalajt (MRS), MRSCC-táptalajt (MRS kiegészítve maltózzal, fruktózzal, ciszteinnel és esetleg szacharózzal) használunk. A táptalajra oltást követően az egyes minták részleteit aerob és anaerob körülmények között egyaránt inkubáljuk (48 óra , $37\text{ }^{\circ}\text{C}$). Az inkubálási idő lejártá után a kinőtt telepek értékelhetőek és tisztíthatóak. A tisztítás után a pontos fajmeghatározás 16S rRNS-szekvenálással vagy MALDI-TOF-eljárással történik. Az állattenyésztésben általánosan alkalmazott probiotikus törzsek a *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Enterococcus* és a *Weissella* nemzetségekbe tartoznak, de ezeken kívül egyes, a *Bacillus* nemzetségbe tartozó törzseket és *Saccharomyces* élesztőgombákat is szoktak alkalmazni probiotikus tulajdonságaik miatt (PEREIRA ÉS MTSAL, 2022).

A probiotikumok jótékony hatásának kimutatására számos molekuláris és mikrobiológiai vizsgálat alkalmas. Az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) ajánlása alapján bizonyos vizsgálatokat azonban mindenképp el kell végezni olyan újonnan izolált mikroorganizmusokon, melyek potenciálisan probiotikus takarmánykiegészítőkké válhatnak. Szükséges az izolátumok fajszerű azonosítása a teljes genom szekvenciaanalízisével (WGS). A szekvenciák vizsgálatával nem csak pontos fajmeghatározást végezhetünk, hanem információkat kaphatunk arról is, hogy milyen potenciálisan probiotikus tulajdonságokat kódoló génekkel rendelkezik az adott törzs. Azonban vannak olyan gének is, melyek meglete kifejezetten hátrányos és kizárhatja a törzset a probiotikum-fejlesztésből. Szükséges vizsgálni, hogy vannak-e esetleg virulenciafaktorai vagy szerzett antibiotikumrezisztencia-génjei, melyek esetleges meglete esetén bármilyen jótékony hatásai is vannak, biztosan nem lehet belőle probiotikum. Az izolátumok antibiotikumokkal szembeni érzékenységét fenotípusos vizsgálatokkal is ellenőrizni kell. Emellett szükséges vizsgálni, hogy az adott törzs rendelkezik-e antibakteriális hatással olyan potenciális patogén mikroorganizmusokkal szemben, mint például az *Escherichia coli*, vagy a *Staphylococcus aureus* és amennyiben rendelkezik, meg kell határozni a hatásért felelős anyagcseretermékeket (RYCHEN ÉS MTSAL, 2018).

A kereskedelmi forgalomban kapható és tudományosan vizsgált probiotikumok jelentős hányada a tejsavbaktériumok (LAB) közé tartozik. A LAB korai taxonómiai vizsgálatai főként a fenotípusos jellemzőkre támaszkodtak, mint például a szénhidrát-anyagcsere jellemzőire és a különböző táptalajokban, tenyésztési hőmérsékleten való növekedésre. A fenotípusos jellemzőkön alapuló osztályozást azonban könnyen befolyásolhatják a tenyésztési körülmények, és néhány nagyon hasonló baktériumfajt ezzel a módszerrel már nem lehet jól megkülönböztetni egymástól. Az új generációs genomszekvenálási technológiák és a bioinformatika gyors fejlődése azonban nagymértékben megkönnyítette e baktériumok átfogó genomikai jellemzését, valamint ezáltal a LAB-baktériumok rendszertanának további tisztázását (CLAEISSON ÉS MTSAL, 2007, LIU ÉS MTSAL, 2005, LI ÉS MTSAL, 2024)

A LAB-baktériumok számos fajt foglalnak magukba a *Lactobacillales* rendből (PFEILER ÉS KLAENAMMER, 2007), amelyek genomjának jellemzően alacsony a GC-tartalma, és a genomméretük körülbelül $1,8\text{ Mb}$ (*Oenococcus oeni*) és $3,3\text{ Mb}$ (*L. plantarum*) között változik. Sok tejsavbaktérium genomja csökkent bioszintetikus kapacitással rendelkezik. Ez genomdegradációs események következménye, és tükrözi a tápanyagokban gazdag környezetekhez, például a tejhez és/vagy a

gyomor-bél traktushoz való alkalmazkodásukat annak érdekében, hogy csak a rájuk jellemző élőhelyeken történő túléléséhez szükséges kulcsfontosságú géneket tartsák fenn (GUMUSTOP ÉS ORTAKCI, 2022). A genom redukciója általános tendencia volt a LAB evolúciója során. A *Lactobacillales* rendnek a *Bacilli* osztályon belüli elkülönülését 600–1200 gén elvesztése jellemezte, beleértve számos bioszintetikus enzimet kódoló gént. További funkcióvesztések közé tartoztak a sporulációval kapcsolatos gének, amelyek jellemzően sürgősségtelenek tápanyagban gazdag környezetben (MAKAROVA ÉS KOONIN, 2007). A génvesztések másik jelentős példája a *Streptococcus thermophilus* esetében történt, amely a kórokozó *Streptococcus* fajokból a virulenciához (azaz a patogenitáshoz) kapcsolódó gének elvesztése révén alakult ki (BOLOTIN ÉS MTSAL, 2004).

Ezzel összefüggésben a LAB-baktériumok által hordozott új gének is a tápanyagban gazdag életmód felé való elmozdulást tükrözik a specifikus niche-adaptációk eredményeképpen, és a *Lactobacillales* elkülönülését követően a szénhidrátok felvételében és anyagcseréjében résztvevő egyes gének duplikációja is bekövetkezett (MAKAROVA ÉS KOONIN, 2007). A gyomor-bél traktushoz való alkalmazkodás magában foglalta a stressztűréshez, valamint a bélhámsejtekhez történő tapadáshoz szükséges tulajdonságokat is (GRANGETTE ÉS MTSAL, 2005). Az *L. brevis* alkalmazkodása a különböző környezeti viszonyokhoz például alapvetően különféle plazmidok felvétele által biztosított genetikai tulajdonságokon alapul, nem pedig kromoszomális változásokon (FRAUNHOFER ÉS MTSAL, 2019).

Az egyes LAB-baktériumtörzsekhez kapcsolódó és egészségügyi előnyökkel járó (azaz probiotikus) tulajdonságok vizsgálatai évtizedek óta folynak (BAJAGAI ÉS MTSAL, 2016), és ezek a jellemzők, valamint az ezek kódolásáért felelős gének lényegében négy fő kategóriába sorolhatóak be (SALVETTI ÉS O'TOOLE, 2017):

(1) *In vivo* túlélési mechanizmusok a bélrendszerben: az életképes probiotikus baktériumok elérnek a bélben kifejtett hatásmechanizmusuk helyét (például savtűrés, epesavtűrés által).

(2) *In vivo* kolonizációs mechanizmusok a bélrendszerben: a probiotikus baktériumok megfelelő számának és a gazdasejtekkel való közvetlen kapcsolatának fenntartása (például biofilmképzés vagy adhézió által).

(3) A gazdaszervezetre gyakorolt közvetlen hatások: megváltozott gazdasejt- vagy szervfunkciók (például megváltozott immunsejtfunkciók, gyulladáscsökkentés, megváltozott citokintermelés révén).

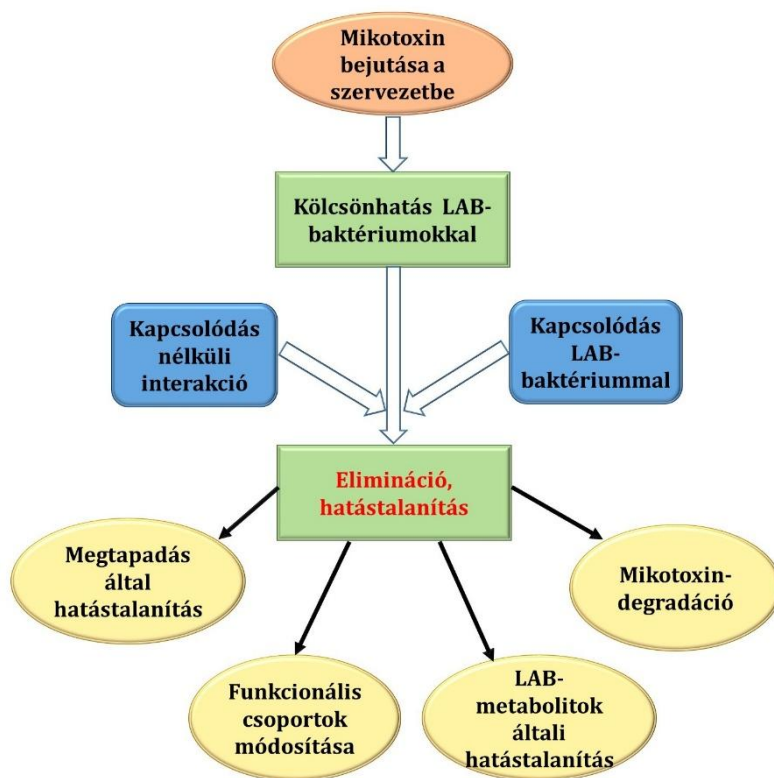
(4) A gazdaszervezet bélflórájára, és azon belül a kórokozókra gyakorolt hatások: a normális bélflóra helyreállítása, a kórokozók gátlása vagy kiszorítása (SALVETTI ÉS O'TOOLE, 2017).

Ezek közül csak a gazdaszervezetre gyakorolt jótékony hatások a szoros értelemben vett igazi „probiotikus” tulajdonságok és „probiotikus” gének, de mivel a jótékony hatások kiváltásának feltétele a probiotikus baktériumok túlélési képessége a béltraktusban, a probiotikus baktériumtörzsek fejlesztésére és a probiotikus tulajdonságok azonosítására irányuló kutatások hagyományosan magukban foglalják a túlélés és a bélrendszeri megtelepedés (a kolonizáció) elemzését, valamint a gazdaszervezet bélrendszerében rendelkezésre álló tápanyagokhoz történő adaptáció vizsgálatait is (HEMARAJATA ÉS VERSALOVIC, 2013; HILL ÉS MTSAL, 2014; KERESZTÉNY ÉS MTSAL, 2024; LEBEER ÉS MTSAL, 2008; SALVETTI ÉS O'TOOLE, 2017).

3. Probiotikus LAB-törzsek mikotoxin-elimináló hatása

Az utóbbi években hazánkban is egyre intenzívebb és hosszabb aszályos időszakok alakulnak ki, ez a tendencia pedig kedvez olyan növénypatogén gombafajok elterjedésének, melyek mikotoxinokat termelnek, így fokozódik az esélye ezen toxinok takarmányokban, élelmiszerláncban történő megjelenésének (NÉBIH, 2022). Ez pedig mind humán, mind állategészségügyi szempontból komoly fenyegetést jelent. Az élelmiszerek, takarmányok mikotoxin-szennyezettsége számos

megbetegedést okoz embereknél és állatoknál, mivel a mikotoxinok nemcsak mérgező hatásúak, hanem potenciálisan rákkeltő és teratogén hatásúak, sőt egyes esetekben szaporodásbiológiai hatásuk is ismert. A mikotoxinok biológiailag aktív vegyületekként képesek kötődni különböző anyagokhoz, így a szervezet bélfalához, az élelmiszerekhez és a takarmány összetevőihöz, sőt egyes baktériumokhoz (például: KABAK ÉS OZBEY 2012; KABAK ÉS MTSAL, 2009; ALASSANE-KPEMBI ÉS MTSAL, 2019) (4. ábra). A takarmány-alapanyagként felhasznált gabonafélék legtöbbje érzékeny a mikotoxinogén gombák általi szennyeződésre. A mikotoxin-kitettség tehát az állattenyésztők számára világszerte a legfontosabb prioritások közé tartozik. Ebből a szempontból a legfontosabb mikotoxinok a fumonizinek, különösen a fumonizin B1 (FB1), az aflatoxin (AFB), a dezoxinivalenol (DON) és a zearalenon (ZEA). A bélrendszer a szervezetbe bekerülő szennyező anyagok bejutásának első gátja, és következésképpen a táplálékban levő mikotoxinok első célpontja. A mikotoxinok élelmiszer- és takarmányszennyező anyagokként érintkeznek a bélnyálkahártyával, felszívódást követően a szervezet többi részébe jutva fejtik ki további káros hatásukat (PINTON ÉS OSWALD 2014; AKBARI ÉS MTSAL, 2017).



4. ábra. A *Lactobacillus*-csoport (LAB) általános szerepe a mikotoxinok hatástalanításában

(Forrás: PUNIA BANGAR ÉS MTSAL. [2022] alapján saját szerkesztés)

Bizonyos tejsavbaktériumok (LAB-törzsek, *Bacillus*, *Enterococcus* fajok) hatékonyan képesek eliminálni a mikotoxinokat (1. táblázat). Az eliminálásuk számos úton következhet be, amely két fő csoportba sorolható: egyrészt képesek bontani a mikotoxinokat, másrészt sejtlejük felületén képesek azokat megkötni és így hatástalanítani.

1. táblázat. Egyes LAB-törzsek mikotoxin-detoxifikáló képessége élelmiszerekben

LAB	Mikotoxin	Detoxifikálás %	Hivatkozás
<i>L. plantarum</i> és <i>L. fermentum</i>	AFB1	60	SHETTY ÉS JESPERSEN (2006)
<i>L. fermentum</i> , <i>L. casei</i> és <i>L. plantarum</i>	AFB1	25–61	FAZELI ÉS MTSAI. (2009)
<i>Enterococcus faecium</i> M74 és EF031	AFB1	19,3–37,5	TOPCU ÉS MTSAI. (2010)
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i> , és <i>L. plantarum</i>	AFB1	29,9	OLUWAFEMI ÉS MTSAL. (2010)
LAB-flóra (amahewu)	AFB1, FB1, ZEA	84–93	CHELULE ÉS MTSAI. (2010)
LAB és <i>S. cerevisiae</i>	AF	15	BIERNASIAK ÉS MTSAL. (2006)
<i>L. sakei</i> , <i>P. acidilactici</i> és <i>Pediococcus pentosaceus</i>	OTA	20	
	ZEA, DON, T-2	23	JUODEIKIENE ÉS MTSAL. (2018)
	HT-2	34–73	
<i>L. acidophilus</i>	AFB1	80	MARREZ ÉS MTSAI. (2018)
<i>Lactocaseibacillus</i> és <i>Bifidobacterium</i>	OTA	30–99	LUZ ÉS MTSAL. (2017)
<i>L. plantarum</i> UM55 CFS	AFB1, B2, G1, G2	16–97	GUIMARÃES ÉS MTSAL. (2018A)
<i>L. plantarum</i> UM55 és <i>L. buchneri</i> UTAD104	OTA	60	GUIMARÃES ÉS MTSAL. (2018B)
<i>Bifidobacterium bifidum</i> PTCC 1644 és <i>L. fer-</i> <i>mentum</i> PTCC 1744	AFB1, B2, G1, G2	88,8–99,8	GHAZVINI ÉS MTSAI. (2016)

(Forrás: NASROLLAHZADEH ÉS MTSAL. [2022] alapján)

Egyes LAB-törzsek nagymértékben hozzájárulnak a mikroszkópikus gombák mikotoxin-bioszintézisének csökkentéséhez. Például a *L. plantarum* UM55 és az *L. buchneri* UTAD104 sejtmentes felülúszója 60%-kal csökkentette a *Penicillium nordicum* OTA termelését. Továbbá azt is kimutatták, hogy az *L. plantarum* UM55 sejtmentes felülúszója 91%-kal gátolta az *Aspergillus flavus* AF termelését. A LAB antiaflatoxikus tulajdonságait a törzs tejsav, fenil-tejsav (PLA), hidroxifenil-tejsav (OH-PLA) és indol-tejsav (ILA) -termelésére való képességének tulajdonították (GUIMARÃES ÉS MTSAL., 2018a; 2018b).

Továbbá megerősítést nyert, hogy a LAB sejtmentes felülúszója hatásos lehet a mikotoxin-bioszintézis csökkenésében. SHEHATA ÉS MTSAL. (2019) szerint a *Lactobacillus* sp. RM1 sejtmentes felülúszója 10 és 15 mg/ml koncentrációban leállította az AF-termelést az *Aspergillus parasiticus* ITEM 11 és az *A. flavus* ITEM 698 törzsekben. Hasonlóképpen, az *A. carbonarius* ITEM 5010 OTA termelése körülbelül ötödére csökkent 10 mg/ml koncentrációjú felülúszónál, és 15 mg/ml koncentrációnál leállt (SHEHATA ÉS MTSAL., 2019).

A LAB által okozott mikotoxin-degradáció feltételezhető hátterével kapcsolatban több javaslat is született. Egyrészt a mikotoxin-termelés csökkenésének hátterében állhat az, hogy a LAB természetes lízise során olyan molekulák is felszabadulhatnak, amelyek gátolják a toxintermelő

gombák növekedését (DALIÉ ÉS MTSAL, 2010). Másrészt azt is felvetették, hogy a LAB által kiválasztott bioaktív vegyületek, mint például a zsírsavak, a szerves savak, a reuterin, a PLA, a peptidek és a ciklikus peptidek kölcsönhatásba lépnek a mikotoxinokkal; következésképpen csökkenthetik mennyiségüket az élelmiszerekben (MUHIALDIN ÉS MTSAL, 2020).

Összehasonlítva a LAB-ból termelődő fő savak AFB1 lebontásában való képességét azt találták, hogy az AFB1 lebontásában a tejsav volt a leghatékonyabb (AIKO ÉS MTSAL, 2016). Egy másik publikációban a *P. pentosaceus* sejtmentes felülszójában lévő ciklikus dipeptid bizonyult az AF-termelés csökkentő hatásáért felelős fő anyagnak az *A. niger* esetében (EBRAHIMI ÉS MTSAL, 2020).

Összefoglalva azt kell kijelenteni, hogy egyes LAB-törzsek különböző mechanizmusok révén képesek egyes mikotoxinok lebontására vagy termelődésük gátlására. Azonban erre nem mindegyik törzs képes, így mindig ellenőrizni szükséges az adott LAB-törzs bontóképességét.

Egy ígéretes és alternatív útja a mikotoxinok eliminálására, kötődésük a baktériumokhoz. Ezek közül is kiemelkednek a LAB-törzsek. Tanulmányok kimutatták, hogy a natív fermentált élelmiszer-termékekből izolált, probiotikus tulajdonságokkal és mikotoxinkötő képességgel rendelkező LAB-kultúrák óriási értéket képviselhetnek az élelmiszerekben található mikotoxinok mennyiségének csökkentésében (DROBNA ÉS MTSAL, 2017; SHETTY ÉS JESPERSEN, 2006).

Lactobacillus fermentum-, *L. casei*- és *L. plantarum*-izolátumok AFM1 esetén 70-80% kötési hatékonyságot is elértek. A kísérletek során ezen izolátumok élő és élettelen sejtszuszpenzióival végzett kísérletei is hasonló mikotoxin-elimináló képességet mutattak (CRUZ ÉS MTSAL, 2020). A mikotoxinok megkötésére az élő és az elpusztult LAB-sejtek egyaránt képesek lehetnek. Ez utóbbira egy újabb példa, hogy nem volt szignifikáns különbség az életképes, valamint a hővel és sával előlt *L. rhamnosus* baktériumok AFB1 kötőképessége között (HASKARD ÉS MTSAL, 2001).

L. pentosus és *L. plantarum* törzsek hatékonyan képesek semlegesíteni fumonizineket is: FB1 esetén majdnem 60%, FB2 esetén pedig majdnem 90%-os megkötést sikerült elérni *in vitro* (ZHAO ÉS MTSAL, 2016). Probiotikus *L. reuteri*-izolátum *in vitro* emésztési modellrendszerben ZEA-kontaminált kukoricaliszt biotetoxifikációja során bizonyult hatásosnak (LIU ÉS MTSAL, 2019). *L. plantarum* törzsek által termelt anyagcseretermékek képesek lehetnek csökkenteni a DON toxikus hatásait a bélrendszerben (MAIDANA ÉS MTSAL, 2017).

A LAB-törzsek sejtfa peptidoglikán hálózathoz áll, amelybe a sejtfa falban jelen lévő egyéb fő anyagok, például a teichonsav, a lipoteichonsav és az S-réteg ágyazódik be (DELCOUR ÉS MTSAL, 1999). A sejtfa kötőfunkcióját, önmagukban vagy együttműködve, ezek a fő komponensek irányítják (HASKARD ÉS MTSAL, 2001). A LAB általi mikotoxin-méregtelenítés főként a mikotoxinok LAB-sejtfa peptidoglikán szerkezetéhez való kapcsolódásán alapul. Az AF *L. rhamnosus* sejtfa felületéhez való kötődésének mechanizmusát enzimkezelésekkel vizsgálva kimutatták, hogy az AF a sejtfa szénhidrát- és fehérjetartalmú komponenseihez kötődik. A LAB mikotoxin-kötéséről kimutatták, hogy a reakció kinetikája gyors, és a kötés mértéke függ a baktériumok denzitásától (KABAK ÉS OZBEY, 2012; LIU ÉS MTSAL, 2022).

Az *L. rhamnosus* LGG és LC 705, hatékonyan kötődik néhány gyakori *Fusarium* toxinhoz, mint például a DON, nivalenol, 3-acetil-dezoxinivalenol, diacetoxiszkirpenol, fuzarenon, T-2 toxin és HT-2 toxin (EL-NEZAMI ÉS MTSAL, 2002). A LAB-törzsek mikotoxinkötő tulajdonságai azonban erősen törzsspecifikusak, és nem mindegyik törzs képes minden mikotoxin megkötésére, sőt vannak olyan LAB-törzsek, melyek egyáltalán nem kötnek toxint.

Számos tényező befolyásolhatja a LAB-törzsek mikotoxin-elimináló hatását, így például a hőmérséklet, a pH, a sejtsűrűség, különböző ionok, vegyületek jelenléte, toxinkoncentráció, valamint a baktérium fiziológiai állapota.

A környezet hőmérséklete befolyásolhatja a mikotoxinszint bakteriális csökkentésének mértékét. Általánosságban a hőmérséklet egy adott szintig történő emelése növeli a *L. rhamnosus*

AFM1-kötő képességét (BOVO ÉS MTSAL, 2013). Azonban a *Lactobacillus* esetében, sok esetben van egy határ, amit átlépve a kötőképeség nem nő, hanem akár csökkenhet is (SHEHATA ÉS MTSAL, 2019).

Az inkubációs idő is számottevő befolyással bír a mikotoxinkötő képességre. Ötféle LAB-törzs AFB1-kötőképeségét vizsgálva azt tapasztalták, hogy a kötődési képesség mértéke minden törzs esetében egyenesen arányos volt az AFB1-gyel történő inkubáció hosszával, kivéve a *L. mucosae* D törzset, amely idővel csökkent kötést mutatott (DROBNA ÉS MTSAL, 2017). Az FB1 esetében maga a kötődés nagyon rövid idő alatt megy végbe és utána a rendszertelítetté válik.

Vizsgálva a pH szerepét a LAB mikotoxin-eliminációjában azt tapasztalták, hogy az *L. plantarum* UM55 *A. flavus* elleni gátlása függött a sejtmentes felülúszó pH-jától, és a sejtmentes felülúszó koncentrációjának növekedésével nőtt (GUIMARÃES ÉS MTSAL, 2018a).

4. *In vitro* emésztési modellek, a probiotikus baktériumok tesztelése

A mikotoxinok alapvetően a táplálékkal jutnak az ember és az állatok szervezetébe, így az emésztőrendszerben zajló folyamatok döntő jelentőségűek abban a tekintetben, hogy ezeknek a káros szekunder metabolitoknak milyen hányada jut a felszívódást követően a vérkeringéssel a többi szervbe, ahol káros hatásukat ki tudják fejteni. A mikotoxinok biológiai hozzáférhetősége (bioaccessibility) alatt azt a hányadot értjük, amely potenciálisan felszívódásra alkalmas állapotban van jelen. Ennek értéke a gyakorlatban eltér ezeknek a toxikus metabolitoknak a biológiai elérhetőségtől (bioavailability), amely a felszívódást követően a szisztémás keringésbe jutó részt jelenti; azon elméleti legrosszabb esetet leszámítva, mikor a felszívódásra alkalmas hányad teljes mértékben eljut a szövetekhez (GONZÁLEZ-ARIAS ÉS MTSAL, 2013; PANDEY ÉS MTSAL, 2025; VERSANTVOORT ÉS MTSAL, 2005). A biológiai hozzáférhetőség, ebben az aspektusban, gyakorlatilag az orális biológiai elérhetőség maximumát jelenti; és emiatt fontos információt szolgáltat a táplálékban található toxikus anyagok kockázatának értékelése szempontjából, mivel csupán az elfogyasztott toxin mennyiségének ismerete nem ad tájékoztatást arról, hogy annak milyen hányada szívódhat fel maximálisan, és fejtheti ki károsító hatását a szervezetben. Humán és állategészségügyi jelentősége miatt a mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségének meghatározása alaposan tanulmányozott terület (DE ANGELIS, 2014; PANDEY ÉS MTSAL, 2025; REBELLATO ÉS MTSAL, 2021).

A táplálékeredetű mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségét legpontosabban állatkísérletekkel lehet meghatározni, azonban az *in vivo* vizsgálatok költsége, időigénye és etikai vonatkozásai miatt napjainkra elterjedté váltak a biológiai hozzáférhetőség megközelítő meghatározására lehetőséget nyújtó, az emésztést *in vitro* körülmények között szimuláló módszerek (PANDEY ÉS MTSAL, 2025; REBELLATO ÉS MTSAL, 2021). Ezek az eljárások általában az emésztőrendszer kezdeti és középső szakaszán végbemenő folyamatokat modellezik – mivel a felszívódási folyamatok döntő többsége ezalatt végbemegy – és használatukkal lehetőség van a száj-, gyomor- és a vékonybél-fázisban lejátszódó enzimes bontási folyamatok tanulmányozására (5.a és 5.b. ábra). A statikus *in vitro* emésztési modellben a táplálék és az enzimek, valamint az elektrolitok aránya konstans, és egy adott emésztési fázisban az emésztvény (*chimus*) pH-ja is állandó értékre van beállítva. Ezzel szemben a dinamikus modellek magukba foglalnak az emésztési folyamatokra ható egyéb, jóval komplexebb tényezőket is, mint a gyomornedv kiválasztásának dinamikája, a gyomor fokozatos kiürülése, a vékonybélnedv kiválasztásának üteme, a kémhatás folyamatos változása a táplálék emésztőrendszeren való áthaladása során, valamint a bélrendszerben megtalálható mikrobiom jelenléte. A dinamikus modellek képesek az emésztési folyamat időbeli lefutását (kinetikáját) szimulálni, így pontosabb képet adnak; azonban viszonylag komplex rendszerek, melyek fenntartási és üzemeltetési költségei nagyobbak, mint a statikus modellek esetében, így

elérhetőségük sok esetben korlátozottabb a kutatók számára (ANTAL ÉS MTSAL, 2020; WANG ÉS MTSAL, 2023).

A statikus módszerek nem teszik lehetővé az egyes emésztési fázisokban végbemenő folyamatok részletes kinetikai vizsgálatát, azonban az úgynevezett COST INFOGEST együttműködésben résztvevők által standardizált statikus *in vitro* humán emésztési modell az *in vivo* vizsgálatokkal jó egyezést mutatott az egyes emésztési fázisok végpontjai tekintetében (BRODKORB ÉS MTSAL, 2019).



5.a. és 5.b. ábra.

5. a. Az *in vitro* emésztésszimuláció során a centrifugacsövekben lévő emésztvények átfordulás keverőállványon helyezkednek el, miközben hőmérsékletüket állandó szinten tartjuk az inkubátorban

5. b. Az emésztvények folyadékfázisának mikotoxin-tartalmát általában nagyteljesítményű folyadékkromatográf-tömegspektrométer (HPLC-MS) készülékkel határozzák meg

(Forrás: saját készítés)

Az évezred elejétől kezdődően (AVANTAGGIATO ÉS MTSAL, 2003; VERSANTVORT ÉS MTSAL, 2005) egyre több közleményben hívták fel a figyelmet arra, hogy az emésztési modellek használata segítséget nyújthat a toxikus anyagok, így a mikotoxinok kockázatértékelésében is. Napjainkra az emésztésszimulációs módszerek alkalmazása széles körben elterjedté vált, a hagyományosnak számító táplálóanyag-emészthetőségi vizsgálatokon kívül, a mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségének meghatározása területén is. *In vitro* emésztési eljárás segítségével határozták meg a mikotoxinok hozzáférhetőségét egyes termékekben, például az aflatoxinét földimogyoróban (VERSANTVORT ÉS MTSAL, 2005) és növényi tejekben (ROMERO-SÁNCHEZ ÉS MTSAL, 2024), az ochratoxinét hajdinában (VERSANTVORT ÉS MTSAL, 2005) valamint a patulinét almából készült termékekben (juice, nektár és püré) (RAIOLA ÉS MTSAL, 2012).

Az emésztésszimulációs modellek, az egyes késztermékeken (élelmiszereken és takarmányokon) kívül alkalmazhatóak a mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségét befolyásoló gyártási tényezők (például egyes adalékanyagok, adszorbensek használata vagy hőközléssel járó lépések) vizsgálatára is. Ilyen módon értékelték az aktív szén és a kolesztiramin ZEA (AVANTAGGIATO ÉS MTSAL, 2003) valamint AF és OTA (VERSANTVORT ÉS MTSAL, 2005) megkötőképességét, a *Pleurotus ostreatus* gombából készített por detoxifikáló hatását OTA és ZEA mikotoxinoknál (NOBRE ÉS MTSAL, 2022), valamint a szőlőtörköly lehetséges szerepét az OTA eliminálásában (MANGIAPELO ÉS MTSAL, 2024). Továbbá, *in vitro* emésztést alkalmaztak annak érdekében, hogy feltárják az extrudálásnak (MASSAROLO ÉS MTSAL, 2021) valamint egy hidrotermikus kezelésnek (főzés) (MASSAROLO ÉS MTSAL, 2020) az AF hozzáférhetőségére gyakorolt hatását kukoricaőrleményekben.

A fumonizin mikotoxinok esetében emésztésszimulációt alkalmaztak a kukoricakása-készítés (FB1-3; DU PLESSIS ÉS MTSAL., 2020), főzés (FB1; MASSAROLO ÉS MTSAL., 2020) és izotiocianátos kezelés (FB2; MANYES ÉS MTSAL., 2014) biológiai hozzáférhetőségre gyakorolt hatásának vizsgálata érdekében.

A táplálékban található mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségét – gyakorlati szempontból – úgy határozzák meg, hogy az élelmiszer vagy takarmány *in vitro* emésztését követően (vagy az egyes emésztési fázisok után) az emésztvényt (*chimus*) centrifugálással és szűréssel folyadék- és szilárd fázisra választják szét, majd meghatározzák a folyadékfázisban jelen lévő mikotoxinok mennyiségét. Az így megmért mikotoxinhányadot tekintik úgy, hogy felszívódásra alkalmas állapotban van jelen (KABAK ÉS MTSAL., 2009; VERSANTVOORT ÉS MTSAL., 2005).

GONZÁLEZ-ARIAS ÉS MTSAL. (2013) definícióján alapulva, és a fenti értelmezést is figyelembe véve, a biológiai hozzáférhetőség – gyakorlati, metodikai szempontból – az alábbi módon határozható meg:

$$\text{Mikotoxin biológiai hozzáférhetősége (\%)} = \frac{\text{az emésztvény folyadékfázisában jelen lévő mikotoxin mennyisége emésztést követően}}{\text{a mikotoxin mennyisége a táplálékban emésztés előtt}} * 100$$

Az *in vitro* emésztési modellek használhatók egy adott táplálékban a mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségének meghatározására, valamint arra is, hogy fizikai, kémiai vagy biológiai kezeléseket értékeljünk abból a szempontból, hogy ezek milyen mértékben képesek ezeknek a toxikus anyagoknak a biológiai hozzáférhetőségét csökkenteni.

A mikotoxinok eliminálásának biológiai módszerei közé tartoznak azok, amikor mikrobák kötik meg vagy bontják le enzimes úton ezeket a mérgező vegyületeket (lásd „Probiotikus LAB-törzsek mikotoxin-elimináló hatása” fejezet). A fumonizin B mikotoxinok (FB) tekintetében számos pufferoldatban vagy mikrobiológiai tápközegben végzett vizsgálat igazolta, hogy többféle tejsavbaktérium-törzs képes ezekből az oldatokból jelentős mértékű FB-t eliminálni (DAWLAL ÉS MTSAL., 2019; NIDERKORN ÉS MTSAL., 2006; 2009; ZHAO ÉS MTSAL., 2016). Az oldott állapotú FB mennyiségének csökkentése feltehetőleg nem annyira a mikrobiális enzimes bontáson, hanem inkább a FB-sejtfalkomponenseken való megkötődésén alapul (DAWLAL ÉS MTSAL., 2019; NIDERKORN ÉS MTSAL., 2009; PIZZOLITTO ÉS MTSAL., 2012; ZHAO ÉS MTSAL., 2016).

Viszonylag kevés azon közlemények száma, ahol a baktériumok FB-kötő képességét élelmiszer vagy takarmány jelenlétében vizsgálták meg. NIDERKORN ÉS MTSAL. (2007) kukoricaextraktumhoz fumonizint adtak, a vizsgált *L. plantarum* törzs a FB1 9%-át, míg a FB2 22%-át kötötte meg. Ezzel szemben pufferoldatokban és tápközegekben más szerzők sokkal jelentősebb kötést figyeltek meg *L. plantarum* törzsek esetében: 55-65% FB1 és 90-95% FB2 (DAWLAL ÉS MTSAL., 2019); 72-74% FB1 és 82-92% FB2 (NIDERKORN ÉS MTSAL., 2006); valamint 25-30% FB1 és 80-90% FB2 (ZHAO ÉS MTSAL., 2016). Fenti vizsgálatok alapján nagyon valószínűnek tűnik, hogy a táplálékmátrix jelenléte hatást gyakorol a bakteriális kötés mértékére.

Feltételezhető, hogy a LAB FB-kötése nem csak oldatokban, hanem az élőlények szervezetében is jelentkezik, ahol ezek a baktériumok a mikrobiom szerves részei, illetve az emésztőrendszerbe a táplálékkal (például probiotikumok fogyasztásával) is bekerülhetnek. Amennyiben a bélrendszerben a probiotikumokkal oda jutott vagy ott élő mikrobák megkötik vagy lebontják a mikotoxinokat, azok biológiai hozzáférhetősége ezáltal változást, kedvező esetben csökkenést mutathat. A mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségének megváltozása baktériumok jelenlétében (modell-szinten) meghatározható *in vitro* emésztési modellek alkalmazásával, olyan módon, hogy egy adott élelmiszerhez vagy takarmányhoz meghatározott csíraszámban hozzáadjuk a vizsgálni kívánt törzset vagy izolátumot, majd az emésztésszimulációs módszernek megfelelő protokoll

alapján mesterséges emésztést végzünk. A mikotoxin biológiai hozzáférhetőségét a vizsgált törzs jelenlétében, illetve hiányában is meghatározzuk. Az alkalmazott törzs biológiai hozzáférhetőségre gyakorolt hatását az alábbi módon tudjuk kiszámítani:

$$\Delta B (\%) = \frac{(T - LT)}{T} * 100$$

ahol,

$\Delta B (\%)$ = a vizsgált mikotoxin biológiai hozzáférhetőségének csökkenése (%) az adott törzs hatására;

T = a mikotoxin mennyisége az emésztvény folyadékfázisában a vizsgált törzsek hiányában;

LT = a mikotoxin mennyisége az emésztvény folyadékfázisában a vizsgált törzsek jelenlétében.

Jelenleg még nincsenek bőséges ismereteink arról, hogy a szimulált emésztés során, különféle élelmiszer-mátrixok jelenlétében, a baktériumok milyen mértékben képesek csökkenteni az egyes mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségét. A vizsgálatok főként az aflatoxinokra irányultak e tekintetben (KABAK ÉS MTSAL, 2009; KABAK ÉS OZBEY, 2012; SERRANO-NIÑO ÉS MTSAL, 2013; SALADINO ÉS MTSAL, 2018). A többi egészségi és gazdasági szempontból fontos mikotoxin esetében (mint például a fumonizin B) ezek a vizsgálatok ritkán fordulnak elő, vagy még meg sem történtek idáig; annak ellenére, hogy a táplálék jelenlétében, szimulált emésztés során meghatározott bakteriális elimináció mértéke valószínűleg közelebb állhat az *in vivo* emésztéskor kialakuló helyzethez, mint a különböző sóoldatokból (táplálék és az emésztési folyamat hiányában) végzett bakteriális kötéssel kapcsolatos vizsgálatok eredményei.

Elsőként KABAK ÉS MTSAL. (2009) elemezték probiotikus baktériumtörzsek AFB1-, valamint OTA-hozzáférhetőségére gyakorolt hatását, a toxinokkal természetes úton szennyeződött pisztácia- és hajdinamintákból, valamint mesterségesen szennyezett bébiételből. Az *in vitro* emésztés a VERSANTVOORT ÉS MTSAL. (2005) által leírt, a mikotoxinokra alkalmazható modellen alapult. Ez az eljárás szájüreg-, gyomor- és vékonybél-fázisból áll, és a vastagbél-fázist nem tartalmazza, mivel addigra a felszívódási folyamat döntő hányada már végbemegy (VERSANTVOORT ÉS MTSAL, 2005). A vizsgált törzsek nem, vagy csak mérsékelten csökkentették az AFB1 és az OTA biológiai hozzáférhetőségét (KABAK ÉS MTSAL, 2009). Ez alól kivételt képeztek a *L. acidophilus* törzsek, ahol 37% AFB1- (bébiétel), illetve 73% OTA- (hajdina) csökkenést figyeltek meg – azonban a vizsgált törzsek hozzáférhetőségre gyakorolt hatását erősen befolyásolta az, hogy melyik élelmiszer-mátrixnál és milyen mikotoxin-koncentrációnál alkalmazták azokat.

Szintén ez a kutatócsoport egy későbbi tanulmányban (KABAK ÉS OZBEY, 2012) AFB-vel és AFG-vel mesterségesen szennyezett élelmiszer-mintákat vizsgált (földimogyoró, pisztácia, mogyoró, füge, paprika, búza és kukorica). A mikotoxinokat oldat formájában adták a mintákhoz (ún. „spike-olás”). Az alkalmazott probiotikus baktériumok (*B. longum*, *L. rhamnosus*, *L. casei* és *L. acidophilus* törzsek) szignifikánsan csökkentették az AFB és AFG biológiai hozzáférhetőségét az aflatoxinokkal spike-olt élelmiszerekben. A csökkenés mértékét a baktériumokon kívül az élelmiszer-mátrix is befolyásolta.

SERRANO-NIÑO ÉS MTSAL. (2013) AFM1-gyel mesterségesen szennyezett tejhez adtak probiotikumokat (*Lactobacillus* és *Bifidobacterium* törzseket) és a biológiai hozzáférhetőséget az összes vizsgált törzs jelentősen (22,72–45,17%-kal) csökkentette.

SALADINO ÉS MTSAL. (2018) dinamikus emésztésszimulációs modellben vizsgálták, hogy probiotikumok (*Lactobacillus* és *Bifidobacterium* törzsek) hozzáadásával milyen mértékben lehet csökkenteni az AFB1 és az AFB2 biológiai hozzáférhetőségét aflatoxinnal mesterségesen szennyezett

(„spike-olt”) kenyérben. Az egyes törzsek által gyakorolt csökkentő hatás szignifikáns volt és tág határok között változott (11,43–98,66%).

Az *in vitro* emésztési modellben mért bakteriális kötés mértékét a mikroba-mikotoxin interakción kívül az is befolyásolja, hogy az élelmiszer-mátrixot és baktériumokat is tartalmazó rendszerekben a mikotoxinok több fázis között oszlanak meg. Ezek közé tartozik a baktériumok felülete (1); a folyadékfázis (2), amely valódi és kolloid oldat formájában tartalmazza az (eleve is oldott formában lévő, valamint az emésztés során oldatba jutó) tápanyagokat és egyéb (például toxikus) vegyületeket; valamint az adott élelmiszerrendszer nem megemésztett szilárd fázisa (3).

A mikotoxinok megkötődése a baktériumok felületén (1) reverzibilis és gyors kinetikájú folyamat (KABAK ÉS OZBEY, 2012; PIZZOLITTO ÉS MTSAL, 2012; LIU ÉS MTSAL, 2022). Ezenkívül valószínű, hogy az oldott formában jelen lévő mikotoxinok képesek nemcsak a baktériumokhoz, hanem az élelmiszer-mátrixhoz (3) is hozzákötődni az emésztés során. Utóbbi elképzelést az támasztja alá, hogy az AF-oldatokkal szennyezett élelmiszer-mintákban az AF biológiai hozzáférhetősége kevesebb volt, mint 100% (85,1–98,1%, KABAK ÉS OZBEY, 2012; 25–57% SALADINO ÉS MTSAL, 2018). A természetesen szennyezett mintákban a mikotoxinok egy része – eredendően – az élelmiszer-mátrixhoz kötött állapotban van jelen, és ez a toxinmennyiség a makromolekulák hidrolízisét követően (részlegesen) felszabadulhat az emésztés során (RYCHLIK ÉS MTSAL, 2014), és ezáltal a folyadékfázis mikotoxin-tartalmát növeli (2).

Az aflatoxinokkal kapcsolatos vizsgálatokban a biológiai hozzáférhetőség csökkenésének mértékét az alkalmazott törzseken és mikotoxinokon kívül az élelmiszer-mátrix és az *in vitro* emésztés/mintavétel módja egyaránt befolyásolta, és a mért értékek tág határok között változtak (KABAK ÉS MTSAL, 2009; KABAK ÉS OZBEY, 2012; SERRANO-NIÑO ÉS MTSAL, 2013; SALADINO ÉS MTSAL, 2018). Összességében elmondható, hogy a folyadékfázisban oldott formában jelen lévő mikotoxin-mennyiség (amely a biológiai hozzáférhetőség meghatározásának alapja) számtalan tényezőtől függ, és ezen tényezők változékonysága részben magyarázatul szolgálhat a vizsgálatok során sok esetben tapasztalt, jelentős eltérésekre. A fentiekből következik, hogy abban az esetben, amennyiben egy adott baktériumtörzs mikotoxin-elimináló képességét szeretnénk vizsgálni egy adott táplálék szimulált emésztése során, akkor célszerű a vizsgált törzs jelenlétében, illetve annak hiányában egyaránt meghatározni az emésztési modell folyadékfázisában található mikotoxin-mennyiséget, és ezen alapulva kiszámolni, hogy az alkalmazott baktérium hatására a mikotoxin biológiai hozzáférhetősége milyen mértékben változott meg.

5. Záró gondolatok és perspektívák

Az élelmiszerekben, takarmányokban található mikotoxinok nagyon komoly egészségügyi veszélyt jelentenek a fogyasztók számára. Ez a veszély a klímaváltozással egyre fokozódni fog. A mikotoxinok biológiai eliminálása kötődés és/vagy bontás révén nagy potenciállal rendelkezik az egészségügyi kockázatok és a gazdasági veszteségek csökkentésére. Bizonyos LAB-törzsekről kimutatták, hogy különböző mikotoxinokat képesek eltávolítani az élelmiszerekből, takarmányokból sejtfalukhoz kötődve vagy enzimikus bontással. Ezért alkalmazásuk perspektivikus, mivel relatív egyszerűen alkalmazhatók és viszonylagosan olcsók. Azonban az elmúlt években történt fontos előrelépések ellenére, a gombaellenes aktivitással rendelkező LAB-törzsek és hatóanyagaik kimutatásában, valamint alkalmazási lehetőségeik meghatározásában még további kutatások, innovációk szükségesek alkalmazásukhoz. Így továbbra is szükséges a LAB méregtelenítő mechanizmusának biokémiai, genetikai, molekuláris biológiai alapjainak további vizsgálata. A LAB méregtelenítő biokémiai útvonalainak jobb megértése betekintést nyújthat a potenciális mikotoxin-méregtelenítő bioaktív vegyületek alkalmazásába is.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció az „Agrár biotechnológia és precíziós nemesítés az élelmiszerbiztonságért” elnevezésű és RRF-2.3.1-21-2022-00007 számú projekt keretében készült.

Irodalom

- AIKO, V., EDAMANA, P., & MEHTA, A. (2016). Decomposition and detoxification of aflatoxin B1 by lactic acid. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(6), 1959–1966. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7304>
- AKBARI, P., BRABER, S., VARASTE, S., ALIZADEH, A., GARSSSEN, J., & FINK-GREMME, J. (2017). The intestinal barrier as an emerging target in the toxicological assessment of mycotoxins. *Archives of Toxicology*, 91(3), 1007–1029. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1794-8>
- ALAKOMI, H.-L., SKYTÄ, E., SAARELA, M., MATTILA-SANDHOLM, T., LATVA-KALA, K., & HELANDER, I. M. (2000). Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(5), 2001–2005. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.5.2001-2005.2000>
- ALASSANE-KPEMBI, I., PINTON, P., & OSWALD, I. P. (2019). Effects of mycotoxins on the intestine. *Toxins*, 11(3), 159. <https://doi.org/10.3390/toxins11030159>
- ÁLVAREZ-MERCADO, A. I., & PLAZA-DÍAZ, J. (2022). Dietary polysaccharides as modulators of the gut microbiota ecosystem: an update on their impact on health. *Nutrients*, 14(19), 4116. <https://doi.org/10.3390/nu14194116>
- ANTAL, O., SZERDAHELYI, E., & TAKÁCS, K. (2020). In vitro humán emésztési modellek alkalmazása a táplálkozástudomány területén (Application of in vitro human digestion models in the field of nutrition science.) *Élelmiszervizsgálati Közlemények*, 66(4), 3140–3157. <https://www.researchgate.net/publication/348809601>
- AVANTAGGIATO, G., HAVENAAR, R., & VISCONTI, A. (2003). Assessing the zearalenone-binding activity of adsorbent materials during passage through a dynamic in vitro gastrointestinal model. *Food and Chemical Toxicology*, 41(10), 1283–1290. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(03\)00113-3](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(03)00113-3)
- BAJAGAI, Y. S., KLIEVE, A. V., DART, P. J., & BRYDEN, W. L. (2016). Probiotics in animal nutrition: production, impact and regulation. In H. P. S. Makkar (Ed.) *Food and Agriculture Organisation of the United Nations*. pp. 179, Rome. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:80926492>
- BAKER, A. A., DAVIS, E., SPENCER, J. D., MOSER, R., & REHBERGER, T. (2013). The effect of a *Bacillus*-based direct-fed microbial supplemented to sows on the gastrointestinal microbiota of their neonatal piglets. *Journal of Animal Science*, 91(7), 3390–3399. <https://doi.org/10.2527/jas.2012-5821>
- BIERNASIAK, J., PIOTROWSKA, M., & LIBUDZISZ, Z. (2006). Detoxification of mycotoxins by probiotic preparation for broiler chickens. *Mycotoxin Research*, 22(4), 230–235. <https://doi.org/10.1007/BF02946747>
- BOLOTIN, A., QUINQUIS, B., RENAULT, P., SOROKIN, A., EHRLICH, S. D., KULAKAUSKAS, S., LAPIDUS, A., GOLTSMAN, E., MAZUR, M., PUSCH, G. D., FONSTEIN, M., OVERBEEK, R., KYPRIDES, N., PURNELLE, B., PROZZI, D., NGUI, K., MASUY, D., HANCY, F., BURTEAU, S., BOURTY, M., DELCOUR, J., GOFFEAU, A., & HOLS, P. (2004). Complete sequence and comparative genome analysis of the dairy bacterium *Streptococcus thermophilus*. *Nature Biotechnology*, 22(12), 1554–1558. <https://doi.org/10.1038/nbt1034>
- BOURRIE, B. C. T., WILLING, B. P., & COTTER, P. D. (2016). The microbiota and health promoting characteristics of the fermented beverage kefir. *Frontiers in Microbiology*, 7, 196946. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00647>
- BOVO, F., CORASSIN, C. H., ROSIM, R. E., & DE OLIVEIRA, C. A. F. (2013). Efficiency of lactic acid bacteria strains for decontamination of aflatoxin M1 in phosphate buffer saline solution and in skimmed milk. *Food and Bioprocess Technology*, 6(8), 2230–2234. <https://doi.org/10.1007/s11947-011-0770-9>
- BRODKORB, A., EGGER, L., ALMINGER, M., ALVITO, P., ASSUNÇÃO, R., BALLANCE, S., BOHN, T., BOURLIEU-LACANAL, C., BOUTROU, R., CARRIÈRE, F., CLEMENTE, A., CORREDIG, M., DUPONT, D., DUFOUR, C., EDWARDS, C., GOLDING, M., KARAKAYA, S., KIRKHUS, B., LE FEUNTEUN, S., LESMES, U., MACIERZANKA, A., MACKIE, A. R., MARTINS, C., MARZE, S., MCCLEMENTS, D. J., MÉNARD, O., MINEKUS, M., PRITTMANN, R., SANTOS, C. N., SOUCHON, I., SINGH, R. P., VEGARUD, G. E., WICKHAM, M. S. J., WEITSCHIES, W., & RECIO, I. (2019). INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion. *Nature Protocols*, 14(4), 991–1014. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0119-1>
- BYAKIKA, S., MUKISA, I. M., BYARUHANGA, Y. B., & MUYANJA, C. (2019). A review of criteria and methods for evaluating the probiotic potential of microorganisms. *Food Reviews International*, 35(5), 427–466. <https://doi.org/10.1080/87559129.2019.1584815>
- CAREY, C. M., KOSTRZYNSKA, M., OJHA, S., & THOMPSON, S. (2008). The effect of probiotics and organic acids on Shiga-toxin 2 gene expression in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Journal of Microbiological Methods*, 73(2), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2008.01.014>

- CHELULE, P. K., MBONGWA, H. P., CARRIES, S., & GQALENI, N. (2010). Lactic acid fermentation improves the quality of amahewu, a traditional South African maize-based porridge. *Food Chemistry*, 122(3), 656–661. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.03.026>
- CLAESSON, M. J., VAN SINDEREN, D., & O'TOOLE, P. W. (2007). The genus *Lactobacillus* - a genomic basis for understanding its diversity. *FEMS Microbiology Letters*, 269(1), 22–28. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00596.x>
- COLLADO, M. C., GRZEŠKOWIAK, Ł., & SALMINEN, S. (2007). Probiotic strains and their combination inhibit in vitro adhesion of pathogens to pig intestinal mucosa. *Current Microbiology*, 55(3), 260–265. <https://doi.org/10.1007/s00284-007-0144-8>
- CRUZ, P. O. DA, MATOS, C. J. DE, NASCIMENTO, Y. M., TAVARES, J. F., SOUZA, E. L. DE, & MAGALHÃES, H. I. F. (2020). Efficacy of potentially probiotic fruit-derived *Lactobacillus fermentum*, *L. paracasei* and *L. plantarum* to remove aflatoxin M1 in vitro. *Toxins*, 13(1), 4. <https://doi.org/10.3390/toxins13010004>
- DALIÉ, D. K. D., DESCHAMPS, A. M., & RICHARD-FORGET, F. (2010). Lactic acid bacteria – Potential for control of mould growth and mycotoxins: A review. *Food Control*, 21(4), 370–380. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.07.011>
- DAWLAL, P., BRABET, C., THANTSHA, M. S., & BUYS, E. M. (2019). Visualisation and quantification of fumonisins bound by lactic acid bacteria isolates from traditional African maize-based fermented cereals, ogi and mahewu. *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment*, 36(2), 296–307. <https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1562234>
- DE ANGELIS, E., MONACI, L., MACKIE, A., SALT, L., & VISCONTI, A. (2014). Bioaccessibility of T-2 and HT-2 toxins in mycotoxin contaminated bread models submitted to in vitro human digestion. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 22, 248–256. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2013.11.011>
- DELCOUR, J., FERAIN, T., DEGHORAIN, M., PALUMBO, E., & HOLS, P. (1999). The biosynthesis and functionality of the cell-wall of lactic acid bacteria. *Antonie van Leeuwenhoek*, 76(1–4), 159–184. <https://doi.org/10.1023/A:1002089722581>
- DOWARAH, R., VERMA, A. K., & AGARWAL, N. (2017). The use of *Lactobacillus* as an alternative of antibiotic growth promoters in pigs: A review. *Animal Nutrition*, 3(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2016.11.002>
- DROBNA, E., RAUOVA, D., MAJEKOVA, H., GREIF, G. & MIKUS, P. (2017). Antifungal activity and aflatoxin binding ability of *Lactobacillus* species isolated from lamb and goatling stomach mucus. *Journal of Food & Nutrition Research*, 56(3), 255–264.
- DU PLESSIS, B., REGNIER, T., COMBRINCK, S., STEENKAMP, P., & MEYER, H. (2020). Investigation of fumonisin interaction with maize macrocomponents and its bioaccessibility from porridge using the dynamic tiny-TIM gastrointestinal model. *Food Control*, 113, 107165. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107165>
- EBRAHIMI, M., SADEGHI, A., & MORTAZAVI, S. A. (2020). The use of cyclic dipeptide producing LAB with potent anti-aflatoxigenic capability to improve techno-functional properties of clean-label bread. *Annals of Microbiology*, 70(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13213-020-01571-y>
- ELMER, G. W. (2001). Probiotics: “living drugs.” *American Journal of Health-System Pharmacy*, 58(12), 1101–1109. <https://doi.org/10.1093/ajhp/58.12.1101>
- EL-NEZAMI, H., POLYCHRONAKI, N., SALMINEN, S., & MYKKÄNEN, H. (2002). Binding rather than metabolism may explain the interaction of two food-grade *Lactobacillus* Strains with zearalenone and its derivative α -zearalenol. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(7), 3545–3549. <https://doi.org/10.1128/AEM.68.7.3545-3549.2002>
- FAZELI, M. R., HAJIMOHAMMADALI, M., MOSHKANI, A., SAMADI, N., JAMALIFAR, H., KHOSHAYAND, M. R., VAGHARI, E., & POURAGHI, S. (2009). Aflatoxin B1 binding capacity of autochthonous strains of lactic acid bacteria. *Journal of Food Protection*, 72(1), 189–192. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-72.1.189>
- FRAUNHOFER, M. E., GEISLER, A. J., BEHR, J., & VOGEL, R. F. (2019). Comparative genomics of *Lactobacillus brevis* reveals a significant plasmidome overlap of brewery and insect isolates. *Current Microbiology*, 76(1), 37–47. <https://doi.org/10.1007/s00284-018-1581-2>
- GARDINER, G. E., METZLER-ZEBEL, B. U., & LAWLOR, P. G. (2020). Impact of intestinal microbiota on growth and feed efficiency in pigs: a review. *Microorganisms*, 8(12), 1886. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121886>
- GHAZVINI, R. D., KOUHSARI, E., ZIBAFAR, E., HASHEMI, S. J., AMINI, A., & NIKNEJAD, F. (2016). Antifungal activity and aflatoxin degradation of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus fermentum* against toxigenic *Aspergillus parasiticus*. *The Open Microbiology Journal*, 10(1), 197–201. <https://doi.org/10.2174/1874285801610010197>
- GONZÁLEZ-ARIAS, C. A., MARÍN, S., SANCHIS, V., & RAMOS, A. J. (2013). Mycotoxin bioaccessibility/absorption assessment using in vitro digestion models: A review. *World Mycotoxin Journal*, 6(2), 167–184. <https://doi.org/10.3920/WMJ2012.1521>

- GRANGETTE, C., NUTTEN, S., PALUMBO, E., MORATH, S., HERMANN, C., DEWULF, J., POT, B., HARTUNG, T., HOLS, P., & MERCENIER, A. (2005). Enhanced antiinflammatory capacity of a *Lactobacillus plantarum* mutant synthesizing modified teichoic acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(29), 10321–10326. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504084102>
- GUIMARÃES, A., SANTIAGO, A., TEIXEIRA, J. A., VENÂNCIO, A., & ABRUNHOSA, L. (2018a). Anti-aflatoxigenic effect of organic acids produced by *Lactobacillus plantarum*. *International Journal of Food Microbiology*, 264, 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.10.025>
- GUIMARÃES, A., VENANCIO, A., & ABRUNHOSA, L. (2018b). Antifungal effect of organic acids from lactic acid bacteria on *Penicillium nordicum*. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 35(9), 1803–1818. <https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1500718>
- GUMUSTOP, I., & ORTAKCI, F. (2022). Comparative genomics of *Leuconostoc lactis* strains isolated from human gastrointestinal system and fermented foods microbiomes. *BMC Genomic Data*, 23(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12863-022-01074-6>
- HAN, S., LU, Y., XIE, J., FEI, Y., ZHENG, G., WANG, Z., LIU, J., LV, L., LING, Z., BERGLUND, B., YAO, M., & LI, L. (2021). Probiotic gastrointestinal transit and colonization after oral administration: a long journey. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 609722. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.609722>
- HASKARD, C. A., EL-NEZAMI, H. S., KANKAANPÄÄ, P. E., SALMINEN, S., & AHOKAS, J. T. (2001). Surface binding of Aflatoxin B 1 by lactic acid bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(7), 3086–3091. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.7.3086-3091.2001>
- HEMARAJATA, P., & VERSALOVIC, J. (2013). Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(1), 39–51. <https://doi.org/10.1177/1756283X12459294>
- HILL, C., GUARNER, F., REID, G., GIBSON, G. R., MERENSTEIN, D. J., POT, B., MORELLI, L., CANANI, R. B., FLINT, H. J., SALMINEN, S., CALDER, P. C., & SANDERS, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- HOTEL, A. C. P., & CORDOBA, A. (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention*, 5(1), 1–10.
- IKEDA-OHTSUBO, W., BRUGMAN, S., WARDEN, C. H., REBEL, J. M. J., FOLKERTS, G., & PIETERSE, C. M. J. (2018). How can we define “optimal microbiota?”: A comparative review of structure and functions of microbiota of animals, fish, and plants in agriculture. *Frontiers in Nutrition*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00090>
- INCHINGOLO, F., INCHINGOLO, A. M., MALCANGI, G., DE LEONARDIS, N., SARDANO, R., PEZZOLLA, C., DE RUVO, E., DI VENERE, D., PALERMO, A., INCHINGOLO, A. D., CORRIERO, A., & DIPALMA, G. (2023). The benefits of probiotics on oral health: systematic review of the literature. *Pharmaceuticals*, 16(9), 1313. <https://doi.org/10.3390/ph16091313>
- JUODEIKIENE, G., BARTKIENE, E., CERNAUSKAS, D., CIZEIKIENE, D., ZADEIKE, D., LELE, V., & BARTKEVICIUS, V. (2018). Antifungal activity of lactic acid bacteria and their application for *Fusarium* mycotoxin reduction in malting wheat grains. *LWT*, 89, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.10.061>
- KABAK, B., BRANDON, E. F. A., VAR, I., BLOKLAND, M., & SIPS, A. J. A. M. (2009). Effects of probiotic bacteria on the bioaccessibility of aflatoxin B 1 and ochratoxin A using an in vitro digestion model under fed conditions. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 44(5), 472–480. <https://doi.org/10.1080/03601230902935154>
- KABAK, B., & OZBEY, F. (2012). Assessment of the bioaccessibility of aflatoxins from various food matrices using an in vitro digestion model, and the efficacy of probiotic bacteria in reducing bioaccessibility. *Journal of Food Composition and Analysis*, 27(1), 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2012.04.006>
- KERESZTÉNY, T., LIBISCH, B., ORBE, S. C., NAGY, T., KERÉNYI, Z., KOCSIS, R., POSTA, K., PAPP, P. P., & OLASZ, F. (2024). Isolation and characterization of lactic acid bacteria with probiotic attributes from different parts of the gastrointestinal tract of free-living wild boars in Hungary. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 16(4), 1221–1239. <https://doi.org/10.1007/s12602-023-10113-2>
- KIM, H. B., & ISAACSON, R. E. (2015). The pig gut microbial diversity: Understanding the pig gut microbial ecology through the next generation high throughput sequencing. *Veterinary Microbiology*, 177(3–4), 242–251. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.03.014>
- KOGA, Y. (2022). Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastroduodenal diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 28(47), 6702–6715. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i47.6702>
- LEBEER, S., VANDERLEYDEN, J., & DE KEERSMAECKER, S. C. J. (2008). Genes and molecules of *Lactobacilli* supporting probiotic action. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 72(4), 728–764. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00017-08>

- LI, W., WU, Q., KWOK, L., ZHANG, H., GAN, R., & SUN, Z. (2024). Population and functional genomics of lactic acid bacteria, an important group of food microorganism: Current knowledge, challenges, and perspectives. *Food Frontiers*, 5(1), 3–23. <https://doi.org/10.1002/fft2.321>
- LIU, F., MALAPHAN, W., XING, F., & YU, B. (2019). Biodetoxification of fungal mycotoxins zearalenone by engineered probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* with surface-displayed lactonohydrolase. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(21–22), 8813–8824. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10153-1>
- LIU, L., XIE, M., & WEI, D. (2022). Biological detoxification of mycotoxins: current status and future advances. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1064. <https://doi.org/10.3390/ijms23031064>
- LIU, M., VAN ENCKEVORT, F. H. J., & SIEZEN, R. J. (2005). Genome update: lactic acid bacteria genome sequencing is booming. *Microbiology*, 151(12), 3811–3814. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28557-0>
- LUZ, C., SALADINO, F., LUCIANO, F. B., MAÑES, J., & MECA, G. (2017). In vitro antifungal activity of bioactive peptides produced by *Lactobacillus plantarum* against *Aspergillus parasiticus* and *Penicillium expansum*. *LWT - Food Science and Technology*, 81, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.03.053>
- MAIDANA, L. G., GEREZ, J., PINHO, F., GARCIA, S., & BRACARENSE, A. P. F. L. (2017). *Lactobacillus plantarum* culture supernatants improve intestinal tissue exposed to deoxynivalenol. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 69(8), 666–671. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.06.005>
- MAKAROVA, K. S., & KOONIN, E. V. (2007). Evolutionary genomics of lactic acid bacteria. *Journal of Bacteriology*, 189(4), 1199–1208. <https://doi.org/10.1128/JB.01351-06>
- MANGIAPELO, L., FRANGIAMONE, M., VILA-DONAT, P., PASCA, D., IANNI, F., COSSIGNANI, L., & MANYES, L. (2024). Grape pomace as a novel functional ingredient: Mitigating ochratoxin A bioaccessibility and unraveling cytoprotective mechanisms in vitro. *Current Research in Food Science*, 9, 100800. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2024.100800>
- MANYES, L., RUIZ, M. J., LUCIANO, F. B., & MECA, G. (2014). Bioaccessibility and bioavailability of fumonisin B2 and its reaction products with isothiocyanates through a simulated gastrointestinal digestion system. *Food Control*, 37(1), 326–335. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.09.056>
- MARREZ, D. A., SHAHY, E. M., EL-SAYED, H. S., & SULTAN, Y. Y. (2018). Detoxification of aflatoxin B1 in milk using lactic acid bacteria. *Journal of Biological Sciences*, 18(3), 144–151. <https://doi.org/10.3923/jbs.2018.144.151>
- MASSAROLO, K. C., FERREIRA, C. F. J., COLLAZZO, C. C., BIANCHINI, A., KUPSKI, L., & BADIALE-FURLONG, E. (2020). Resistant starch and hydrothermal treatment of cornmeal: Factors in aflatoxins and fumonisin B1 reduction and bioaccessibility. *Food Control*, 114, 107274. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107274>
- MASSAROLO, K. C., MENDOZA, J. R., VERMA, T., KUPSKI, L., BADIALE-FURLONG, E., & BIANCHINI, A. (2021). Fate of aflatoxins in cornmeal during single-screw extrusion: A bioaccessibility approach. *LWT*, 138, 110734. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110734>
- MICHAIL, S., & ABERNATHY, F. (2002). *Lactobacillus plantarum* reduces the in vitro secretory response of intestinal epithelial cells to enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 35(3), 350–355. <https://doi.org/10.1002/j.1536-4801.2002.tb07833.x>
- MUHIALDIN, B. J., SAARI, N., & MEOR HUSSIN, A. S. (2020). Review on the biological detoxification of mycotoxins using lactic acid bacteria to enhance the sustainability of foods supply. *Molecules*, 25(11), 2655. <https://doi.org/10.3390/molecules25112655>
- NASROLLAHZADEH, A., MOKHTARI, S., KHOMEIRI, M., & SARIS, P. E. J. (2022). Antifungal preservation of food by lactic acid bacteria. *Foods*, 11(3), 395. <https://doi.org/10.3390/foods11030395>
- NEMZETI ÉLELMISZERLÁNC-BIZTONSÁGI HIVATAL (NÉBIH) (2022): Tájékoztató kistermelőknél: Hogyan csökkenthető a mikotoxin szennyezés kockázata a tej- és tejtermékekben? <https://portal.nebih.gov.hu/-/hogyan-csokkentetho-a-mikotoxin-szennyez-es-kockazata-a-tej-es-tejtermekekben>
- NIDERKORN, V., BOUDRA, H., & MORGAVI, D. P. (2006). Binding of *Fusarium* mycotoxins by fermentative bacteria in vitro. *Journal of Applied Microbiology*, 101(4), 849–856. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02958.x>
- NIDERKORN, V., MORGAVI, D. P., ABOAB, B., LEMAIRE, M., & BOUDRA, H. (2009). Cell wall component and mycotoxin moieties involved in the binding of fumonisin B1 and B2 by lactic acid bacteria. *Journal of Applied Microbiology*, 106(3), 977–985. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.04065.x>

- NIDERKORN, V., MORGAVI, D. P., PUJOS, E., TISSANDIER, A., & BOUDRA, H. (2007). Screening of fermentative bacteria for their ability to bind and biotransform deoxynivalenol, zearalenone and fumonisins in an in vitro simulated corn silage model. *Food Additives and Contaminants*, 24(4), 406–415. <https://doi.org/10.1080/02652030601101110>
- NOBRE, C., GONZÁLEZ, A., LOSOYA, C., TEIXEIRA, J. A., BELMARES, R., & ABRUNHOSA, L. (2022). Detoxification of ochratoxin A and zearalenone by *Pleurotus ostreatus* during in vitro gastrointestinal digestion. *Food Chemistry*, 384, 132525. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132525>
- OH, P. L., BENSON, A. K., PETERSON, D. A., PATIL, P. B., MORIYAMA, E. N., ROOS, S., & WALTER, J. (2010). Diversification of the gut symbiont *Lactobacillus reuteri* as a result of host-driven evolution. *The ISME Journal*, 4(3), 377–387. <https://doi.org/10.1038/ismej.2009.123>
- OHASHI, Y., & USHIDA, K. (2009). Health-beneficial effects of probiotics: Its mode of action. *Animal Science Journal*, 80(4), 361–371. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2009.00645.x>
- OLUWAFEMI, F., KUMAR, M., BANDYOPADHYAY, R., OGUNBANWO, T., & AYANWANDE, K. B. (2010). Bio-detoxification of aflatoxin B1 in artificially contaminated maize grains using lactic acid bacteria. *Toxin Reviews*, 29(3–4), 115–122. <https://doi.org/10.3109/15569543.2010.512556>
- PANDEY, A., SHARMA, M., BHATERIA, M., YAHAVI, C., KHAN, A. R., & SINGH, S. P. (2025). A review of bioanalytical methods, bioaccessibility, and toxicokinetics of emerging mycotoxins enniatins and beauvericin in the context of health risk assessment. *Toxicon*, 256, 108288. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2025.108288>
- PASTEUR, L. (1995). Mémoire sur la fermentation appelée lactique (Extrait par l’auteur). *Molecular Medicine*, 1(6), 599–601. <https://doi.org/10.1007/BF03401599>
- PEREIRA, W. A., FRANCO, S. M., REIS, I. L., MENDONÇA, C. M. N., PIAZENTIN, A. C. M., AZEVEDO, P. O. S., TSE, M. L. P., DE MARTINIS, E. C. P., GIERUS, M., & OLIVEIRA, R. P. S. (2022). Beneficial effects of probiotics on the pig production cycle: An overview of clinical impacts and performance. *Veterinary Microbiology*, 269, 109431. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2022.109431>
- PFEILER, E. A., & KLAENHAMMER, T. R. (2007). The genomics of lactic acid bacteria. *Trends in Microbiology*, 15(12), 546–553. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2007.09.010>
- PINTON, P., & OSWALD, I. (2014). Effect of deoxynivalenol and other type B trichothecenes on the intestine: A review. *Toxins*, 6(5), 1615–1643. <https://doi.org/10.3390/toxins6051615>
- PIZZOLITTO, R. P., SALVANO, M. A., & DALCERO, A. M. (2012). Analysis of fumonisin B 1 removal by microorganisms in co-occurrence with aflatoxin B 1 and the nature of the binding process. *International Journal of Food Microbiology*, 156(3), 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.024>
- PLACHETA, B., MOTYL, I., BERŁOWSKA, J., & MROCZYŃSKA-FLORCZAK, M. (2022). The use of fermented plant biomass in pigs’ feeding. *Sustainability*, 14(21), 14595. <https://doi.org/10.3390/su142114595>
- PUNIA BANGAR, S., SHARMA, N., BHARDWAJ, A., & PHIMOLSIRIPOL, Y. (2022). Lactic acid bacteria. *Quality Assurance and Safety of Crops & Foods*, 14(2), 13–31. <https://doi.org/10.15586/qas.v14i2.1014>
- RAIOLA, A., MECA, G., GARCÍA-LLATAS, G., & RITIENI, A. (2012). Study of thermal resistance and in vitro bioaccessibility of patulin from artificially contaminated apple products. *Food and Chemical Toxicology*, 50(9), 3068–3072. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.05.053>
- REBELLATO, A. P., DOS SANTOS CARAMÊS, E. T., PALLONE, J. A. L., & DE OLIVEIRA ROCHA, L. (2021). Mycotoxin bioaccessibility in baby food through in vitro digestion: an overview focusing on risk assessment. *Current Opinion in Food Science*, 41, 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2021.03.010>
- ROMERO-SÁNCHEZ, I., ALONSO-NÚÑEZ, I., GRACIA-LOR, E., & MADRID-ALBARRÁN, Y. (2024). Analysis and evaluation of in vitro bioaccessibility of aflatoxins B1, B2, G1 and G2 in plant-based milks. *Food Chemistry*, 460, 140538. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.140538>
- RUSZCZYŃSKI, M., RADZIKOWSKI, A., & SZAJEWSKA, H. (2008). Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 28(1), 154–161. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03714.x>
- RYCHEN, G., AQUILINA, G., AZIMONTI, G., BAMPIDIS, V., BASTOS, M. DE L., BORIES, G., CHESSON, A., COCCONCELLI, P. S., FLACHOWSKY, G., GROPP, J., KOLAR, B., KOUBA, M., LÓPEZ-ALONSO, M., LÓPEZ PUENTE, S., MANTOVANI, A., MAYO, B., RAMOS, F., SAARELA, M., VILLA, R. E., WALLACE, R. J., WESTER, P., GLANDORF, B., HERMAN, L., KÄRENlampi, S., AGUILERA, J., ANGUITA, M., BROZZI, R., & GALOBART, J. (2018). Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms. *EFSA Journal*, 16(3), e05206. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5206>
- RYCHLIK, M., HUMPF, H. U., MARKO, D., DÄNICKE, S., MALLY, A., BERTHILLER, F., KLAFFKE, H., & LORENZ, N. (2014). Proposal of a comprehensive definition of modified and other forms of mycotoxins including “masked” mycotoxins. *Mycotoxin Research*, 30(4), 197–205. <https://doi.org/10.1007/s12550-014-0203-5>

- SALADINO, F., POSARELLI, E., LUZ, C., LUCIANO, F. B., RODRIGUEZ-ESTRADA, M. T., MAÑES, J., & MECA, G. (2018). Influence of probiotic microorganisms on aflatoxins B1 and B2 bioaccessibility evaluated with a simulated gastrointestinal digestion. *Journal of Food Composition and Analysis*, 68, 128–132. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.01.010>
- SALMINEN, S. (1998). Demonstration of safety of probiotics — a review. *International Journal of Food Microbiology*, 44(1–2), 93–106. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(98\)00128-7](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(98)00128-7)
- SALVETTI, E., & O'TOOLE, P. W. (2017). The genomic basis of Lactobacilli as health-promoting organisms. *Microbiology Spectrum*, 5, 10.1128. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0011-2016>
- SERRANO-NIÑO, J. C., CAVAZOS-GARDUÑO, A., HERNÁNDEZ-MENDOZA, A., APPLGATE, B., FERRUZZI, M. G., SAN MARTÍN-GONZÁLEZ, M. F., & GARCÍA, H. S. (2013). Assessment of probiotic strains' ability to reduce the bioaccessibility of aflatoxin M1 in artificially contaminated milk using an in vitro digestive model. *Food Control*, 31(1), 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.09.023>
- SERVIN, A. L. (2004). Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(4), 405–440. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.01.003>
- SHEHATA, M. G., BADR, A. N., EL SOHAIMY, S. A., ASKER, D., & AWAD, T. S. (2019). Characterization of antifungal metabolites produced by novel lactic acid bacterium and their potential application as food biopreservatives. *Annals of Agricultural Sciences*, 64(1), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.aaoas.2019.05.002>
- SHETTY, P. H., & JESPERSEN, L. (2006). *Saccharomyces cerevisiae* and lactic acid bacteria as potential mycotoxin decontaminating agents. *Trends in Food Science & Technology*, 17(2), 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2005.10.004>
- SINGH, A., MAZUMDER, A., DAS, S., KANDA, A., TYAGI, P. K., & CHAITANYA, M. (2025). Harnessing the power of probiotics: boosting immunity and safeguarding against various diseases and infections. *Recent Advances in Anti-Infective Drug Discovery*, 20(1), 5–29. <https://doi.org/10.2174/0127724344308638240530065552>
- SOEMARIE, Y. B., MILANDA, T., & BARLIANA, M. I. (2021). Fermented foods as probiotics. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 12(4), 335–339. https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_116_21
- SUN, X., & JIA, Z. (2018). Microbiome modulates intestinal homeostasis against inflammatory diseases. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 205, 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.10.014>
- TARDIOLO, G., LA FAUCI, D., RIGGIO, V., DAGHIO, M., DI SALVO, E., ZUMBO, A., & SUTERA, A. M. (2025). Gut microbiota of ruminants and monogastric livestock: an overview. *Animals*, 15(5), 758. <https://doi.org/10.3390/ani15050758>
- TOPCU, A., BULAT, T., WISHAH, R., & BOYACI, I. H. (2010). Detoxification of aflatoxin B1 and patulin by *Enterococcus faecium* strains. *International Journal of Food Microbiology*, 139(3), 202–205. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.03.006>
- VALERIANO, V. D. V., BALOLONG, M. P., & KANG, D.-K. (2017). Probiotic roles of *Lactobacillus* sp. in swine: insights from gut microbiota. *Journal of Applied Microbiology*, 122(3), 554–567. <https://doi.org/10.1111/jam.13364>
- VERSANTVOORT, C. H. M., OOMEN, A. G., VAN DE KAMP, E., ROMPELBERG, C. J. M., & SIPS, A. J. A. M. (2005). Applicability of an in vitro digestion model in assessing the bioaccessibility of mycotoxins from food. *Food and Chemical Toxicology*, 43(1), 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.08.007>
- VINDEROLA, G., COTTER, P. D., FREITAS, M., GUEIMONDE, M., HOLSCHER, H. D., RUAS-MADIEDO, P., SALMINEN, S., SWANSON, K. S., SANDERS, M. E., & CIFELLI, C. J. (2023). Fermented foods: a perspective on their role in delivering probiotics. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1196239. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1196239>
- WALTER, J. (2008). Ecological role of Lactobacilli in the gastrointestinal tract: implications for fundamental and biomedical research. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(16), 4985–4996. <https://doi.org/10.1128/AEM.00753-08>
- WANG, Y., LIU, K., LU, M., SHI, J., XU, Y. J., & LIU, Y. (2023). Comparative evaluation of static and dynamic simulated digestion models. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 103(12), 5893–5903. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12692>
- XU, J., WANG, H., XU, R., LI, Q., LI, L., SU, Y., LIU, J., & ZHU, W. (2024). Daily fluctuation of *Lactobacillus* species and their antibiotic resistome in the colon of growing pigs. *Science of the Total Environment*, 918, 170821. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170821>
- YANG, F., HOU, C., ZENG, X., & QIAO, S. (2015). The use of lactic acid bacteria as a probiotic in swine diets. *Pathogens*, 4(1), 34–45. <https://doi.org/10.3390/pathogens4010034>
- ZHAO, H., WANG, X., ZHANG, J., ZHANG, J., & ZHANG, B. (2016). The mechanism of *Lactobacillus* strains for their ability to remove fumonisins B1 and B2. *Food and Chemical Toxicology*, 97, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.08.028>

Characterisation and utilisation of probiotic lactic acid bacteria in the protection against mycotoxins

Ferenc Olasz *, Balázs Libisch ¹, Tibor Keresztény ^{1,2},
Viktória Varga-Szatmári ^{3,4,5}, Éva Varga-Visi ⁴

¹ Agribiotechnology and Precision Breeding for Food Security National Laboratory, Institute of Genetics and Biotechnology, Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Gödöllő, Hungary

² Doctoral School of Biological Sciences, Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Gödöllő, Hungary

³ Agribiotechnology and Precision Breeding for Food Security National Laboratory, Institute of Physiology and Nutrition, Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Kaposvár, Hungary

⁴ Department of Physiology and Animal Health, Institute of Physiology and Nutrition, Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Kaposvár, Hungary

⁵ HUN-REN-MATE Mycotoxins in the Food Chain Research Group, Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Kaposvár, Hungary

Summary

It is no coincidence that lactic acid bacteria (LAB) with probiotic properties are in the spotlight, as their use extends to the prevention and treatment of many diseases and to the maintenance and restoration of the body's overall homeostasis. This use is based on the many beneficial properties of probiotic lactic acid bacteria: stimulation of the immune system; synthesis of antibacterial compounds; binding/breakdown of toxic substances; effects on growth and weight gain; antioxidant effects; digestion of nutrients; and production of nutritionally important components. Since not all LAB strains possess all of the beneficial properties listed above, intensive work is currently underway to isolate and characterise LAB strains with the most beneficial properties, both under laboratory conditions (pH and bile acid tolerance, in vitro digestion model experiments, antibacterial effect testing, genomic analysis) and in animal testing, with the ultimate goal of human use. Special attention is paid to eliminating toxic substances. Mycotoxin contamination in food and feed causes numerous diseases in humans and animals, as mycotoxins are not only toxic but also potentially carcinogenic, and in some cases even have a known effect on reproduction. Certain LAB strains can also play a key role in the binding and degradation of multiple mycotoxins.

Keywords: lactic acid bacteria, *Lactobacillus*, probiotic, mycotoxin, LAB strain



Ciklodextrinek mint potenciális mikotoxinkötők és védőmolekulák a mikotoxin-indukált toxicitással szemben

Poór Miklós *^{1,2}, Csenki-Bakos Zsolt ³

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

² Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Pécs

³ Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Akvakultúra és Környezetbiztonsági Intézet, Környezettoxicológia Tanszék, Gödöllő

Összefoglalás

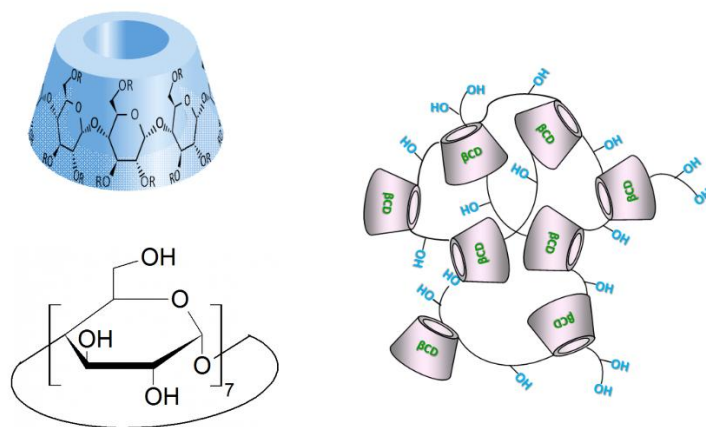
A ciklodextrinek (CD) glükózalegységekből felépülő gyűrű alakú oligomerek, melyek belső ürege képes apoláris vendégmolekulák vagy molekularészek megkötésére. Számos mikotoxin kölcsönhatásait írták le CD-kkel, ezért több kutatásban is célul tűzték ki CD-alapú mikotoxinkötők létrehozását és vizsgálatát. A CD-k képesek jelentősen megemelni egyes fluoreszcenciás sajátosságú mikotoxinok emissziós jelét, így alkalmasak lehetnek e toxinok analitikai kimutatásának érzékenyítésére. Emellett a vízben nem oldódó felülethez kapcsolt CD-k és CD-polimerek felhasználhatók analitikai extrakcióra/mintadúsításra vagy mikotoxinok eltávolítására vizes oldatokból (akár italokból). Egyes vizsgálatok alapján a CD-technológia in vivo mikotoxinkötők fejlesztése esetében is ígéretes lehet, ezáltal mérsékelhetővé válnának a szervezetbe jutó mikotoxinok által okozott kedvezőtlen hatások. Jelen tanulmányban röviden összefoglaltuk a mikotoxin-CD kölcsönhatásokkal kapcsolatos főbb ismereteinket, beleértve saját vizsgálatainkat és más kutatócsoportok által közölt eredményeket.

Kulcsszavak: mikotoxin, ciklodextrin, fluoreszcencia-erősítés, extrakció, mikotoxinkötő

1. Ciklodextrinek

A ciklodextrinek (CD) glükopiranoz alegységekből felépülő, gyűrű alakú molekulák (1. ábra). Belső üregük lipofil, így képesek apoláris molekulák befogadására, ami során úgynevezett gazdavendég (host-guest) típusú zárványkomplexek jönnek létre (SZENTE ÉS SZEJTLI, 1999). Ezt a folyamatot a CD-k mérete miatt mikrokapszulázásnak is szokták nevezni. Továbbá a CD-k hidroxilcsoportjai kifelé orientálódnak, ami kiváló vízoldhatóságot biztosít (CRINI, 2014). E tulajdonságaik miatt a CD-k felhasználhatók apoláris vegyületek szolubilizálására (vizes oldatba való bevitelére), a vendégmolekula fizikokémiai stabilitásának javítására (például védelem az oxidációtól), kellemetlen ízek/szagok elfedésére, abszorpció (felszívódás) és/vagy szöveti penetráció elősegítésére, enantiomer szelektív analitikai szeparáció megvalósítására, érzékenyebb (például fluoreszcencia-erősítés) vagy alacsonyabb szervesoldószer-igényű analitikai módszerek fejlesztésére, extrakcióra és analitikai mintadúsításra, toxinok és egyéb szennyezők eltávolítására (például szennyvíztisztítás), valamint új antidótumok és detoxifikációs stratégiák kifejlesztésére (KEATING, 2016; KHATOON ÉS MTSAL, 2025; LARIONOVA ÉS MTSAL, 2011; MORIN-CRINI ÉS MTSAL, 2018; SCRIBA, 2019; XIAO ÉS MTSAL, 2025). Szerteágazó tulajdonságaik eredményeként a CD-ket gyakran alkalmazza többek között az élelmiszer-, gyógyszer- és kozmetikai ipar (CHRISTAKI ÉS MTSAL, 2023). A leggyakrabban az alfa-,

béta- és gamma-CD-ket használják, melyek 6 (α -CD), 7 (β -CD) és 8 (γ -CD) glükózalegységből állnak. E natív CD-k kémiai módosításával megváltoztatható komplex képzési képességük a különböző vendégmolekulákkal (MARTIN DEL VALLE, 2004), így specifikusabb és erősebb kölcsönhatások is kialakulhatnak. Emellett a CD-gyűrűk linkereken keresztül történő összekapcsolásával CD-polimereket is elő lehet állítani (LIU ÉS MTSAL, 2021). A következő szakaszokban részletesen tárgyaljuk a mikotoxin-CD kölcsönhatásokkal kapcsolatos eddigi ismereteinket, beleértve az ígéretesnek tűnő alkalmazási lehetőségeket.



1. ábra. A natív β -CD (balra) és a β -CD polimer (jobbra) szerkezete

2. Ciklodextrinek hatása a mikotoxinok fluoreszcenciájára

Egyes mikotoxinok intrinszik fluoreszcenciás tulajdonsággal rendelkeznek, ami kiválóan felhasználható a nagyérzékenységű, szelektívebb analitikai kimutatásuk és mennyiségi meghatározásuk során. Ide tartoznak például az aflatoxin B1, az alternariol, a citrinin, az ochratoxin A és a zearalenon mikotoxinok, valamint egyes származékaik. Tekintettel arra, hogy az aromás fluoroforvegyületek fluoreszcenciás jelét a vízmolekulák jellemzően csökkentik (DOBRETsov ÉS MTSAL, 2014), ha megzavarjuk ezt a hatást vizes oldatban, akkor a vízmolekulák részleges kioltó hatása mérséklődik, ez pedig a fluoreszcencia emissziószintézis-emelkedését eredményezi (FRANKEWICH ÉS MTSAL, 1991). Mivel egy mikotoxin CD-üregbe való beilleszkedése során a vendégmolekula hidratatburkából (és a CD-üregből is) vízmolekulák távoznak (szorulnak ki), a kölcsönhatás által megvalósuló részleges dehidratáció eredményeként megnő a vendégmolekula oldatban mért fluoreszcenciája (FAISAL ÉS MTSAL, 2019a; FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). Továbbá, a CD-k molekuláris üregébe történő belépéssel a vendégmolekula apoláris mikrokörnyezetbe kerül, ami hasonló dielektromos állandóval jellemezhető, mint a körülbelül 65-70%-os etanol-víz elegy.

Ez többnyire valóban így történik, azonban érdemes kiemelni, hogy az ochratoxin A fluoreszcenciás jelét a CD-nek nem, vagy csak alig emelik (AMADASI ÉS MTSAL, 2007; POÓR ÉS MTSAL, 2015a). Egy pozitív oldallánccal módosított CD esetében azonban mégis jelentősebb változás volt tapasztalható, amit az eredményezett, hogy a kationos CD lényegesen erősebben kötődik a mikotoxin dianion formájához (a nem-ionos és monoanion formájával szemben), ami spektroszkópiailag jól követhető változásokat eredményezett (POÓR ÉS MTSAL, 2015a).

A citrinin kapcsán csak a mikotoxin nem-ionizált formája mutat fluoreszcenciát, így a citrinin-CD kölcsönhatások e tekintetben csak az alacsony pH-tartományban ($\text{pH} \leq 3$) vizsgálhatók (POÓR ÉS MTSAL, 2016; ZHOU ÉS MTSAL, 2012). Ezzel szemben a citrinin redukált metabolitja, a dihidrocitrinon széles pH-tartományban mutat fluoreszcenciát (FAISAL ÉS MTSAL, 2019a). Mikrokörnyezettől

függően, a vizsgált natív és kémiailag módosított β -CD-k nagyjából 1,5-3-szorosára emelték a citrinin emissziós jelét (POÓR ÉS MTSAL, 2016; ZHOU ÉS MTSAL, 2012), míg a dihidrocitrinon esetében egyes β -CD-k nagyjából 20-szorosára növelték a toxin fluoreszcenciás jelintenzitását (FAISAL ÉS MTSAL, 2019a).

Az aflatoxin B1 és G1 mikotoxinok kapcsán szintén nagyságrendi emelkedést okoztak az emissziós jelben egyes β -CD-k, míg az aflatoxin B2, G2 és M1 esetében a CD-k hatása ettől jelentősen elmaradt (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2003). Több vizsgálatban is alátámasztották, hogy CD-kkel számottevően növelhető az aflatoxinok fluoreszcenciás alapú analízisének érzékenysége (CEPEDA ÉS MTSAL, 1996; CHIAVARO ÉS MTSAL, 2001; FENTE ÉS MTSAL, 2001).

Natív és kémiailag módosított β -CD-k jelenlétében akár 10-20-szoros mértékben is megemelkedhet a zearalenon, α -zearalenol és β -zearalenol mikotoxinok fluoreszcenciája (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009; MARAGOS ÉS APPELL, 2007; POÓR ÉS MTSAL, 2015b; POÓR ÉS MTSAL, 2017). A konjugátumokkal végzett vizsgálatok során a zearalenon-14-szulfát emissziós jele akár több mint 20-szorosára emelhető egyes CD-kkel (FAISAL ÉS MTSAL, 2020a), míg a zearalenon-14-glükozid (FAISAL ÉS MTSAL, 2019b) és a zearalenon-14-glükuronid (POÓR ÉS MTSAL, 2023) esetében a legnagyobb emelkedések körülbelül 7-9-szeresek voltak.

Érdekes módon az alternariol volt az első olyan mikotoxin, aminél a γ -CD-k nagyobb jelemelkedést okoztak, mint a β -CD-k, ami a natív γ -CD esetében körülbelül hétszeres volt (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). Egy következő vizsgálatban írták le, hogy a sugammadex nevű kémiailag módosított γ -CD még ennél is jóval hatékonyabb (25-szörös jelemelkedés) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a). Ezzel szemben, a sugammadex csak körülbelül 5-10-szeres emelkedést okozott az alternariol-3-szulfát és alternariol-3-glükozid, valamint az alternariol-9-metiléter és annak szulfát- és glükozidszármazékai esetében (LEMLI ÉS MTSAL, 2022; POÓR ÉS MTSAL, 2023).

A főbb eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze. A felsorolt megfigyelések rámutatnak, hogy a CD-technológia számos mikotoxin és mikotoxin-metabolit esetében adhat lehetőséget azok érzékenyebb fluoreszcenciás alapú analitikai kimutatására.

1. táblázat. Ciklodextrinek jelentősebb fluoreszcencia-erősítő hatása a különböző mikotoxinok emissziós jelére vonatkozóan

Mikotoxin	CD	Jelemelkedés mértéke	CD moláris mennyisége	Oldószer	Referencia
Aflatoxin B1	DIMEB	15×	toxin $\times 10^5$	víz	DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2003
	SulfBCD	15×			
	SucBCD	27×			
Alternariol	SGD	25×	toxin $\times 200$	PBS (pH = 7,4)	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a
Dihidrocitrinon	RAMEB QABCD	18×	toxin $\times 1000$	Na-acetát puffer (pH = 5,0)	FAISAL ÉS MTSAL, 2019a
		20×			
Zearalenon	RAMEB DIMEB	19×	toxin $\times 1000$	Na-acetát puffer (pH = 5,0)	POÓR ÉS MTSAL, 2015b
		19×			
α -Zearalenol	β -CD RAMEB DIMEB	18×	toxin $\times 1000$	Na-acetát puffer (pH = 5,0)	POÓR ÉS MTSAL, 2017
		18×			
		19×			
β -Zearalenol	SBECD	19×	toxin $\times 1000$	Na-acetát puffer (pH = 5,0)	POÓR ÉS MTSAL, 2017
	RAMEB	21×			
	DIMEB	26×			
Zearalenon-14-szulfát	DIMEB	20×	toxin $\times 2000$	Na-acetát puffer (pH = 5,0)	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
	MABCD	21×			

DIMEB: 2,6-di-*O*-metil- β -CD; MABCD: 6-monodeoxi-6-monoamino- β -CD; QABCD: (2-hidroxi-3-*N,N,N*-trimetilamino)propil- β -CD; RAMEB: random metilált β -CD; SBECD: szulfobutiléter- β -CD; SGD: sugammadex; SucBCD: szukcinil- β -CD; SulfBCD: szulfatált β -CD

3. Ciklodextrinek kémiai módosításának hatása a mikotoxin-ciklodextrin komplexek stabilitására

Az, hogy egy CD mennyire stabil komplexet alakít ki az adott mikotoxinnal, kiemelt jelentőségű, hiszen ez nagyban meghatározza potenciális felhasználási lehetőségeit. Ha a kölcsönhatás kellően stabil, akkor a CD akár védőmolekulaként is felhasználható. Azonban erre akkor van realisabb esély, ha a komplex kötési állandója/asszociációs konstansa (K) eléri vagy meghaladja a 10 000 L/mol-os értéket (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022b). Mivel a mikotoxin-CD komplexek stabilitásai között több nagyságrendi eltérés van, az egyszerűség kedvéért a továbbiakban a L/mol mértékegységben meghatározott kötési állandók tízesalapú logaritmusát ($\log K$) fogjuk feltüntetni, tehát ha $K = 10^4$ L/mol akkor $\log K = 4,0$.

Egyes mikotoxinok csak igen alacsony stabilitású komplexeket képeznek CD-ekkel, például az aflatoxinok és a citrinin CD-komplexeinek $\log K$ -értékei 3,0 alattiak. Az aflatoxin B1, B2, G1, G2 és M1 esetében 2,3 és 3,0 közötti $\log K$ -értékeket írtak le vízben (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2003). A citrinin kapcsán a DIMEB (2,6-di-*O*-metil- β -CD; $\log K = 2,9$; pH = 2,0) bizonyult a legjobb komplexképzőnek (POÓR ÉS MTSAL, 2016). Ennél csak alig erősebb komplexeket lehetett megfigyelni a dihidrocitrinin és a QABCD ((2-hidroxi-3-*N,N,N*-trimetilamino)propil- β -CD) között ($\log K = 3,4$; pH = 5,0 és 7,4) (FAISAL ÉS MTSAL, 2019a).

Az ochratoxin A-CDkomplexek kötési állandói ($\log K \approx 2,4-3,4$) jellemzően alacsonyak (HASHEMI ÉS ALIZADEH, 2009; VENTRELLA ÉS MTSAL, 2014; VERRONE ÉS MTSAL, 2007), azonban leírtak egy olyan kémiai módosított CD-t, ami ennél jóval magasabb affinitással képes megkötni a mikotoxin dianion formáját (a karboxil- és a fenolos hidroxilcsoport is deprotonált) (POÓR ÉS MTSAL, 2015a). A QABCD tetraalkil-ammónium kationt tartalmaz oldalláncában, ami az ochratoxin A dianion CD-üregben való inklúzióját ionos kölcsönhatással erősíti. Ezáltal az ochratoxin A-QABCD komplex $\log K$ -értéke körülbelül 4,5 (pH = 9,0) (POÓR ÉS MTSAL, 2015a), ami jelentős előrelépés a komplexstabilitás tekintetében.

Az ochratoxin A-hoz hasonlóan, az alternariol is szerényebb kölcsönhatást mutatott a legtöbb CD-vel ($\log K = 2,1-3,6$; pH = 5,0–10,0), azonban ez a mikotoxin a γ -CD-khez erősebben kötődött, mint a β -származékokhoz (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). Egy következő vizsgálat azonban rámutatott, hogy a sugammadex ennél sokkal eredményesebb: fiziológiás (PBS, pH = 7,4) pufferben a komplex $\log K$ -értéke 4,7 volt (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a). A szulfobutiléter- β -CD (SBECD) és a sugammadex kölcsönhatásait is tesztelték alternariol-3-szulfáttal, alternariol-3-glükóziddal, alternariol-9-metiléterrel, valamint utóbbi szulfát és glükozid származékaival. Itt az alternariol-9-metiléter-sugammadex komplexet érdemes kiemelni ($\log K = 4,0$; pH = 5,0), a többi esetben lényegesen alacsonyabb kötési állandókat figyeltek meg ($\log K \approx 3$) (LEMLI ÉS MTSAL, 2022; POÓR ÉS MTSAL, 2023).

A zearalenon esete abból a szempontból nagyon kedvező, hogy ez a mikotoxin már a natív β -CD-vel is viszonylag stabil komplexeket alakít ki ($\log K \approx 4$) (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2008; DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009; POÓR ÉS MTSAL, 2015b). Ez a kötési állandó még tovább emelhető a β -CD kémiai módosításával: az eddig leírt legsikeresebb származék a DIMEB, amelyre 4,8-as (pH = 5,0) és 5,2-es (vízben) $\log K$ -értékeket határoztak meg (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009; POÓR ÉS MTSAL, 2015b). A redukált metabolitok közül az α -zearalenol hasonló erősséggel kapcsolódik a β -CD-khez mint az anyatoxin; azonban a β -zearalenollal kapcsolatban ellentmondásosak az eredmények, ennek kölcsönhatásai a CD-ekkel valamivel gyengébbek lehetnek (DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2008; DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009; POÓR ÉS MTSAL, 2015b). A zearalenonhoz hasonlóan az α - és β -zearalenol is DIMEB-bel alakította ki a legstabilabb komplexeket a vizsgált CD-k közül (POÓR ÉS MTSAL, 2015b). A zearalenon-14-szulfát a legtöbb tesztelt CD-hez gyengébben kapcsolódott, mint az anyatoxin, a

metil-szubsztituált származékokkal – RAMEB ($\log K = 4,3$) és DIMEB ($\log K = 4,6$) – azonban viszonylag magas stabilitású komplexek alakultak ki ($\text{pH} = 5,0$ és $7,4$) (FAISAL ÉS MTSAL, 2020a). A zearalenon-14-glükózid (FAISAL ÉS MTSAL, 2019b) és a zearalenon-14-glükuronid (POÓR ÉS MTSAL, 2023) metabolitok esetében csak 3,5 vagy az alatti $\log K$ -értékeket írtak le a vizsgált CD-kkel. Emellett megemlíthető, hogy a nagyobb térkitöltésű glükózid- és glükuronid-származékok inkább a tágasabb üreggel rendelkező γ -CD-k iránt mutattak preferenciát.

Érdekes még röviden tárgyalni a pH szerepét is. A zearalenon és zearalenol vegyületek esetében a savas vagy semleges pH kedvezőbb a komplexképződés szempontjából, amit az eredményez, hogy ezek a mikotoxinok nem-ionizált formában lényegesen erősebben kötődnek a CD-khez (POÓR ÉS MTSAL, 2015b; POÓR ÉS MTSAL, 2017). Ezért a zearalenon/zearalenol-molekulák fenolos hidroxilcsoportjainak protonvesztése kedvezőtlen a komplexképződés szempontjából. A fluoreszcenciás spektrumok alapján ilyenkor a CD-k hozzáadása eltolja a kémiai egyensúlyt a nem-ionos forma képződésének irányába (POÓR ÉS MTSAL, 2015b; POÓR ÉS MTSAL, 2017). Ezzel ellentétben, olykor pont a vendégmolekula protonvesztése használható ki: például az ochratoxin A dianion formája stabilabb kölcsönhatást alakít ki a pozitív töltésű oldallánccal rendelkező QABCD-vel (POÓR ÉS MTSAL, 2015a).

A magasabb stabilitású mikotoxin-CD komplexek kötési állandóit a 2. táblázatban foglaltuk össze. Az eredmények rámutatnak, hogy a CD-k kémiai módosításával olykor jelentősen növelhető a kialakuló komplexek stabilitása, ami lehetőséget nyújt hatékonyabb és szelektívebb mikotoxinkötő molekulák kifejlesztésére.

2. táblázat. A magasabb stabilitású mikotoxin-ciklodextrin komplexek kötési állandói (K , L/mol) és a különböző mérések során alkalmazott pufferek

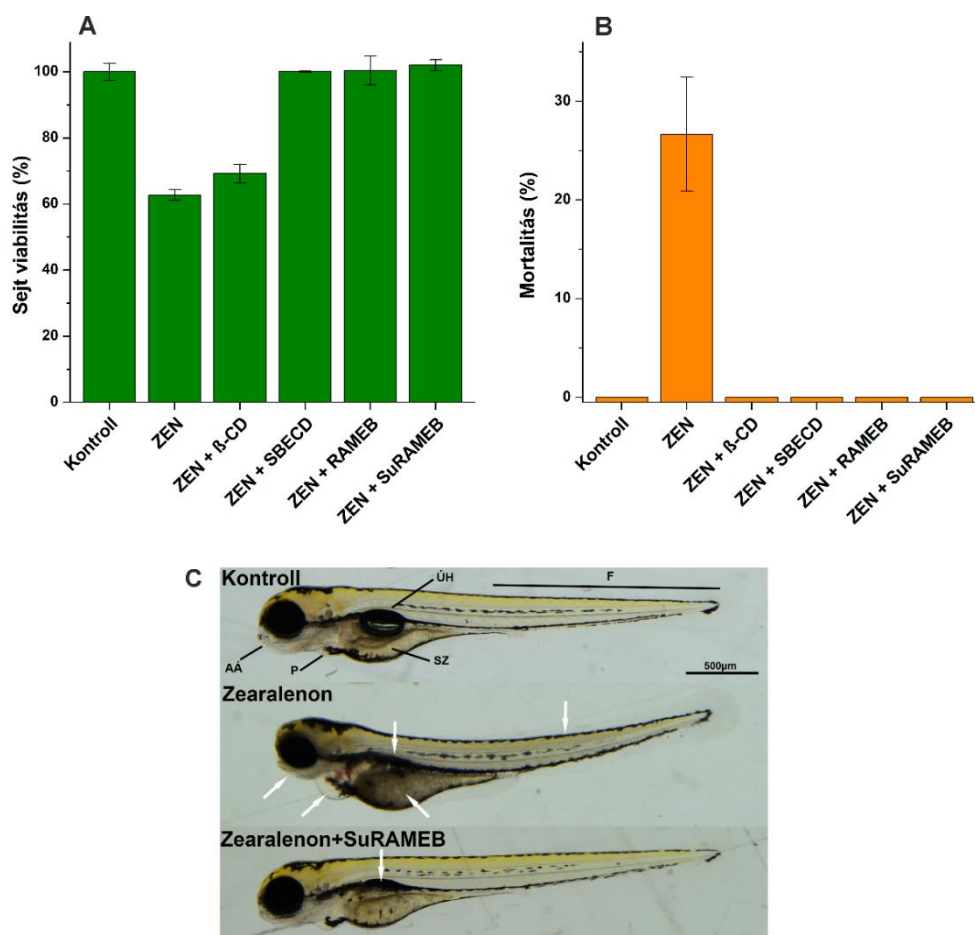
Mikotoxin	CD	$\log K$	Oldószer	Referencia
Alternariol	SGD	4,7	PBS ($\text{pH} = 7,4$)	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a
Alternariol-9-metiléter	SGD	4,0	Na-acetát puffer ($\text{pH} = 5,0$)	LEMLI ÉS MTSAL, 2022
Ochratoxin A	QABCD	4,5	ammónium-acetát puffer ($\text{pH} = 9,0$)	POÓR ÉS MTSAL, 2015a
Zearalenon	β -CD	4,3	víz	DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009
	HPBCD	5,0		
	DIMEB	5,2		
	HPBCD	3,9	Na-acetát puffer ($\text{pH} = 5,0$)	POÓR ÉS MTSAL, 2015b
	β -CD	4,0		
	SBECD	4,2		
	RAMEB	4,4		
	DIMEB	4,8		
	SBECD	4,1	PBS ($\text{pH} = 7,4$)	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
	RAMEB	4,3		
	SuRAMEB	4,7		
α -Zearalenol	β -CD	4,4	víz	DALL'ASTA ÉS MTSAL, 2009
	β -CD	4,0		
	HPBCD	4,2	Na-acetát puffer ($\text{pH} = 5,0$)	POÓR ÉS MTSAL, 2017
	SBECD	4,7		
	RAMEB	4,7		
	DIMEB	5,0		
β -Zearalenol	DIMEB	4,0	Na-acetát puffer ($\text{pH} = 5,0$)	POÓR ÉS MTSAL, 2017
Zearalenon-14-szulfát	RAMEB	4,3	Na-acetát puffer ($\text{pH} = 5,0$)	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
	DIMEB	4,7		
	QABCD	4,2	Na-borát puffer ($\text{pH} = 10,0$)	

DIMEB: 2,6-di-*O*-metil- β -CD; HPBCD: hidroxipropil- β -CD; QABCD: (2-hidroxi-3-*N,N,N*-trimetilamino)propil- β -CD; RAMEB: random metilált β -CD; SBECD: szulfobutiléter- β -CD; SuRAMEB: szukcinil-metil- β -CD; SGD: sugammadex

4. Ciklodextrinek védő hatása a mikotoxinok által okozott toxicitással szemben

A CD-k számos vegyülettel alakítanak ki alacsony stabilitású zárványkomplexeket ($\log K \approx 2-3$), ami az apoláris molekulák szolubilizálása mellett elősegítheti azok felszívódását és szöveti felvételét (IRIE ÉS UEKAMA, 1999; KHATOON ÉS MTSAL, 2025; MÁSSON ÉS MTSAL, 1999; REDENTI ÉS MTSAL, 2001). Ezzel szemben, a magasabb stabilitású komplexek képződése csapdába ejtheti a vendégmolekulát a CD-üregben, erre kiváló példa a humán gyógyszerként is alkalmazott sugammadex, ami hatékonyan képes felfüggeszteni egyes nem-depolarizáló vázizomrelaxánsok (például rocuronium, vecuronium) hatását (KEATING, 2016). Mivel a kialakuló rocuronium-sugammadex komplex kötési állandója rendkívül magas ($\log K \approx 7$), a sugammadex képes megzavarni a rocuronium interakcióját a célfehérjével (nikotintípusú acetilkolin-receptorok a neuromuszkuláris junctionban) (BOM ÉS MTSAL, 2002). Farmakológiai felhasználás tekintetében szintén megemlíthető a hidroxipropil- β -CD (HPBCD), melyet sikeresen alkalmaznak a Niemann-Pick C betegség kezelésére, ami feltehetőleg a koleszterinnel történő kölcsönhatására vezethető vissza (DAVIDSON ÉS MTSAL, 2019). Sajnos elég kevés információ áll rendelkezésre a CD-k antidótumként való felhasználhatóságával kapcsolatban, azonban a jelenlegi ismereteink alapján a ligandum-CD komplex $\log K$ -értéke jellemzően 4 vagy azt meghaladó kell legyen ahhoz, hogy a CD-vel megfelelő mértékben csapdázni lehessen a vendégmolekulát (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022b). Persze ez az adat önmagában még nem jelent garanciát arra, hogy a CD antidótumként valóban sikeresen alkalmazható. Fontos kiemelni, hogy habár az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok eredményei olykor összhangban vannak (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b), más esetekben az *in vitro* megfigyelések nem mutatnak jó extrapolálhatóságot az *in vivo* rendszerekre (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a; FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022b).

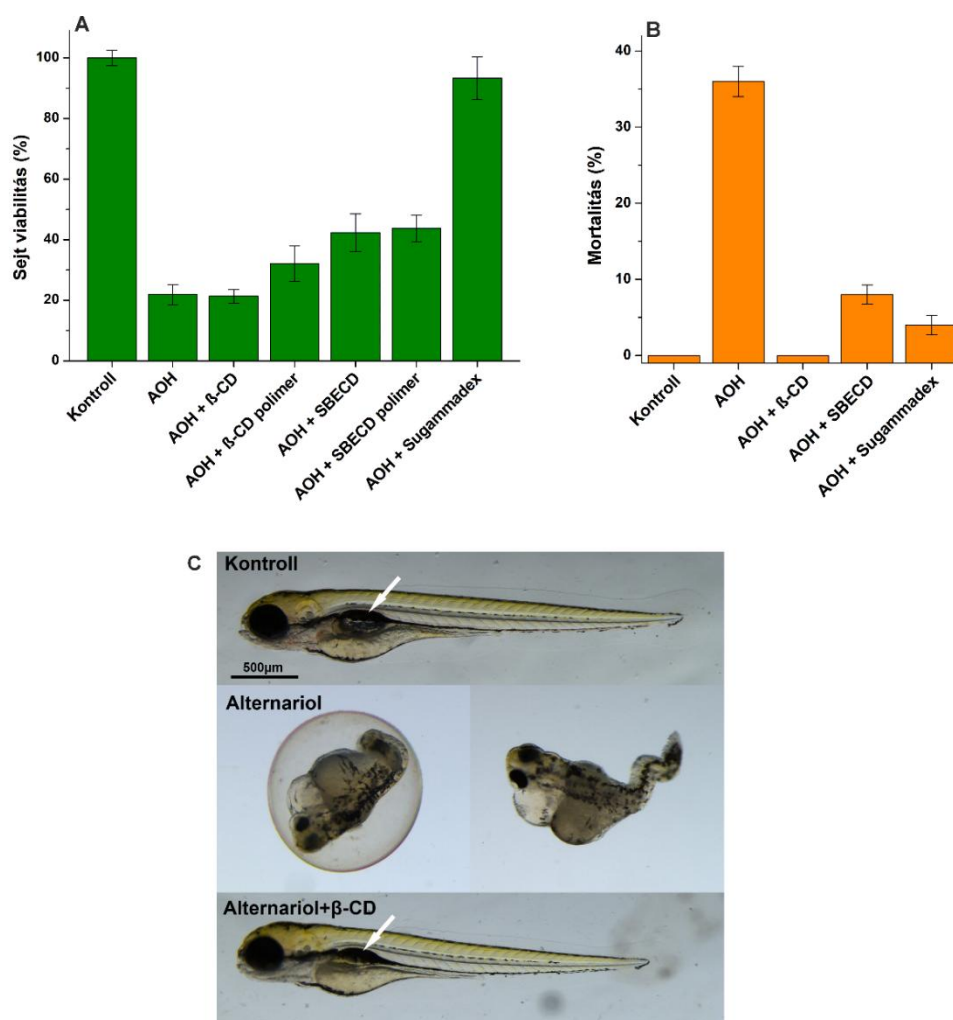
HepG2-sejtek esetében a natív β -CD képes volt enyhíteni a zearalenon által indukált viabilitáscsökkenést (POÓR ÉS MTSAL, 2015b). HeLa-sejteken a β -CD nem mutatott jelentős védő hatást, azonban a zearalenont magasabb affinitással megkötő SBECD, random metilált β -CD (RAMEB) és szukcinil-metil- β -CD (SuRAMEB) koncentrációfüggő módon ellensúlyozták és 1 mM-os koncentrációban szinte teljesen megszüntették (2. ábra) a mikotoxin által indukált toxicitást (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b). Ugyanebben a vizsgálatban a β -CD, a SBECD, a RAMEB és a SuRAMEB is képesek voltak nullára redukálni a zearalenon által okozott mortalitást zebradánió-embriókban és mérsékelní tudtak egyes mikotoxin indukálta malformációkat is (2. ábra). Mindemellett a zebradánió-embriókon végzett vizsgálatok esetében is a mikotoxint nagyobb affinitással megkötő CD-származékok (SBECD, RAMEB és SuRAMEB; lásd a $\log K$ -értékeket a 2. táblázatban) már kisebb koncentrációkban is eredményesebb védőmolekuláknak bizonyultak, mint a β -CD (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b). Ez a vizsgálat tehát kiváló példa arra, amikor a kötési állandók, valamint az *in vitro* és *in vivo* eredmények is összhangban vannak egymással: tehát a toxinhoz erősebben kötődő CD-származékok hatékonyabb védő hatást mutattak sejtmódelben és zebradánió-embriókban is. Ahogy a következő bekezdésben bemutatjuk, az eredmények sajnos nem mindig ennyire koherensek.



2. ábra. Ciklodextrinek védő hatása a zearalenon (ZEN) által okozott toxicitással szemben: sejtviabilitás (A) HeLa-sejtmoddellben (zearalenon: 50 μ M; CD: 1 mM; 48 órás inkubáció), valamint mortalitás (B) és malformációk (C) zebradánióembrió-modellben (zearalenon: 12,6 μ M; CD: 1 mM; 120 órás zebradánió-embriók 24 órás kezelése). A zebradánió-embriókon jól megfigyelhetők a mikotoxin-kezelés okozta fenotípusos elváltozások (alsó állkapocs deformitása, perikardiális ödéma, a szik szürke elszíneződése, fel nem nyílt úszóhólyag, háti irányban görbülő faroktájék), illetve a SuRAMEB protektív hatása (AA: alsó állkapocs; F: faroktájék; ÜH: úszóhólyag; P: perikardium; SZ: szik; a fehér nyilak a fenotípusos elváltozásokat jelölik; méretskála: 500 μ m)

Ahogy azt az alternariol esetében már a 3. alfejezetben tárgyaltuk, fluoreszcenciaspektroszkópiai vizsgálatok alapján sikerült azonosítani a sugammadexet, ami fiziológiás körülmények között igen stabil komplexet alakított ki a mikotoxinnal ($\log K = 4,7$). Ettől jócskán elmaradt az ugyanebben a vizsgálatban tesztelt SBECD ($\log K = 3,3$) és ennek szolubilis polimere ($\log K = 3,7$) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a), valamint a korábbi kísérletekben vizsgált β -CD ($\log K = 2,5$) és szolubilis polimere ($\log K = 3,4$) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). A sugammadex tehát egy nagyon ígéretes kötőmolekulának tűnt. A HeLa-sejtvonalon végzett vizsgálatokban a β -CD, a szolubilis β -CD-polimer, a SBECD, a szolubilis SBECD-polimer és a sugammadex protektív hatásait is tanulmányozták. A β -CD az alkalmazott koncentrációtartományban (0-1,5 mM) nem mutatott védő hatást, míg a β -CD-polimer gyenge, a SBECD és polimere mérsékelt, végül a sugammadex jelentős mértékben csökkentette az alternariol által okozott toxicitást (3. ábra) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a). Szintén kiemelendő, hogy a sugammadex már mikromoláris koncentrációtartományban is majdnem teljesen visszaállította a sejtek életképességét. Tehát a kötési állandók és a megfigyelt *in vitro* védőhatások nagyjából összhangban voltak. A meglepő eredmények a zebradánió-embriókon végzett kísérletek során jelentkeztek. Annak ellenére, hogy mindegyik tesztelt CD (β -CD, SBECD és sugammadex) jelentősen csökkentette az alternariol által okozott mortalitást és malformációkat, a

β -CD bizonyult a legeredményesebbnek (3. ábra) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022a). Ez a megfigyelés rámutat arra, hogy a komplexstabilitás és az *in vitro* kísérletek olykor nem elegendőek az *in vivo* hatás előrejelzésére. Hasonló konklúziót kellett megfogalmazni egy másik vizsgálatban is, ahol a HeLa-sejteken végzett kísérletekben a SBEDC és a sugammadex egyaránt hatékony védőmolekuláknak bizonyultak a chlorpromazin (gyógyszer, antipszichotikum) által okozott toxicitással szemben, azonban egérkísérletekben a SBEDC csökkentette, míg a sugammadex nagyobb mennyiségben növelte az akut chlorpromazinnal okozott mortalitást (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022b). Sajnos jelenleg nincs kellően megalapozott magyarázat az ebben a bekezdésben tárgyalt *in vitro* és *in vivo* eredmények közötti eltérésekre. Az *in vitro* modellekkel szemben, a szervezet komplex eliminációs mechanizmusokkal rendelkezik, valamint sokkal többféle sejttípus és molekula van jelen. Ezért számolni kell azzal, hogy a CD-k különböző affinitású komplexeket alakíthatnak ki egyéb biomolekulákkal, emellett nem kizárható a többkomponensű komplexek képződése sem, ahol a célmolekula mellett más vegyületek is egyidőben lépnek kölcsönhatásba a CD-vel.



3. ábra. Ciklodextrinek védő hatása az alternariol által okozott toxicitással szemben: sejtviabilitás (A) HeLa-sejtmódelben (alternariol: 70 μ M; CD: 1,5 mM; 24 órás inkubáció), valamint mortalitás (B) és malformációk (C) zebradánióembrió-módelben (alternariol: 38,7 μ M; CD: 1 mM; 120 órás zebradánióembriók 48 órás kezelése). A zebradánió-embriókon jól megfigyelhetők a mikotoxin-kezelés okozta teljes testet érintő súlyos fenotípusos elváltozások, valamint a β -CD protektív hatása (a fehér nyíl a kontroll esetében a normál, a mikotoxin- és CD-koexpozíciós kezelés kapcsán a fel nem nyílt úszóhólyagot jelölik; méretskála: 500 μ m)

A fent részletezett megfigyelések rámutatnak a CD-alapú antidótumok azonosításával kapcsolatos jelentős kihívásokra, mindemellett azt is tükrözik, hogy a CD-k ígéretes védőmolekuláknak tűnnek egyes mikotoxinok által okozott toxikus hatásokkal szemben.

5. Mikotoxinok extrakciója/eltávolítása

A CD-polimerek esetében léteznek szolubilis polimerek, ahol számos CD-gyűrű kapcsolódik össze linkereken keresztül: itt nem csak a CD-gyűrűk hidratálódnak, hanem az egész polimer jó vízdoldhatósággal jellemezhető. Vannak azonban olyan esetek, amikor a CD-polimer valamilyen vízben nem oldható felülethez csatlakozik: ennek eredményeként a CD-gyűrűk hidratálódnak (tehát képesek a vizes oldatban jelenlévő vendégmolekulákkal kölcsönhatásba lépni), míg a vízben nem oldódó rész segítségével könnyen el lehet távolítani a polimert (a megkötött vegyületekkel együtt) az oldatból. Vizsgálatainkban β - és γ -CD gyöngypolimerekkel dolgoztunk, ahol a CD-gyűrűk magában a polimermátrixban kémiai keresztkötésben rögzülnek, ezáltal rendelkeznek kisebb CD-üregekkel, valamint az epiklórhidrin-linkerek keresztkötései által (a CD-molekulák között) kialakított nagyobb méretű üregekkel is. A vízben nem oldódó mikrogyöngy-szerű részek miatt, ezek a polimerek szűréssel vagy szedimentálással egyszerűen szeparálhatók az oldatból, ami megmagyarázza miként használhatjuk fel e CD-származékokat extrakciós célokra. További érdekes jelenség a CD-polimereknél az úgynevezett kooperativitás (másnéven szinergizmus), ami során jóval erősebb interakció alakul ki a polimer és a vendégmolekula között, mint ami a ligandum-CD komplexek kötési állandója és a polimer CD-tartalma alapján várható lenne (HARADA ÉS MTSAL, 1976; SEO ÉS MTSAL, 1991). Ezt magyarázhatja például több CD-gyűrű együttes kölcsönhatása a vendégmolekulával, vagy a polimer térhálós szerkezetében megjelenő, nagyobb méretű másodlagos üregek/kavitandók.

Tekintettel arra, hogy a zearalenon- β -CD komplex stabilitása viszonylag magas ($\log K \approx 4$), feltelezhető volt, hogy a β -CD gyöngypolimer (BBP) hatékonyan megkötí a mikotoxint és egyes származékait. Ez a feltevés helyesnek bizonyult, ugyanis 13 mg/mL BBP eltávolította a zearalenon és az α -/ β -zearalenol (500 nM) több mint 90%-át vizes oldatokból savas (pH = 5,0) és fiziológias (pH = 7,4) körülmények között is (POÓR ÉS MTSAL, 2018). A polimer kötőképessége azonban bázikus környezetben (pH = 10,0) ettől elmaradt, ami jól magyarázható a korábbi megfigyeléssel, miszerint a CD-k a zearalenon nem-ionos formája iránt mutatnak preferenciát. További igen fontos eredmény, hogy a BBP szintén képes volt több mint 90%-kal csökkenteni a zearalenonnal szennyezett kukoricásör toxintartalmát is (POÓR ÉS MTSAL, 2018).

A zearalenon mellett persze felmerül a kérdés, hogy mi a helyzet az élelmiszerekben szintén előforduló, úgynevezett maszkolt/módosított származékaival. A maszkolt jelző onnan eredeztethető, hogy az ilyen metabolitokat a rutin analitikai módszerek jellemzően nem azonosítják, és habár e konjugátumok toxicitása alacsonyabb, a bélrendszerben részben vagy egészben visszaalakulnak a mérgezőbb anyatoxinná (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2013; FREIRE ÉS SANT'ANA, 2018). A maszkolt mikotoxinok az anyatoxin növényi biotranszformációja (feltehetőleg védekező folyamat) során jönnek létre (RYCHLIK ÉS MTSAL, 2014), zearalenon esetében ilyen például a zearalenon-14-glükozid (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2013). A módosított mikotoxin kifejezés pedig emellett az egyéb biológiai/kémiai úton kialakuló (nem beleértve a mátrix-asszociált) származékokat is magában foglalja (RYCHLIK ÉS MTSAL, 2014), például a maguk a gombák által termelt metabolitokat, mint amilyen a zearalenon-14-szulfát (EFSA CONTAM, 2017). Hasonlóan a zearalenon esetében megfigyelték, 13 mg/mL BBP eltávolította a zearalenon-14-szulfát (1 μ M) körülbelül 95%-át (pH = 5,0) (FAISAL ÉS MTSAL, 2020a). Ezzel szemben ugyanennyi polimer a zearalenon-14-glükozid (2 μ M) mennyiségét nagyjából 70%-kal (pH = 5,0) (FAISAL ÉS MTSAL, 2019b), míg 10 mg/mL BBP a zearalenon-14-glükuronid (5 μ M) koncentrációját csak 45%-kal (pH = 5,0) csökkentette.

(POÓR ÉS MTSAL, 2023). Habár az experimentális körülmények kismértékben eltérnek a felsorolt vizsgálatokban, e megfigyelések összhangban állnak azzal, hogy a szulfátmetabolit hasonlóan erős interakciót képes kialakítani egyes CD-kkel, mint az anyatoxin, míg a glükozid/glükuronid-származékok CD-k iránti affinitása jellemzően alacsonyabb.

Egy másik vizsgálatban, melynek tárgyát az alternariol-CD kölcsönhatások képezték, a BBP kiváló kötőmolekulának bizonyult: 13 mg/mL BBP eltávolította az alternariol (2 μ M) mennyiségének több mint 95%-át (pH = 3,0–7,4), annak ellenére, hogy a mikotoxin igen alacsony affinitással kötődik a natív β -CD-hez ($\log K \approx 2,3$) (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). Az alternariollal tehát megvalósul a kooperativitás/szinergizmus a BBP esetében, sőt ugyanebben a vizsgálatban, a szintén tesztelt szolubilis β -CD-polimer is hasonlóan erős kötődést mutatott, mint a gyöngypolimer. Alkalikus körülmények között (pH = 10,0) a polimer alternariolkötő képessége jelentősen csökken, ami feltehetőleg szintén a fenolos hidroxilcsoport(ok) protonvesztésére és a mikotoxinanionképződésére vezethető vissza (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). A BBP nagyjából 80%-kal csökkentette az alternariol mennyiségét vörösbormintákban, míg paradicsomléből a mikotoxinnak csak alig több mint a felét sikerült eltávolítani (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2020). Ez rávilágít arra, hogy a BBP és egyéb CD-alapú kötőmolekulák alkalmasak lehetnek alternariol extrakciójára, azonban a mátrix összetétele (például italok esetében) kiemelt jelentőségű.

Az alternariol és alternariol-9-metiléter mellett e toxinok maszkolt/módosított származékait, nevezetesen glükozid- és szulfátkonjugátumaikat is megvizsgálták. A BBP hasonló mértékben kötötte meg az alternariol-3-szulfátot, az alternariol-9-metilétert és az alternariol-9-metiléter-3-szulfátot, mint az alternariolt, 90%-ot meghaladó extrakciót eredményezve (5 μ M mikotoxin + 10 mg/mL BBP; pH = 5,0) (LEMLI ÉS MTSAL, 2022). Ezzel megegyező kísérleti körülmények között, az alternariol-3-glükozid körülbelül 85%-át, míg az alternariol-9-metiléter-3-glükozid nagyjából 75%-át sikerült eltávolítani vizes oldatból (POÓR ÉS MTSAL, 2023). Tehát ismét az volt megfigyelhető, hogy a BBP a szulfátszármazékokat hasonló mértékben képes megkötni, mint az anyatoxinokat, azonban a glükozidokra vonatkozóan a polimer kötőképessége alacsonyabb. Mindemellett a zearalenon és az alternariol példái is rávilágítanak, hogy még a glükozid típusú maszkolt származékok esetében is jelentősen redukálható a vizes oldatok mikotoxin-tartalma. Így a fenti megfigyelések alátámasztják, hogy nemcsak az anyatoxint, de annak maszkolt/módosított származékait is kisebb-nagyobb mértékben megköthetjük CD-alapú mikotoxin-kötőkkel.

Egy másik vizsgálat további 12 mikotoxin kölcsönhatásait vette górcső alá a BBP-vel vizes oldatokban: aflatoxin B1, aflatoxin M1, citrinin, dihidrocitrinon, ciklopiazonsav, dezoxinivalenol, ochratoxin A, patulin, sterigmatocisztin, zearalanon, α -zearalanol és β -zearalanol (MOHOS ÉS MTSAL, 2022). Ezek közül a dezoxinivalenol és a patulin mennyiségét alig (körülbelül 10%-kal) csökkentette a BBP (13 mg/mL + 2 μ M mikotoxin; pH = 5,0). Az aflatoxin M1, ochratoxin A, aflatoxin B1 és ciklopiazonsav esetében is csak mérsékelt extrakciós hatékonyság volt tapasztalható (25–55%). A polimer a citrinin, dihidrocitrinon és sterigmatocisztin mikotoxinok körülbelül 70–80%-át kötötte meg. Mivel a citrinin-/dihidrocitrinon- β -CD komplexek kötési állandói igen alacsonyak ($\log K \approx 2,4$), itt is kooperativitás/szinergizmus figyelhető meg. A zearalenon/zearalanol mikotoxinok redukált származékai, a zearalanon, α -zearalanol és β -zearalanol kapcsán 90% körüli volt az extrakció hatékonysága. Szinte az összes mikotoxin esetében, a BBP kötőképessége csak mérsékelt pH-függést mutatott az alkalmazott pufferekben (pH = 3,0; pH = 5,0; pH = 7,0), ez alól az egyedüli kivétel az ochratoxin A volt. Alacsony pH-n (pH = 3,0) a BBP eltávolította az ochratoxin A több mint 80%-át, ami feltehetőleg azzal magyarázható, hogy a polimer erős preferenciát mutat a toxin nem-ionos formája iránt.

Fontos kiemelni, hogy a CD-polimerek regenerálhatók és számos extrakciós ciklusban újra felhasználhatók (MORIN-CRINI ÉS CRINI, 2013; MURAI ÉS MTSAL, 1996; SALIPIRA ÉS MTSAL, 2008). A

regenerálás egyik egyszerű módja a mosás (például 50 v/v%-os etanol-víz eleggyel), ahol a szerves oldószer-molekulák kiszorítják a vendégmolekulákat a CD-üregekből (DANG ÉS MTSAL, 2020; LI ÉS MTSAL, 2010). A zearalenonnal és alternariállal végzett vizsgálatok szintén demonstrálták, hogy 50 v/v%-os etanol-víz eleggyel a BBP-ről a toxinok két elúciós lépésben gyakorlatilag teljes mértékben lemoshatók, majd ezt követően a polimer változatlan extrakciós hatékonysággal ismét felhasználható (POÓR ÉS MTSAL, 2018; FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2020).

A CD-technológiában rejlő jelentős potenciált egyéb vizsgálatok is alátámasztják. Az ochratoxin A esetében sikeresen alkalmaztak CD-poliuretán polimert a mikotoxin borból való megkötésére (APPELL ÉS JACKSON, 2012) és β -CD-tartalmú partikulumokat az ochratoxin A szilárd fázisú extrakciójára szőlőléből és borból (APPELL ÉS MTSAL, 2018). A CD-poliuretán polimer jó eredményeket mutatott a patulin vizes oldatokból és almaléből történő extrakciója során is (APPELL ÉS JACKSON, 2010; SHIRASAWA ÉS MTSAL, 2013). Szintén leírtak egy SBECD-tartalmú polimert és annak felhasználását zearalenon megkötésére összetett mátrixból is (FU ÉS MTSAL, 2020), valamint létrehoztak egy β -CD-tartalmú grafén nanohibrid rendszert, amit sikeresen alkalmaztak aflatoxinok szilárd fázisú extrakciójára (TEZERJI ÉS MTSAL, 2020). Továbbá β -CD felhasználásával sikerült eltávolítani az aflatoxin M1 egy részét tejmintákból (ŠIMKO ÉS MTSAL, 2022).

Mindamellett, hogy további széleskörű vizsgálatok indokoltak ezen a területen, a CD-polimerek és egyéb CD-alapú partikulumok/preparátumok ígéretes eszközöknek tűnnek az analitikai és/vagy az élelmiszeripari felhasználásuk tekintetében, beleértve az extrakciót és mintadúsítást, valamint italok és egyéb vizes mátrixok toxinmentesítését, vagy toxintartalmának csökkentését. Külön kiemelendő, hogy a klasszikus mikotoxinok mellett a maszkolt/módosított származékok is kisebb-nagyobb mértékben megköthetőnek bizonyultak az eddig elvégzett kísérletekben. Limitációként azonban mindenképpen meg kell emlékezni arról is, hogy a CD-k egyéb mátrixkomponensekkel is kölcsönhatásba léphetnek, ami az italok minőségét és élvezeti értékét befolyásolhatja (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2023).

Köszönetnyilvánítás

Jelen munkánk a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatásával készült (FK125166 és FK138184).

Irodalom

- AMADASI, A., DALL'ASTA, C., INGLETTO, G., PELA, R., MARCHELLI, R., & COZZINI, P. (2007). Explaining cyclodextrin-mycotoxin interactions using a 'natural' force field. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(13), 4585–4594. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.006>
- APPELL, M., & JACKSON, M. A. (2010). Synthesis and evaluation of cyclodextrin-based polymers for patulin extraction from aqueous solutions. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 68, 117–122. <https://doi.org/10.1007/s10847-010-9744-1>
- APPELL, M., & JACKSON, M. A. (2012). Sorption of ochratoxin A from aqueous solutions using β -cyclodextrin-polyurethane polymer. *Toxins*, 4(2), 98–109. <https://doi.org/10.3390/toxins4020098>
- APPELL, M., EVANS, K. O., JACKSON, M. A., & COMPTON, D. L. (2018). Determination of ochratoxin A in grape juice and wine using nanosponge solid phase extraction clean-up and liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 41(15–16), 949–954. <https://doi.org/10.1080/10826076.2018.1544148>
- BERTHILLER, F., CREWS, C., DALL'ASTA, C., DE SAEGER, S., HAESAERT, G., KARLOVSKY, P., OSWALD, I. P., SEEFELDER, W., SPEIJERS, G., & STROKA, J. (2013). Masked mycotoxins: A review. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(1), 165–186. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100764>

- BOM, A., BRADLEY, M., CAMERON, K., CLARK, J. K., VAN EGMOND, J., FEILDEN, H., MACLEAN, E. J., MUIR, A. W., PALIN, R., REES, D. C., & ZHANG, M. Q. (2002). A novel concept of reversing neuromuscular block: Chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(2), 266–270. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020118\)41:2<265::AID-ANIE265>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020118)41:2<265::AID-ANIE265>3.0.CO;2-Q)
- CEPEDA, A., FRANCO, C. M., FENTE, C. A., VÁZQUEZ, B. I., RODRÍGUEZ, J. L., PROGON, P., & MAHUZIER, G. (1996). Post-column excitation of aflatoxins using cyclodextrins in liquid chromatography for food analysis. *Journal of Chromatography A*, 721(1), 69–74. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(95\)00566-8](https://doi.org/10.1016/0021-9673(95)00566-8)
- CHIAVARO, E., DALL'ASTA, C., GALAVERNA, G., BIANCARDI, A., GAMBARELLI, E., DOSSENA, A., & MARCHELLI, R. (2001). New reversed-phase liquid chromatographic method to detect aflatoxins in food and feed with cyclodextrins as fluorescence enhancers added to the eluent. *Journal of Chromatography A*, 937(1–2), 31–40. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)01300-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)01300-0)
- CHRISTAKI, S., SPANIDI, E., PANAGIOTIDOU, E., ATHANASOPOULOU, S., KYRIAKOUDI, A., MOURTZINOS, I., & GARDIKIS, K. (2023). Cyclodextrins for the Delivery of Bioactive Compounds from Natural Sources: Medicinal, Food and Cosmetics Applications. *Pharmaceuticals*, 16(9), 1274. <https://doi.org/10.3390/ph16091274>
- CRINI, G. (2014). Review: A history of cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 114(21), 10940–10975. <https://doi.org/10.1021/cr500081p>
- DALL'ASTA, C., INGLETTO, G., CORRADINI, R., GALAVERNA, G., & MARCHELLI, R. (2003). Fluorescence enhancement of aflatoxins using native and substituted cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 45, 257–263. <https://doi.org/10.1023/A:1024572426577>
- DALL'ASTA, C., FACCINI, A., GALAVERNA, G., CORRADINI, R., DOSSENA, A., & MARCHELLI, R. (2008). Complexation of the mycotoxin zearalenone with β -cyclodextrin: Study of the interaction and first promising applications. *Mycotoxin Research*, 24, 14–18. <https://doi.org/10.1007/BF02985265>
- DALL'ASTA, C., FACCINI, A., GALAVERNA, G., CORRADINI, R., DOSSENA, A., & MARCHELLI, R. (2009). Complexation of zearalenone and zearalenols with native and modified β -cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 64, 331–340. <https://doi.org/10.1007/s10847-009-9572-3>
- DANG, C., JIRANEK, V., TAYLOR, D. K., & WILKINSON, K. L. (2020). Removal of volatile phenols from wine using crosslinked cyclodextrin polymers. *Molecules*, 25, 910. <https://doi.org/10.3390/molecules25040910>
- DAVIDSON, J., MOLITOR, E., MOORES, S., GALE, S. E., SUBRAMANIAN, K., JIANG, X., SIDHU, R., KELL, P., ZHANG, J., FUJIWARA, H., DAVIDSON, C., HELQUIST, P., MELANCON, B. J., GRIGALUNAS, M., LIU, G., SALAH, F., WIEST, O., XU, X., PORTER, F. D., PIPALIA, N. H., CRUZ, D. L., HOLSON, E. B., SCHAFER, J. E., WALKLEY, S. U., MAXFIELD, F. R., & ORY, D. S. (2019). 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin is the active component in a triple combination formulation for treatment of Niemann-Pick C1 disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864(10), 1545–1561. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.04.011>
- DOBRETISOV, G. E., SYREJSCHIKOVA, T. I., & SMOLINA, N. V. (2014). On mechanisms of fluorescence quenching by water. *Biophysics*, 59, 183–188. <https://doi.org/10.1134/S0006350914020079>
- EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN (CONTAM). (2017). Risks for animal health related to the presence of zearalenone and its modified forms in feed. *EFSA Journal*, 15(7), 4851. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4851>
- FAISAL, Z., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., LEMLI, B., SZENTE, L., BERGMANN, D., HUMPF, H. U., & POÓR, M. (2019a). Interaction of dihydrocitronine with native and chemically modified cyclodextrins. *Molecules*, 24(7), 1328. <https://doi.org/10.3390/molecules24071328>
- FAISAL, Z., FLISZÁR-NYÚL, E., DELLAFIORA, L., GALAVERNA, G., DALL'ASTA, C., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., SZENTE, L., & POÓR, M. (2019b). Cyclodextrins can entrap zearalenone-14-glucoside: Interaction of the masked mycotoxin with cyclodextrins and cyclodextrin bead polymer. *Biomolecules*, 9(8), 354. <https://doi.org/10.3390/biom9080354>
- FAISAL, Z., FLISZÁR-NYÚL, E., DELLAFIORA, L., GALAVERNA, G., DALL'ASTA, C., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., SZENTE, L., & POÓR, M. (2020a). Interaction of zearalenone-14-sulfate with cyclodextrins and the removal of the modified mycotoxin from aqueous solution by beta-cyclodextrin bead polymer. *Journal of Molecular Liquids*, 310, 113236. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113236>
- FAISAL, Z., GARAI, E., CSEPREGI, R., BAKOS, K., FLISZÁR-NYÚL, E., SZENTE, L., BALÁZS, A., CSERHÁTI, M., KÓSZEGI, T., UR-BÁNYI, B., CSENKI, Z., & POÓR, M. (2020b). Protective effects of beta-cyclodextrins vs. zearalenone-induced toxicity in HeLa cells and Tg(vtg1:mCherry) zebrafish embryos. *Chemosphere*, 240, 124948. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124948>
- FENTE, C. A., ORDAZ, J. J., VÁZQUEZ, B. I., FRANCO, C. M., & CEPEDA, A. (2001). New additive for culture media for rapid identification of aflatoxin-producing *Aspergillus* strains. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(10), 4858–4862. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.10.4858-4862.2001>

- FLISZÁR-NYÚL, E., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., SZENTE, L., & POÓR, M. (2019). Interactions of mycotoxin alternariol with cyclodextrins and its removal from aqueous solution by beta-cyclodextrin bead polymer. *Bio-molecules*, 9(9), 428. <https://doi.org/10.3390/biom9090428>
- FLISZÁR-NYÚL, E., SZABÓ, Á., SZENTE, L., & POÓR, M. (2020). Extraction of mycotoxin alternariol from red wine and from tomato juice with beta-cyclodextrin bead polymer. *Journal of Molecular Liquids*, 319, 114180. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114180>
- FLISZÁR-NYÚL, E., BOCK, I., CSEPREGI, R., SZENTE, L., SZABÓ, I., CSENKI, Z., & POÓR, M. (2022a). Testing the protective effects of cyclodextrins vs. alternariol-induced acute toxicity in HeLa cells and in zebrafish embryos. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 95, 103965. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2022.103965>
- FLISZÁR-NYÚL, E., CSEPREGI, R., BENKOVICS, G., SZENTE, L., & POÓR, M. (2022b). Testing the protective effects of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD) and sugammadex against chlorpromazine-induced acute toxicity in SH-SY5Y cell line and in NMRI mice. *Pharmaceutics*, 14(9), 1888. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091888>
- FLISZÁR-NYÚL, E., ZINIA ZAUUU, J. L., SZENTE, L., KOVÁCS, Z., & POÓR, M. (2023). Impacts of β -cyclodextrin bead polymer (BBP) treatment on the quality of red and white wines: Color, polyphenol content, and electronic tongue analysis. *LWT – Food Science and Technology*, 176, 114567. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.114567>
- FRANKEWICH, R. P., THIMMAIAH, K. N., & HINZE, W. L. (1991). Evaluation of the relative effectiveness of different water-soluble beta-cyclodextrin media to function as fluorescence enhancement agents. *Analytical Chemistry*, 63(24), 2924–2933. <https://doi.org/10.1021/ac00024a023>
- FREIRE, L., & SANT'ANA, A. S. (2018). Modified mycotoxins: An updated review on their formation, detection, occurrence, and toxic effects. *Food and Chemical Toxicology*, 111, 189–205. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.021>
- FU, H., LIU, J., XU, W., WANG, H., LIAO, S., & CHEN, G. (2020). A new type of magnetic molecular imprinted material combined with β -cyclodextrin for the selective adsorption of zearalenone. *Journal of Materials Chemistry B*, 8, 10966–10976. <https://doi.org/10.1039/d0tb02146f>
- HARADA, A., FURUE, M., & NOZAKURA, S. (1976). Cyclodextrin-containing polymers. 2. Cooperative effects in catalysis and binding. *Macromolecules*, 9(5), 705–710. <https://doi.org/10.1021/ma60053a004>
- HASHEMI, J., & ALIZADEH, N. (2009). Investigation of solvent effect and cyclodextrins on fluorescence properties of ochratoxin A. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 73(1), 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.02.001>
- IRIE, T., & UEKAMA, K. (1999). Cyclodextrins in peptide and protein delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 101–123. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00057-X](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00057-X)
- KEATING, G. M. (2016). Sugammadex: A review of neuromuscular blockade reversal. *Drugs*, 76, 1041–1052. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0604-1>
- KHATOON, H., FAUDZI, S. M. M., & SOHAJDA, T. (2025). Mechanisms and therapeutic applications of β -cyclodextrin in drug solubilisation and delivery systems. *Chemistry & Biodiversity*, 22(11), e00359. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202500359>
- LARIONOVA, D., GORYACHEVA, I., VAN PETEGHEM, C., & DE SAEGER, S. (2011). Thin-layer chromatography of aflatoxins and zearalenones with β -cyclodextrins as mobile phase additives. *World Mycotoxin Journal*, 4, 113–117. <https://doi.org/10.3920/WMJ2010.1267>
- LEMLI, B., VILMÁNYI, P., FLISZÁR-NYÚL, E., ZSIDÓ, B. Z., HETÉNYI, C., SZENTE, L., & POÓR, M. (2022). Testing serum albumins and cyclodextrins as potential binders of the mycotoxin metabolites alternariol-3-sulfate, alternariol-9-monomethylether and alternariol-9-monomethylether-3-sulfate. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14353. <https://doi.org/10.3390/ijms232214353>
- LI, N., MEI, Z., & DING, S. (2010). 2,4-Dichlorophenol sorption on cyclodextrin polymers. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 68, 123–129. <https://doi.org/10.1007/s10847-010-9751-2>
- LIU, Z., YE, L., XI, J., WANG, J., & FENG, Z. (2021). Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers. *Progress in Polymer Science*, 118, 101408. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2021.101408>
- MARAGOS, C. M., & APPELL, M. (2007). Capillary electrophoresis of the mycotoxin zearalenone using cyclodextrin-enhanced fluorescence. *Journal of Chromatography A*, 1143(1–2), 252–257. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.12.085>
- MARTIN DEL VALLE, E. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry*, 39(9), 1033–1046. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9)
- MÁSSON, M., LOFTSSON, T., MÁSSON, G., & STEFÁNSSON, E. (1999). Cyclodextrins as permeation enhancers: some theoretical evaluations and in vitro testing. *Journal of Controlled Release*, 59(1), 107–118. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00182-5](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00182-5)

- MOHOS, V., FAISAL, Z., FLISZÁR-NYÚL, E., SZENTE, L., & POÓR, M. (2022). Testing the extraction of 12 mycotoxins from aqueous solutions by insoluble beta-cyclodextrin bead polymer. *Environmental Science and Pollution Research*, 29, 210–221. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15628-1>
- MORIN-CRINI, N., & CRINI, G. (2013). Environmental applications of water-insoluble β -cyclodextrin-epichlorohydrin polymers. *Progress in Polymer Science*, 38(2), 344–368. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.06.005>
- MORIN-CRINI, N., WINTERTON, P., FOURMENTIN, S., WILSON, L. D., FENYVESI, É., & CRINI, G. (2018). Water-insoluble β -cyclodextrin-epichlorohydrin polymers for removal of pollutants from aqueous solutions by sorption processes using batch studies: A review of inclusion mechanisms. *Progress in Polymer Science*, 78, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2017.07.004>
- MURAI, S., IMAJO, S., MAKI, Y., TAKAHASHI, K., & HATTORI, K. (1996). Adsorption and recovery of nonionic surfactants by β -cyclodextrin polymer. *Journal of Colloid and Interface Science*, 183(1), 118–123. <https://doi.org/10.1006/jcis.1996.0524>
- POÓR, M., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., SZENTE, L., MATISZ, G., SECENJI, G., CZIBULYA, Z., & KŐSZEGI, T. (2015a). Interaction of ochratoxin A with quaternary ammonium beta-cyclodextrin. *Food Chemistry*, 172, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.034>
- POÓR, M., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., SALL, N., KŐSZEGI, T., SZENTE, L., & PELES-LEMLI, B. (2015b). Interactions of zearalenone with native and chemically modified cyclodextrins and their potential utilization. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 151, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.07.009>
- POÓR, M., MATISZ, G., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., DERDÁK, D., SZENTE, L., & LEMLI, B. (2016). Fluorescence spectroscopic investigation of the interaction of citrinin with native and chemically modified cyclodextrins. *Journal of Luminescence*, 172, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2015.11.011>
- POÓR, M., ZAND, A., SZENTE, L., LEMLI, B., & KUNSÁGI-MÁTÉ, S. (2017). Interaction of α - and β -zearalenols with β -cyclodextrins. *Molecules*, 22(11), 1910. <https://doi.org/10.3390/molecules22111910>
- POÓR, M., FAISAL, Z., ZAND, A., BENCsik, T., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., & SZENTE, L. (2018). Removal of zearalenone and zearalenols from aqueous solutions using insoluble betacyclodextrin bead polymer. *Toxins*, 10(6), 216. <https://doi.org/10.3390/toxins10060216>
- POÓR, M., LEMLI, B., VILMÁNYI, P., DOMBI, Á., NAGYMIHÁLY, Z., BOTH, E. B., LAMBERT, N., CZÖMPÖLY, T., & SZENTE, L. (2023). Probing serum albumins and cyclodextrins as binders of the mycotoxin metabolites alternariol-3-glucoside, alternariol-9-monomethylether-3-glucoside, and zearalenone-14-glucuronide. *Metabolites*, 13(3), 446. <https://doi.org/10.3390/metabo13030446>
- REDENTI, E., PIETRA, C., GERLOCZY, A., & SZENTE, L. (2001). Cyclodextrins in oligonucleotide delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(2), 235–244. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00230-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00230-7)
- RYCHLIK, M., HUMPF, H. U., MARKO, D., DÄNICKE, S., MALLY, A., BERTHILLER, F., KLAFFKE, H., & LORENZ, N. (2014). Proposal of a comprehensive definition of modified and other forms of mycotoxins including “masked” mycotoxins. *Mycotoxin Research*, 30, 197–205. <https://doi.org/10.1007/s12550-014-0203-5>
- SALIPIRA, K. L., KRAUSE, R. W., MAMBA, B. B., MALEFETSE, T. J., CELE, L. M., & DURBACH, S. H. (2008). Cyclodextrin polyurethanes polymerized with multi-walled carbon nanotubes: synthesis and characterization. *Materials Chemistry and Physics*, 111(2–3), 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2008.03.026>
- SCRIBA, G. K. E. (2019). Chiral recognition in separation sciences. Part I: Polysaccharide and cyclodextrin selectors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 120, 115639. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115639>
- SEO, T., KAJIHARA, T., MIWA, K., & IJIMA, T. (1991). Catalytic hydrolysis of phenyl esters in cyclodextrin/poly(allylamine) systems. *Die Makromolekulare Chemie*, 192(10), 2357–2369. <https://doi.org/10.1002/macp.1991.021921014>
- SHIRASAWA, T., UEDA, M., APPEL, M., & GORO, T. (2013). Use of cyclodextrin-based polymer for patulin analysis in apple juice. *Mycotoxins*, 63(1), 1–8. <https://doi.org/10.2520/myco.63.1>
- ŠIMKO, P., & KOLARIČ, L. (2022). Decrease in aflatoxin M1 concentration in milk during cholesterol removal by application of β -cyclodextrin. *Toxins*, 14(6), 379. <https://doi.org/10.3390/toxins14060379>
- SZENTE, L., & SZEJTLI, J. (1999). Highly soluble cyclodextrin derivatives: Chemistry, properties, and trends in development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 17–28. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00092-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00092-1)
- TEZERJI, N. S., FOROUGH, M. M., BEZENJANI, R. R., JANDAGHI, N., REZAEIPOUR, E., & REZVANI, F. (2020). A facile one-pot green synthesis of β -cyclodextrin decorated porous graphene nanohybrid as a highly efficient adsorbent for extracting aflatoxins from maize and animal feeds. *Food Chemistry*, 311, 125747. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125747>
- VENTRELLA, A., VERRONE, R., COSMA, P., FINI, P., LONGOBARDI, F., LIPPOLIS, V., PASCALE, M., & CATUCCI, L. (2014). Physico-chemical investigation on the interaction between ochratoxin A and heptakis-2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin. *Journal of Solution Chemistry*, 43, 1436–1447. <https://doi.org/10.1007/s10953-014-0214-z>

- VERRONE, R., CATUCCI, L., COSMA, P., FINI, P., AGOSTIANO, A., LIPPOLIS, V., & PASCALE, M. (2007). Effect of β -cyclodextrin on spectroscopic properties of ochratoxin A in aqueous solution. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 57, 475–479. <https://doi.org/10.1007/s10847-006-9237-4>
- XIAO, Z., XU, Z., ZHOU, L., KANG, Y., NIU, Y., & ZHAO, D. (2025). Application of cyclodextrin-based microcapsules in food flavors and fragrances. *Carbohydrate Polymers*, 367, 123963. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2025.123963>
- ZHOU, Y., CHEN, J., DONG, L., LU, L., CHEN, F., HU, D., & WANG, X. (2012). A study of fluorescence properties of citrinin in β -cyclodextrin aqueous solution and different solvents. *Journal of Luminescence*, 132(6), 1437–1445. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2012.01.005>

Cyclodextrins as potential mycotoxin binders and protective molecules against mycotoxin-induced toxicity

Miklós Poór  ^{1,2}, Zsolt Csenki-Bakos ³

¹ University of Pécs, Medical School, Department of Laboratory Medicine, Pécs, Hungary

² University of Pécs, János Szentágotthai Research Centre, Molecular Medicine Research Group, Pécs, Hungary

³ Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Institute of Aquaculture and Environmental Safety, Department of Environmental Toxicology, Gödöllő, Hungary

Summary

Cyclodextrins (CD) are ring-shaped oligomers built up from glucose units. CDs have an apolar internal cavity that can accommodate lipophilic molecules or moieties. The interactions of several mycotoxins with CDs have been reported; therefore, some studies have aimed to prepare and examine CD-based mycotoxin binders. CDs considerably increase the fluorescence emission signals of certain mycotoxins (exerting intrinsic fluorescence); thus, CDs can improve the sensitivity of fluorescence-based analytical approaches in regard to mycotoxin detection. Furthermore, insoluble but water-swellaable CD polymers appear to be suitable for analytical extraction/enrichment of mycotoxins or their removal from aqueous matrices (including beverages). Some studies have demonstrated that CD technology may help in the development of in vivo mycotoxin binders, which could provide novel therapeutic strategies to relieve the harmful effects of mycotoxins. In the current chapter, we briefly summarize the most important data and major achievements in the field of mycotoxin–CD interactions, including our observations and results reported by other research groups.

Keywords: mycotoxin, cyclodextrin, fluorescence enhancement, extraction, mycotoxin binder

Választ jelenthetnek a növényi kivonatok (fitokemikáliák) a mikotoxinok okozta kihívásokra?

Kovács Melinda ^{1,2}, Szabó András ^{1,2}, Omeralfaroug Ali ¹, Naeem Sheik Abdul ³,
Docrat Taskeen Fathima ⁴, Marnewick Jeanine L. ⁴

¹ Agrár-biotechnológia és precíziós nemesítés az élelmiszerbiztonságért Nemzeti Laboratórium, Élettani és Állategészségügyi Tanszék, Élettani és Takarmányozástani Intézet, Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Kaposvári Campus

² HUN-REN-MATE Mikotoxinok az Élelmiszerláncban Kutatócsoport, Kaposvár

³ Department of Biochemistry, Stellenbosch University, Stellenbosch, South Africa

⁴ Applied Microbial and Health Biotechnology Institute, Cape Peninsula University of Technology (CPUT), Bellville, South Africa

Összefoglalás

*A mikotoxinokkal való szennyezettség elkerülésének elsődleges lehetősége a penészgombákkal való fertőződés megakadályozása. A takarmányokban és az élelmiszerekben a megengedett határértékként meghatározott és szabályozott toxinkoncentrációk alatti expozíció káros hatásainak megelőzése érdekében cél az állati, illetve az emberi szervezet ellenálló képességének (antioxidáns-védelem, immunválaszkészség) fokozása. A növényi anyagok, mint például az illóolajok, fűszerek, gyógynövények és nyers kivonatok jó alternatívát jelentenek a biofungicidok és nutraceutikumok révén a penészgomba-fertőzés és a kapcsolódó mikotoxikózisok káros hatásainak enyhítésére. A növényi kivonatok farmakológiai hatásai kedvezően felhasználhatók a gazdasági állatok mikotoxikózisok okozta kártételének csökkentésében is. A biológiailag aktív komponensek csökkenthetik a mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségét, antioxidáns hatásukkal csökkentik a mikotoxinok által kiváltott oxidatív stressz károsító hatását, védik a bél integritását, növelve a bélbarriert, szabályozzák a gyulladásos citokinek termelődését és befolyásolják az apoptózist. A tanulmány összefoglalja a dél-afrikai rooibos (*Aspalathus linearis*) kedvező hatásait, és azon saját kísérletes eredményeinket, amelyek igazolták a rooibos polifenolok májvédő hatását magas fumonizin B₁ expozíciónak kitett patkányokban.*

Kulcsszavak: mikotoxinok, fitokemikáliák, antioxidáns, rooibos, fumonizin B₁

1. Bevezetés

Az élelmiszerekben és a takarmányokban előforduló természetes környezetszennyező anyagok közül a mikroszkopikus penészgombák által termelt mikotoxinok egyelőre nem kiiktathatók az élelmiszerláncból. Kártételükről a tanulmánykötet számos egyéb fejezete szól. Az általuk okozott hatalmas gazdasági veszteség mellett állat- és humán egészségügyi, valamint élelmiszer-biztonsági kockázatot jelentenek, a környezetre, az ökoszisztémára gyakorolt hatásuk viszont még alig ismert.

A mikotoxinokkal való szennyezettség elkerülésének elsődleges lehetősége a penészgombákkal való fertőződés megakadályozása. A növény-nemesítés és a megfelelő agrotechnika a növények elsődleges védelmét szolgálja. Vannak lehetőségek a toxinképző gombák növekedésének és a kapcsolódó mikotoxinok termelődésének megelőzésére a betakarítás előtti időszakban és azt

követően is, az élelmiszerek és a takarmányok tárolása során. A már szennyezett takarmánytétel esetében a mikotoxinok semlegesítése a cél, amelyre számos fizikai, kémiai és biológiai módszer ismert. Ezek egyike sem jelent azonban tökéletes megoldást egyik mikotoxin esetében sem. Tekintettel arra, hogy ezek a mérgező vegyületek nagyon eltérő kémiai szerkezetűek, más a hatásmechanizmusuk és az érzékenységük, nincs olyan közömbösítési módszer, amelyik a leggyakrabban előforduló mikotoxinok együttesével szemben védelmet adhat. A takarmányokban és az élelmiszerekben a megengedett határértékként meghatározott és szabályozott toxinkoncentrációk alatti expozíció káros hatásainak megelőzése érdekében cél az állati, illetve az emberi szervezet ellenálló képességének (antioxidáns-védelem, immunválaszkészség) fokozása.

A növényi anyagok, mint például az illóolajok, fűszerek, gyógynövények és nyers kivonatok jó alternatívát jelentenek a biofungicidek és nutraceutikumok révén a penészgomba-fertőzés és a kapcsolódó mikotoxikózisok enyhítésére. A fitokemikáliák olyan bioaktív növényi vegyületek, amelyek jótékony hatással vannak az állati, illetve emberi szervezetre olyan módon, hogy megerősítik azokat a védelmi vonalakat, amelyek a mikotoxinok leggyakoribb támadáspontjai. A fitokemikáliák különböző forrásokból származhatnak, így például teljes kiőrlésű gabonákból, gyümölcsökből, zöldségekből, diófélékből és gyógynövényekből. A mai napig több mint ezer fitokemikáliát azonosítottak, ezek többek között lehetnek karotinoidok, polifenolok, izoprenoidok, fitoszterolok, szaponinok, élelmi rostok és bizonyos poliszacharidok. Legnagyobb részük erős antioxidáns-aktivitással rendelkezik, de antimikrobiális, antiparazitás, allergiaellenes és vírusellenes hatást is mutatnak (KUMAR ÉS MTSAL, 2023). Befolyásolják a géntranszkripciót, a sejt-sejt közötti kommunikációt, továbbá megváltoztathatnak onkogén jelátviteli útvonalakat, így rákellenes hatásúak is lehetnek (MANOGARAN ÉS MTSAL, 2023).

2. Növényi kivonatok alkalmazásának lehetőségei az egészségkárosító hatások megelőzésében

Egyes növények gyógyító hatásának felismerése több ezer évre nyúlik vissza. Az ókorban és a középkorban a gyógynövényeken alapuló gyógyítás gyakran túlmutatott a betegség konkrét tüneteinek kezelésén, a beteg teljes fizikai és mentális egyensúlyának elérését célozták (holisztikus gyógyítás) (CHIHOMVU ÉS MTSAL, 2024). A tapasztalati úton szerzett információk szájhagyomány és írásos források útján adódtak tovább generációról generációra. Az etnofarmakológia mint interdiszciplináris tudomány célja a konkrét fitovegyületek hatásmechanizmusának feltárása (TÓTH ÉS PAPP, 2014). Ennek keretében a kutatás ötvözi a farmakológia, a kémia, az antropológia és a botanikai ismereteket annak érdekében, hogy tudományos magyarázatot adhasson a tradicionális gyógy módok mögött álló biológiai hatásokra.

A WHO adatai szerint a világ népességének körülbelül 80%-a támaszkodik a hagyományos gyógy módokra vagy gyógyszerekre (MUMTAZ ÉS MTSAL, 2016). A gazdaságilag elmaradottabb országok vidéki térségeiben, ahol a korszerű orvosi ellátás nehezen vagy egyáltalán nem hozzáférhető, a hagyományos gyógyszerek továbbra is a gyógyítás alapvető részét képezik. A 2016-ban létrehozott és online elérhető Medicinal Plants Database for Drug Designing (MPD3) adatbázis több mint 5000 fitovegyületről tartalmaz információt, amelyek körülbelül 1000 gyógynövényből származnak. Az adatbázis 80 különféle biológiai aktivitást, több mint 900 irodalmi hivatkozást és több mint 200 célmolekulát foglal magában (lásd: <https://mpd3.com/>) (MUMTAZ ÉS MTSAL, 2016).

Mind a fejlődő, mind a fejlett társadalmakban érzékelhető az egyre növekvő érdeklődés a természetes alapanyagok iránt, így a növényekből nyert gyógyászati termékek iránt is, ami új utat nyitott meg a funkcionális élelmiszerek és a nutraceutikumok fejlesztésében.

A növényi kivonatok kedvező farmakológiai hatásai felhasználhatók a gazdasági állatok mikotoxikózisok okozta kártételének csökkentésében is. A biológiaiailag aktív komponensek

csökkenthetik a mikotoxinok biológiai hozzáférhetőségét, antioxidáns hatásukkal csökkentik a mikotoxinok által kiváltott oxidatív stressz károsító hatását, védik a bél integritását, növelve a bélbarriert, szabályozzák a gyulladásos citokinek termelődését és befolyásolják az apoptózist (ZHANG ÉS MTSAL, 2025). Néhány növényi kivonat mikotoxikózisban kimutatott védő hatását az 1. táblázat foglalja össze, ZHANG ÉS MTSAL. (2025) alapján.

1. táblázat. Néhány növényi kivonat mikotoxikózisban kimutatott védő hatása

Növényi kivonat/ osztályozása	Vizsgált mikotoxin	Kísérleti állat	Hatás
kurkumin/polifenol	ochratoxin A (OTA)	kacsa, egér	TJ fehérjeszintézis ↑, az Nrf2/p53 és az NF-kB/MLCK-útvonalak szabályozása révén bélbarriervédő hatás ↑
rezveratrol/polifenol	Dezoxinivalenol (DON)	bélsejtvonal	bélbarrier-diszfunkció ↓ (IL-6, IL-8, claudin-4 komplex termelés)
dihidromiricetin/flavon	DON	IPEC-J2-sejtvonal	antioxidáns hatás, gyulladáscsillapítás
szőlőmag proantociandin/glikozid	afatoxin B ₁ (AFB ₁)	patkány	oxidatív stressz ↓, immunválasz ↑
vörös narancs és citrom kivonat/glikozid	OTA	patkány	oxidatív stressz ↓, vesekárosodás ↓
Chromola odorata flavonoid/flavon	AFB ₁	patkány	gyulladáskeltő citokinek (TNF-alfa, IL-1β) ↓
ferulinsav	AFB ₁	patkány	bélbarrier-diszfunkció ↓ (CYP450, GST↓)
quercetin	DON	egér	bélkárosító hatás ↓ (TRL4/NF-kB-útvonal és ferroptózis ↓)
Hericium gomba/poliszacharid	DON	IPEC-J2-sejtvonal	oxidatív stressz ↓, apoptózis ↓,
teofilin/alkaloid	DON	malac	gyulladás ↓, bélbarrier ↑, immunválasz ↑, oxidatív stressz ↓ (NF-kB/MAPK-útvonal)
Melaleuca alternifolia/illóolaj	AFB ₁	ezüst cápaharcsa	ROS-képződés ↓, májkárosodás ↓

Magyarázat: ↑: növekvő / fokozó hatás, ↓: csökkentő / gátló hatás

(Forrás: ZHANG ÉS MTSAL. [2025] alapján, saját szerkesztés)

3. A rooibos (*Aspalathus linearis*) polifenolok hatása

A rooibostea a Dél-Afrikából származó cserjés, hüvelyes növény, a vörös fokföldirekettye (*Aspalathus linearis*, *Fabaceae* növény család) leveleinek főzete. Szemben a kedvelt és egészségesnek tartott zöld és fekete teákkal, a rooibos koffeinmentes és alacsony tannintartalmú, ami lágyabb, ízletesebb teaélményt eredményez. Emellett egyedülálló a polifenol-összetétele és ennek köszönhetően antioxidáns, gyulladáscsillapító hatású, továbbá kedvező hatású az inzulinrezisztencia kialakulásának megelőzésében. Számos kedvező hatását tapasztalták mentális és egyes szervi betegségek megelőzésében és terápiájában is (SPEER ÉS MTSAL, 2024). A zöld rooibos a nyers változat, míg a vörös rooibos a levél és a szár fermentációjával készül, ami némi veszteséget okoz az aktív hatóanyagok koncentrációjában és az antioxidáns-kapacitásban. A fermentáció körülbelül 30%-kal csökkenti az összpolicenol-tartalmat és az antioxidáns-kapacitást (oxygen radical absorbance capacity, ORAC) (MARNEWICK, 2014). Jelenleg a rooibos az egyetlen ismert természetes forrása az aszpalatin flavonoidnak, amely a fermentáció során nagymértékben dihidro-izo-orientinné oxidálódik, emiatt az aszpalatin koncentrációja akár egy nagyságrenddel csökkenhet (MCKAY ÉS BLUMBERG, 2007). BRAMATI ÉS MTSAL. (2003) leírása szerint az aszpalatin koncentrációja a zöld és a fermentált (vörös) rooibosteák összehasonlításakor 49,9 mg/g-ról 1,2 mg/g-ra csökkent. Figyelembe véve a rooibostea számos bioaktív összetevőjét, valószínű, hogy ezek a komponensek eltérő, ugyanakkor szinergens módon aktiválhatnak különböző metabolikus és jelátviteli molekuláris útvonalakat, amelyek együttesen fejtik ki az adott élettani hatást.

Antioxidáns hatás

SCHULZ ÉS MTSAL. (2003) szerint a zöld rooibos relatív aszpalatin-tartalma jól korrelál a szárított növényi anyag teljes antioxidáns-aktivitásával ($R^2 = 0,81$).

A rooibostea szignifikánsan növelte patkányok májában a glutation-S-transzferáz-alfa enzim aktivitását. Az oxidált glutation (GSSG) szintje csökkent, míg a redukált glutation (GSH) szintje jelentősen megnőtt a gyógyteával kezelt állatok májában, ami növelte a GSH/GSSG arányt, növelve ezáltal a máj oxigénigény-elimináló kapacitását. A nyers rooibos szignifikánsan növelte a mikroszomális UDP-glükuronozil-transzferáz (UDP-GT) aktivitását a májban, ami elősegíti a kémiai karcinogének bioszintetikus konjugációját inaktív, könnyen kiürülő termékekké, ezáltal csökkentve azok lehetséges kölcsönhatását a DNS-sel. A II. fázisú xenobiotikum-metabolizáló enzimek és az oxidatív státusz májbeli módosulása fontos szerepet játszhat a mutagenézissel és az oxidatív károsodással összefüggő kedvezőtlen hatások elleni védelemben (MARNEWICK ÉS MTSAL, 2003). INANAMI ÉS MTSAL. (1995) a rooibostea hosszú távú fogyasztásának hatását vizsgálták a lipidperoxidációra patkánygyanban. Megállapították, hogy az életkorral nőtt az egyik lipidperoxidációs marker (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) koncentrációja a frontális és occipitális kéregben, a hippocampusban és a kisagyban. Ugyanakkor azoknál a patkányoknál, amelyek 3 és 24 hónapos koruk között korlátlan mennyiségben fogyaszthattak rooibosteát, nem mutatkozott szignifikáns változás a TBARS-értékekben.

ULICN ÉS MTSAL. (2003) a rooibos májvédő hatását mutatták ki patkányban, amelyet szintén az antioxidáns-védelmi rendszer erősítésének tulajdonítottak.

Mutagenesis gátlása

A zöld rooibosteát fogyasztó patkányok májából izolált citoszolfrakciók szignifikáns védelmet nyújtottak a 2-acetilaminofluorén (2-AAF) által kiváltott mutagenézissel szemben a *Salmonella* TA 98 törzsén végzett mutagenitási tesztben. Az aflatoxin B₁ (AFB₁) által kiváltott mutagén hatást a zöld és a vörös teát fogyasztó patkányok májának citoszol frakciói egyaránt gátolták (MARNEWICK ÉS MTSAL, 2004).

Antikarcinogén hatás

A nyers és fermentált rooibos kemoprotektív tulajdonságait vizsgálták a fumonizin B₁ (FB₁) mikotoxin által kiváltott májtumor kialakulásával szemben patkánymodellben, ahol a dietil-nitrozamin (DEN) szolgált a daganatképződést előidéző anyagnaként. A nyers rooibos csökkentette a májban a preneoplasztikus elváltozások számát, és a nagyobb fókuszok relatív mennyiségét (MARNEWICK ÉS MTSAL, 2009). Egy egérbőrön végzett vizsgálat pedig kimutatta, hogy a rooibos kivonata gátolja a daganatpromóció folyamatát, ezáltal csökkenti a papillómák kialakulását (MARNEWICK ÉS MTSAL, 2005).

Immunmoduláló hatás

A rooibostea kivonata elősegítheti az antigén-specifikus ellenanyag-termelést azáltal, hogy szelektíven fokozza az IL-2 termelődését mind *in vitro*, mind *in vivo* körülmények között. Fogyasztása emiatt hasznos lehet olyan betegségek megelőzésében, amelyek súlyos Th1 immunválaszzavarral járnak, például tumorok, allergia, AIDS és más fertőzések (KUNISHIRO ÉS MTSAL, 2002). A tea vizes kivonata *in vitro* fokozta az ovalbuminnal (OVA) stimulált egér lépsejtekben a specifikus immunoglobulin M (IgM) termelését (ICHIYAMA ÉS MTSAL, 2007).

Metabolikus hatás

Számos tanulmány kimutatta, hogy a rooibos-polifenolok befolyásolják egyes szervek/szövetek (máj, vázizom, szívizom) energiatermelő folyamatait, szubsztrát preferenciáját. Egy vizsgálat szerint a rooibos csökkentette a máj inzulinrezisztenciáját az adenosin-5'-monofoszfát-aktivált protein-kináz (AMPK) útvonal modulálásán keresztül. Egy másik kutatócsoport kimutatta, hogy a rooibos fokozza az AMPK aktivitását a májban. A vázizomzatban növeli az AMPK aktivitást, a glükóz-oxidációt, a mitokondriális aktivitást és az ATP-termelést. Az AMPK a szív energiaállapotának fő érzékelője is. Feltételezhető, hogy a rooibos aktiválja az AMPK-GLUT-4-glükózoxidációs (szívre jellemző) útvonalat, ezzel megőrzi és fenntartja a szív energia-homeosztázisát (MAARMAN, 2019).

Humán vizsgálatok

A rooibos gyógyteát a népi gyógyászatban régóta alkalmazzák, és egyes hagyományos orvoslási rendszerek asztma, kólika, ekcéma, fejfájás, hányinger és enyhe depresszió kezelésére ajánlják. Emellett a rooibost használják vérnyomáscsökkentőként, immunrendszer-erősítőként, hashajtóként, nyugtatóként, görcsoldóként, valamint az érlemeszesedés és a cukorbetegség kezelésére is (MCKAY ÉS BLUMBERG, 2007).

Egy nyolchetes, randomizált, placebo kontrollált vizsgálat számolt be az ólomgyárban dolgozók antioxidáns-státuszáról fermentált rooibos fogyasztását követően. A vizsgálat kimutatta, hogy a rooibos befolyásolta a dolgozók redoxállapotát: csökkent a lipidek peroxidációjának mértéke (amit a plazma malondialdehid [MDA] szintjével mértek), miközben nőtt a vérplazma glutathion- (GSH) szintje (NIKOLOVA ÉS MTSAL, 2007).

Egy másik vizsgálatban 40 önkéntes napi hat csésze fermentált/hagyományos rooibost fogyasztott hat héten keresztül, amit egy kontrollidőszak követett, ami alatt az alanyok tea helyett vizet fogyasztottak. Megállapították, hogy a plazma összes antioxidáns-kapacitása nem változott ugyan, de a plazma összes polifenolszintje a kontrollértékekhez képest szignifikánsan megemelkedett a rooibos fogyasztását követően. Ennek kedvező hatása megmutatkozott a lipidperoxidációt jelző markerek (konjugált diének, malondialdehid) szintjének csökkenésében, a redukált glutathion és a GSH/GSSG arány növekedésében. Csökkent továbbá a szérum LDL-koleszterin és triglicerid, míg nőtt a HDL-koleszterin szintje. A redoxstátusz és a lipidadanyagcsere ilyen irányú változása mindenképpen kedvezőnek mondható a szív- és érrendszeri megbetegedések megelőzése szempontjából (MARNEWICK ÉS MTSAL, 2011).

Vizsgálták még a rooibostea fogyasztásának hatását a vas biológiai hozzáférhetőségére és allergiás (asztma, szénanátha) esetekben is (MCKAY ÉS BLUMBERG, 2007).

Esetleges negatív hatásokról nem ír a szakirodalom.

Gazdasági állatfajokkal kapcsolatos eredmények

Nagyon kevés olyan szakirodalom áll rendelkezésre, amely a rooibos-hatóanyagoknak a gazdasági állataink termelésére vagy élettani állapotára vonatkozó hatásait vizsgáló kísérleti eredményekről számol be. A rooibos fő hatóanyagának, az aszpalatinnak a felszívódását és metabolizmusát vizsgálták sertésben (KREUZ ÉS MTSAL, 2008). A zöld (nyers) rooiboskivonatot sertéseknek 11 napon keresztül adagolták szájon át (157-167 mg aszpalatin/ testtömeg kg) és kimutatták az aszpalatin glükuronidációját és metilációját a szervezetben.

Ezenkívül egyetlen baromfira vonatkozó kísérleti eredmény áll rendelkezésünkre. Broiler tenyészkakasokban 1,5, és 3%-os rooibosteapor-kiegészítés pozitív hatással volt a szaporodásbiológiai mutatókra (spermiumok száma, motilitása, életképessége, tesztoszteronkoncentráció) (ADABI ÉS MTSAL, 2023). A szerzők ezt a kedvező hatást az aszpalatin antioxidáns hatására vezették vissza.

3.1. A rooibos májvédő hatása fumonizin B₁ (FB₁) expozíciónak kitett patkányokban – saját vizsgálati eredmények

A szfingolipid-anyagcsere zavara kulcsfontosságú tényező az FB₁-hez kapcsolódó toxicitás és karcinogenitás kialakulásában, mivel az FB₁ kompetitíven gátolja a ceramid-szintáz (MERRILL ÉS MTSAL, 2001). Közelmúltbeli tanulmányok ugyanakkor más lehetséges toxicitási mechanizmusokra is rámutattak, többek között epigenetikai szabályozási zavarokra, DNS-károsodásra, mitokondriális diszfunkcióra és oxidatív stresszre (ABDUL ÉS MARNEWICK, 2023).

Kimutatták, hogy az oxidatív stressz során keletkező reaktív oxigéngyökök (ROS) károsítják a sejtek makromolekuláit FB₁-expozíció során (CAO ÉS MTSAL, 2022). Az oxidatív stressz valószínűleg hozzájárul az FB₁ toxicitásához, különösen a membránlipidek károsítása révén, azonban az ezt fokozó mechanizmusok jelenleg még nem teljesen tisztázottak, és abban feltehetően több folyamat is közrejátszhat. A FB₁ által okozott májmembrán-lipidek torzulását több tanulmány is dokumentálta. Egyre nagyobb figyelmet kap az az elképzelés, hogy az oxidatív stressz célzott csökkentése hatékony stratégia lehet az FB₁-nek kitett sejtrendszerekben gyakran megfigyelt sejtkárosodás mérséklésére (ALI ÉS SZABÓ, 2024).

MARNEWICK ÉS MUNKATÁRSAI egy korábbi tanulmányukban kimutatták, hogy a rooibos képes megelőzni a rákkeltő hatások kialakulását FB₁-nek kitett patkányokban az antioxidáns válasz javításán keresztül (MARNEWICK ÉS MTSAL, 2009).

A fentiek indokolták annak tanulmányozását, hogy miként hatnak a rooibos-polifenolok fumonizinexpozíciónak kitett patkányok májában. Kutatásainkat az Agrár-biotechnológia és precíziós nemesítés az élelmiszerbiztonságért Nemzeti Laboratórium projekt, valamint az MTA Vendégkutatói Programja támogatta.

Kísérletünkben a fermentált (FR) és a nem fermentált (GR) rooiboskivonatok májvédő hatását vizsgáltuk patkányokban, amelyeket öt napon keresztül 50 mg/takarmány kg dózissal megfelelő fumonizin B₁ mikotoxinnal kezeltünk, a tisztított toxin hasüregbe fecskendezésével (intraperitonealis applikáció). A kísérleti kezelések: kontroll, FB₁, FB₁ + FR és FB₁ + GR voltak. A rooibosteát a humán fogyasztásban általánosan alkalmazott módon készítettük. A kétféle tea polifenoltartalmát és antioxidáns-kapacitását a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat. A zöld és a fermentált rooibos tea polifenol-tartalma és oxidatív kapacitása

Főbb összetevők / tulajdonságok	GR (mg/L)	FR (mg/L)
TP (mg GAE/L)	1042 ± 58	573 ± 18
FRAP (μmol AAE/L)	775 ± 8.9	338 ± 9.2
ABTS (μmol TE/L)	711 ± 5.4	275 ± 19.6
ORAC (μmol TE/L)	3233 ± 137	2171 ± 173
Aspalathin	307 ± 1.21	4.31 ± 0.03
Orientin	23.9 ± 0.09	11.42 ± 0.03
Isoorientin	34.1 ± 0.13	17.6 ± 0.04
Isovitexin	4.73 ± 0.03	3.81 ± 0.02
Vitexin	7.65 ± 0.04	4.59 ± 0.01
Hyperoside	24.1 ± 0.11	4.34 ± 0.02
Rutin	33.9 ± 0.10	10.1 ± 0.03
Luteolin	ND	0.39 ± 0.00
Quercetin	ND	0.29 ± 0.00
Crysoeriol	0.79 ± 0.01	0.79 ± 0.04

GR: zöld rooibos, FR: fermentált rooibos, TP: összpolicfenol-tartalom, FRAP: ferric reducing antioxidant power (Vas(III)-ion redukáló antioxidáns kapacitás), ABTS: 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-szulfon-sav), ORAC: oxygen radical absorbance capacity (Oxigéngyök-elnyelő kapacitás), ND: nem detektált

Az eredmények azt mutatták, hogy az FB₁ csökkentette a patkányok növekedését, takarmány-felvételét és májműködését, megváltoztatta továbbá az antioxidáns-védekezést (magnövekedett GSH-szint) és a mitokondriális/sejtes stresszválaszokat (emelkedett Nrf2, Sirt3, PGC-α, TRX1, HSP70 és LONp1 génexpresszió). Minden FB₁-kezelt patkány magas szérum-enzimaktivitást mutatott (AST, ALT, ALP, GGT), valamint magas koleszterinszinteket (összes, LDL és HDL), bár a hepatociták vakuoláz degenerációja nem mutatott szignifikáns eltérést.

Az FR-ral való együttes expozíció fokozta a GPx aktivitását, valamint csökkentette az IL-1β és a PGC-α koncentrációját a májban. A GR-ral történő együttes expozíciócsökkenést eredményezett a Sirt3 koncentrációjában. Mindkét rooiboskivonat jelentősen növelte az Nrf2 és HSP70 expresszióját, továbbá jelentősen csökkentette a májban a lipidperoxidációt (MDA) és a fehérje-karboxilációt.

Ugyanakkor egyik rooiboskivonat sem tudta visszafordítani a FB₁ által okozott változásokat a máj foszfolipid zsírsavösszetételében (C18:0, C18:1n9, C20:5n3, C22:4n6 és C22:6n3), illetve az ezekből számított indexekben (összes telítettség, egyszeresen telítetlen, omega-3 zsírsavak és telítetlenségi index).

Összefoglalva, ezek az eredmények rámutatnak a rooiboskivonatok májvédő, funkcionális élelmiszerként való potenciáljára, és ígéretes természetes lehetőséget kínálnak az FB₁ által kiváltott oxidatív károsodásból eredő kedvezőtlen anyagcserehatások mérséklésére (3. táblázat).

3. táblázat. A fumonizin B₁, valamint a toxin és a rooibos együttes hatása a májra

oxidatív marker			gyulladásos marker			mitochondrium- és stressz- marker			membránlipidek		
	FB ₁	FB ₁ + R		FB ₁	FB ₁ + R		FB ₁	FB ₁ + R		FB ₁	FB ₁ + R
GSH	↑	nh	IL-1β	nh	↓	PGC1-α	↑	↓	SFA	↓	nh
GPx	↑	↑	IL-6	↑	nh	Sirt3	↑	↓	MUFA	↑	nh
MDA	↑	↓	IL-10	↓	nh	TRX1	↑	↑	PUFA	nh	nh
PCs	↑	↓	TNF-α	nh	nh	Hsp70	↑	↓	n6	nh	nh
SOD2	nh	↓				LONp1	↑	nh	n3	↑	nh
NFR2	↑	↑									

Magyarázat: FB₁: fumonizin B₁, FB₁+R: fumonizin B₁ + rooibos,

↑: növekvő / fokozó hatás, ↓: csökkentő / gátló hatás, a zöld nyilak a zöld (GR), a piros nyilak a fermentált (FR) rooibos hatását mutatják, a kék nyilak jelzik azt, ha mindkét tea azonos hatással bírt, nh: nincs hatás.

GSH: glutation, GPx: glutation-peroxidáz, MDA: malondialdehid, PCs: protein karbonil, SOD: szuperoxid-dizmutáz, NRF: nuclear factor erythroid 2-related factor 2, IL: interleukin, TNF: tumornekrózis faktor, PGC: peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator, Sirt: sirtuin, TRX: thioredoxin, Hsp: heat shock protein, LONp: lon protease homolog, SFA: saturated fatty acid, MUFA: monounsaturated fatty acid, PUFA: polyunsaturated fatty acid

4. Zárszó

Megoldást jelenthetnek a növényi kivonatok a mikotoxikózisok okozta egészségkárosító hatások megelőzésében, kivédésében? Erre a kérdésre sajnos jelenleg még nem tudunk egyértelmű választ adni.

Alkalmazásuk korlátjai:

- Bár kísérletesen, *in vivo* is igazolható többszintű hatásuk, a molekuláris szintű pontos hatásmechanizmusok, az egyes mikotoxinokkal való molekuláris kölcsönhatásuk még nem feltárt.
- Toxikus hatást ugyan nem tapasztaltak, de ennek még szükséges részletes toxikológiai vizsgálatokkal történő alátámasztása. Egy toxicitást becslő számítógépes modellezés, valamint csirkeembriókon végzett vizsgálat például jelentős fejlődési toxicitási kockázatot mutatott ki a luteolinnal kapcsolatban. A quercetin és a luteolin alacsony dózisban is enyhe ösztrogénszerű hatást fejtett ki (mindkét flavonoid jelen volt az általunk vizsgált fermentált rooibosban is) (ZHANG ÉS WU, 2022).
- Potenciális veszélyt jelenthet az is, hogy egyes polifenol-antioxidánsok befolyásolhatják egyes gyógyszer hatóanyagok lebontását. Így például a zöld és a fermentált rooiboskivonatok és az aszpalatin gátolta egyes citokróm P450 enzimek aktivitását *in vitro*, így befolyásolhatják egyes antidiabetikumok (pl. szulfonilurea) vagy zsírsanyagcserét szabályozó gyógyszerek (atorvasztatin) hatását (PATEL ÉS MTSAL, 2016). Később ezt a szerzők részben *in vivo* is igazolták, mert patkányban a zöld rooiboskivonat (12% aszpalatin) és az atorvasztatin együttes alkalmazása magasabb plazmakoncentrációhoz, ezáltal az atorvasztatin expozíciójának növekedéséhez vezetett (PATEL ÉS MTSAL, 2019).
- A felhasználásuk gyakorlati oldalát tekintve problémát jelent alacsony felszívódási arányuk, gyors (és nem ismert) metabolizmusuk, hajlamosak a lebomlásra fény, hő és alkalikus pH hatására. Mindezek kiküszöbölésére olyan új technológiák szükségesek (pl. nanohordozó kifejlesztése), amelyek javítják a hatóanyagok felszívódását, célzott eljuttatását és hatékonyságát.

- A nagy tisztaságú aktív összetevők kivonási folyamata bonyolult és költséges. A növényi alapanyagok elérhetősége általában regionális és szezonális, összetételük nem konstans, számos környezeti tényező (pl. talaj, időjárás) befolyásolja. Szükség van alacsony költségű, fenntartható ipari előállítási eljárások optimalizálására.

Ezen problémák megoldására, a felhasználhatóság biztonságának és célzott voltának javítása elérhetőnek tűnik a mai modern multiomikai eljárásoknak, a rendkívül fejlett és gyorsan fejlődő analitikai technikáknak köszönhetően. Az új, elérhető digitális technikák, mint például a molekuláris dokkolás, kvantitatív szerkezet-hatás összefüggés-vizsgálatok, a gépi tanulás és a hálózati farmakológia, olyan új eszközök, amelyek lehetővé teszik a természetes anyagok lehetséges hatásainak és célpontjainak minél pontosabb feltárását.

Összességében a növényi hatóanyagok alkalmazása jelentős ígéretet hordoz a modern gyógyászatban, de potenciáljuk még nem teljes mértékben kiaknázott. Ugyanakkor további kutatások szükségesek ahhoz, hogy felhasználásuk tudományosan megalapozott, pontosan szabályozott és biztonságos legyen.

Köszönetnyilvánítás

Kutatásainkat az Agrár-biotechnológia és precíziós nemesítés az élelmiszerbiztonságért Nemzeti Laboratórium projekt (RRF-2.3.1-21-2022-00007), valamint az MTA Vendégkutatói Programja (VK-10/2023) támogatta.

Irodalom

- ADABI, S. G., TORSHIZI, M. A. K., RAEI, H., & MARNEWICK, J. L. (2023). Effect of dietary n-3 fatty acid and rooibos (*Aspalathus linearis*) supplementation on semen quality, sperm fatty acids and reproductive performance of aged male broiler breeders. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 107(1), 248–261. <https://doi.org/10.1111/jpn.13705>
- ALI, O., & SZABÓ, A. (2024). Fumonisin distorts the cellular membrane lipid profile: A mechanistic insight. *Toxicology*, 506, 153860. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2024.153860>
- BRAMATI, L., AQUILANO, F., & PIETTA, P. (2003). Unfermented rooibos tea: quantitative characterization of flavonoids by HPLC-UV and determination of the total antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(25), 7472–7474. <https://doi.org/10.1021/jf0347721>
- CAO, C., XIAN, R., LIN, F., LI, XINTING, LI, XIAOWEN, QIANG, F., & LI, XINRAN. (2022). Fumonisin B1 induces hepatotoxicity in mice through the activation of oxidative stress, apoptosis and fibrosis. *Chemosphere*, 296, 133910. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.133910>
- CHIHOMVU, P., GANESAN, A., GIBBONS, S., WOOLLARD, K., & HAYES, M. A. (2024). Phytochemicals in drug discovery—A confluence of tradition and innovation. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(16), 8792. <https://doi.org/10.3390/ijms25168792>
- DOCRAT, T. F., ABDUL, N. S., & MARNEWICK, J. L. (2022). The Phytotherapeutic potential of commercial South African medicinal plants: current knowledge and future prospects. *Physical Sciences Reviews*, 9(1), <https://doi.org/10.1515/psr-2022-0136>
- ICHIYAMA, K., TAI, A., & YAMAMOTO, I. (2007). Augmentation of antigen-specific antibody production and IL-10 generation with a fraction from Rooibos (*Aspalathus linearis*) tea. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 71(2), 598–602. <https://doi.org/10.1271/bbb.60536>
- INANAMI, O., ASANUMA, T., INUKAI, JIN, T., SHIMOKAWA, S., KASAI, N., NAKANO, M., SATO, F., & KUWABARA, M. (1995). The suppression of age-related accumulation of lipid peroxides in rat brain by administration of Rooibos tea (*Aspalathus linearis*). *Neuroscience Letters*, 196(1–2), 85–88. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11853-o](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11853-o)
- KREUZ, S., JOUBERT, E., WALDMANN, K.-H., & TERNES, W. (2008). Aspalathin, a flavonoid in *Aspalathus linearis* (rooibos), is absorbed by pig intestine as a C-glycoside. *Nutrition Research*, 28(10), 690–701. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.08.002>

- KUMAR, A., NIRMAL, P., KUMAR, M., JOSE, A., TOMER, V., OZ, E., PROESTOS, C., ZENG, M., ELOBEID, T., SNEHA, K., & OZ, F. (2023). Major Phytochemicals: Recent Advances in Health Benefits and Extraction Method. *Molecules*, 28(2), 887. <https://doi.org/10.3390/molecules28020887>
- KUNISHIRO, K., TAI, A., & YAMAMOTO, I. (2001). Effects of rooibos tea extract on antigen-specific antibody production and cytokine generation in vitro and in vivo. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 65(10), 2137–2145. <https://doi.org/10.1271/bbb.65.2137>
- MAARMAN G. J. (2019). Cardioprotection conferred by rooibos (*Aspalathus linearis*): A mini review to highlight a potential mechanism of action. *South African Journal of Science*, 115(7/8), Art. #4653, 1–4. <https://doi.org/10.17159/sajs.2019/4653>
- MANOGARAN, P., BEERAKA, N. M., PAULRAJ, R. S., SATHIYACHANDRAN, P., & THAMMAIAPPA, M. (2023). Impediment of cancer by dietary plantderived alkaloids through oxidative stress: Implications of PI3K/AKT pathway in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Current Topics in Medical Chemistry*, 23(10), 860–877. <https://doi.org/10.2174/1568026623666230111154537>
- MARNEWICK, J. L. (2014). Antioxidant Properties of Rooibos (*Aspalathus linearis*) – In Vitro and in Vivo Evidence. In: Laher, I. (ed.) *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, https://doi.org/10.1007/978-3-642-30018-9_164
- MARNEWICK, J. L., BATENBURG, W., SWART, P., JOUBERT, E., SWANEVELDER, S., & GELDERBLOM, W. C. A. (2004). Ex vivo modulation of chemical-induced mutagenesis by subcellular liver fractions of rats treated with rooibos (*Aspalathus linearis*) tea, honeybush (*Cyclopia intermedia*) tea, as well as green and black (*Camellia sinensis*) teas. *Mutation Research*, 558(1–2), 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2003.12.003>
- MARNEWICK, J. L., JOUBERT, E., JOSEPH, S., SWANEVELDER, S., SWART, P., & GELDERBLOM, W. C. A. (2005). Inhibition of tumour promotion in mouse skin by extracts of rooibos (*Aspalathus linearis*) and honeybush (*Cyclopia intermedia*) unique South African herbal teas. *Cancer Letters*, 224(2), 193–202. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.11.014>
- MARNEWICK, J. L., JOUBERT, E., SWART, P., VAN DER WESTHUIZEN, F. H., & GELDERBLOM, W. C. (2003). Modulation of hepatic drug metabolizing enzymes and oxidative status by rooibos (*Aspalathus linearis*) and honeybush (*Cyclopia intermedia*), green and black (*Camellia sinensis*) teas in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(27), 8113–8119. <https://doi.org/10.1021/jf0344643>
- MARNEWICK, J. L., RAUTENBACH, F., VENTER, I., NEETHLING, H., BLACKHURST, D. M., WOLMARANS, P., & MACHARIA, M. (2011). Effects of rooibos (*Aspalathus linearis*) on oxidative stress and biochemical parameters in adults at risk for cardiovascular disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1), 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.08.061>
- MARNEWICK, J. L., VAN DER WESTHUIZEN, F. H., JOUBERT, E., SWANEVELDER, S., SWART, P., & GELDERBLOM, W. C. (2009). Chemoprotective properties of rooibos (*Aspalathus linearis*), honeybush (*Cyclopia intermedia*) herbal and green and black (*Camellia sinensis*) teas against cancer promotion induced by fumonisin B1 in rat liver. *Food and Chemical Toxicology*, 47(1), 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.11.004>
- McKAY, D. L., & BLUMBERG, J. B. (2007). A review of the bioactivity of South African herbal teas: Rooibos (*Aspalathus linearis*) and honeybush (*Cyclopia intermedia*). *Phytotherapy Research*, 21(1), 1–16. <https://doi.org/10.1002/ptr.1992>
- MERRILL, A. H., SULLARDS, M. C., WANG, E., VOSS, K. A., & RILEY, R. T. (2001). Sphingolipid metabolism: roles in signal transduction and disruption by fumonisins. *Environmental Health Perspectives*, 109, 283–289. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109s2283>
- MUMTAZ, A., ASHFAQ, U. A., UL QAMAR, M. T., ANWAR, F., GULZAR, F., ALI, M. A., SAARI, N., & PERVEZ, M. T. (2016). MPD3: A useful medicinal plants database for drug designing. *Natural Product Research*, 31(11), 1228–1236. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1233409>
- NIKOLOVA, V., PETROVA, S., PETKOVA, V., PAVLOVA, A., & GEORGIEVA, T. (2007). Antioxidant effects of rooibos tea on workers occupationally exposed to lead (abstract). *Toxicology Letters*, 172, 120–121. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.05.320>
- PATEL, O., MULLER, C., JOUBERT, E., LOUW, J., ROSENKRANZ, B., & AWORTWE, C. (2016). Inhibitory Interactions of *Aspalathus linearis* (Rooibos) Extracts and Compounds, Aspalathin and Z-2-(β-d-Glucopyranosyloxy)-3-phenylpropenoic Acid, on Cytochromes Metabolizing Hypoglycemic and Hypolipidemic Drugs. *Molecules*, 21(11), 1515. <https://doi.org/10.3390/molecules21111515>
- PATEL, O., MULLER, C. J. F., JOUBERT, E., ROSENKRANZ, B., TAYLOR, M. J. C., LOUW, J., & AWORTWE, C. (2019). Pharmacokinetic interaction of green rooibos extract with atorvastatin and metformin in rats. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1243. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01243>
- SCHULZ, H., JOUBERT, E., & SCHUTZE, W. (2003). Quantification of quality parameters for reliable evaluation of green rooibos (*Aspalathus linearis*). *European Food Research and Technology*, 216, 539–543. <https://doi.org/10.1007/s00217-003-0696-1>

- SPEER, K. E., MARNEWICK, J. L., DAVIES, S. E. H., TURNER, M., NIKOLOVA, V. L., DAY, R., MCKUNE, A. J., & NAUMOVSKI, N. (2024). The effect of rooibos tea (*Aspalathus linearis*) consumption on human health outcomes: A systematic literature review. *Beverages*, 10(4), 113. <https://doi.org/10.3390/beverages10040113>
- TÓTH, M., & PAPP, N. (2014). Ethnopharmacological data from Túrterebes, Szatmár county (Etnofarmakológiai adatok a Szatmár-megyei Túrterebesről). *Journal of History of Culture, Science and Medicine* (Művelődés-, Tudomány- és Orvostörténeti Folyóirat), 5(9), 117–129. <https://doi.org/10.17107/KH.2014.9.117-129>
- ULICN, A. O., GREKSAK, M., VANCOV, A. O., ZLATOS, L., GALBAVY, S., BOZEK, P., & NAKANO, M. (2003). Hepatoprotective effect of rooibos tea (*Aspalathus linearis*) on CCl₄-induced liver damage in rats. *Physiological Research*, 52, 461–466. <https://doi.org/10.33549/physiolres.930340>
- ZHANG, X., CHEN, J., MA, X., TANG, X., TAN, B., LIAO, P., YAO, K., & JIANG, Q. (2025). Mycotoxins in feed: Hazards, toxicology, and plant extract-based remedies. *Metabolites*, 15(4), 219. <https://doi.org/10.3390/metabo15040219>
- ZHANG, X., & WU, C. (2022). In Silico, In Vitro, and In Vivo Evaluation of the Developmental Toxicity, Estrogenic Activity, and Mutagenicity of Four Natural Phenolic Flavonoids at Low Exposure Levels. *ACS Omega*, 7(6), 4757–4768. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c04239>

Plant extracts (phytochemicals) as potential solutions to mycotoxin-induced challenges

Melinda Kovács ^{1,2}, András Szabó ^{1,2}, Ali Omeralfaroug ¹, Sheik Abdul Naeem ³,
Taskeen Fathima Docrat ⁴, Jeanine L. Marnewick ⁴

¹ Agrobiotechnology and Precision Breeding for Food Security National Laboratory, Department of Physiology and Animal Health, Institute of Physiology and Nutrition, Hungarian University of Agriculture and Life Sciences, Kaposvár, Hungary

² HUN-REN-MATE Mycotoxins in the Food Chain Research Group, Kaposvár, Hungary

³ Department of Biochemistry, Stellenbosch University, Stellenbosch, South Africa

⁴ Applied Microbial and Health Biotechnology Institute, Cape Peninsula University of Technology (CPUT), Bellville, South Africa

Summary

*The primary means of avoiding contamination with mycotoxins is to prevent the infection of plants by molds. In order to prevent the harmful effects of exposure to toxin concentrations below the regulated maximum limits in feed and food, it is essential to enhance the resistance of animal and human organisms (e.g., antioxidant protection and immune responsiveness). Plant-derived substances—such as essential oils, spices, medicinal herbs, and crude extracts—represent promising alternatives for the discovery of biofungicides and nutraceuticals aimed at mitigating mold infections and related mycotoxicoses. The pharmacological effects of plant extracts can be advantageously applied to reduce the damage caused by mycotoxins in livestock. Biologically active compounds may decrease the bioavailability of mycotoxins, mitigate the oxidative stress induced by mycotoxins due to their antioxidant capacity, and protect intestinal integrity by strengthening the gut barrier. They also may regulate the production of inflammatory cytokines and influence apoptosis. This chapter summarizes the beneficial effects of South African rooibos (*Aspalathus linearis*) and presents our own experimental results demonstrating the hepatoprotective effect of rooibos polyphenols in rats exposed to high levels of fumonisin B₁.*

Kulcsszavak: mycotoxins, phytochemicals, antioxidants, rooibos, fumonisin B₁



IgY-fejlesztések és élelmiszer-biztonsági alkalmazások – innovációk és jövőbeli kilátások

Nagyéri György ^{1,2}, Molnár Zsófia ¹, Plank Patrik ¹, Szőke Zsuzsanna ¹

¹ Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Genetika és Biotechnológia Intézet, Állatbiotechnológia Tanszék, Gödöllő

² Pécsi Tudományegyetem, Természettudományi Kar, Biológiai Intézet, Neurobiológiai Tanszék, Pécs

Összefoglalás

A tanulmány a baromfi (tojássárgából izolálható) immunglobulinjának (IgY) biotechnológiai jelentőségét és élelmiszer-biztonsági alkalmazásait ismerteti. Az élelmiszerlánc komplex környezeti és technológiai kockázatait, a patogén mikroorganizmusok, természetes és antropogén toxinok, környezetterhelők, valamint a globális kereskedelmi hálózatok új megoldások keresését is indokolják. Az IgY nagy mennyiségben, nem invazív módon kinyerhető, az emlős-immunglobulinhoz funkcionálisan hasonló ellenanyag, amely kiemelkedő stabilitással, és költséghatékonysággal rendelkezik. Bemutatjuk az IgY immunológiai sajátosságait, előnyeit, valamint az ipari léptékű termelés és tisztítás technológiáit. Hangsúlyt kapnak az élelmiszer-biztonsági alkalmazási területek: passzív immunizálás állat- és human egészségügyben, bakteriális és vírusos kórokozók, mikotoxinok és bakteriális toxinok detektálása és esetleges inaktiválása, biokonzerválási célú felhasználás, valamint diagnosztikai eljárások, bioszenzorok és gyors tesztek fejlesztése. Néhány innovatív technológia, nanohordozók, mikrokapszulázás, multivalens IgY-k, DNS-alapú immunizálási módszerek és rekombináns IgY-k is bemutatásra kerülnek. Bár az IgY széleskörű alkalmazása ígéretes, a bevezetést technológiai, költségbeli és szabályozási kihívások nehezítik. Ugyanakkor az IgY alkalmas lehet többek között az antibiotikumhasználat csökkentésére, a fenntartható élelmiszer-termelés támogatására, és új generációs biztonságtechnikai megoldások kialakítására.

Kulcsszavak: immunglobulin, IgY, élelmiszer-biztonság, bioszenzor

1. Bevezetés

Az élelmiszer-biztonság, különösen a klímaváltozás idejében, a fokozódó emberi (mezőgazdasági és ipari) aktivitások, környezetterhelések tekintetében, a 21. század egyik legnagyobb globális kihívása.

A folyamatban változó, újabb és újabb „kihívásokat” manifesztáló környezetben élő organizmusok, a növények így a haszonnövények vagy a többnyire velük a táplálkozással „érintkező” vadállomány, a házi- és haszonállatok, de az emberi populációk is, számos, természetes és/vagy antropogén eredetű, kockázatos/káros behatások (úgynevezett expozíciók) alatt áll(hat)nak.

Ismeretes, hogy az industrializáció és a társadalmi „evolúció” felgyorsulása, a természetes élőhelyek, biodiverzitás csökkenése, a mezőgazdasági-ipari művelésbe, hasznosításba fogott területek növekedése, valamint a klímaváltozással összefüggő természeti (hőmérséklet, csapadék) változások az expozíciók újabb és újabb mintázatait generálják.

Az expozíciók nemcsak akutan jelentkezhetnek, már hosszú távúak, krónikusak is lehetnek, és egy bioakkumulációban akár összetett, szinergista módon is hatnak az organizmusokra. Egy

folyamatos, hosszú távú behatás akár alacsony, a törvényi szabályozásban meghatározott határérték alatti dózisban is deponálódhat, halmozódhat olyan koncentrációkká melyek már tényleges biológiai hatást okoznak. Fenti behatások tér- és időbeni „dinamikája” napjainkban is változik; így új, eddig „nem jelentkezett” anyagokkal, koncentrációs szintekkel (és kiváltó okokkal, pl. kórokozók) találkozhatunk, vagy hogy az eddig nem érintett populációk egy adott lokalizációban is már az adott expozíció(k), anyagok vagy kórokozók hatásai alá kerülhetnek (MOLNÁR ÉS MTSAL, 2023).

A környezeti változások és a környezetterhelések mellett a növekvő népesség, a nemzetközi kereskedelem és a komplex élelmiszerlánc egyre több lehetőséget kínál, például az állati vagy humán patogének (baktériumok, vírusok, gombák) és/vagy toxikus anyagok (mikotoxinok, bakteriális endotoxinok, nehézfémek, növényvédő szerek, peszticidek stb.), például az élelmiszer-alapanyagokban (gabona, tej, tojás, hús) vagy a processzált termékekben (tejtermékek, gabonakészítmények, gyümölcslevek) való megjelenésére és fogyasztásukkal a bioakkumulálódására is.

Az EU-ban és így Magyarországon a törvényi szabályozás kötelezi a termelőket, illetve érintett szereplőket (átvevőket, gyártókat) néhány jól ismert, gyakori behatás (pl. veszélyes kémiai anyagok) vizsgálatára, azonban talán nem kellően rendelkezik a határértéket nem meghaladó koncentrációkkal kontaminált termények, minták esetében, különösen a felhasználás vonatkozásában.

Élelmiszer-biztonsági relevanciákban a hagyományos módszerek, mint például az antibiotikumok vagy tartósítószeres, vagy a „megkötő, adszorbens anyagok” alkalmazásai hatékonyak voltak, ám a rezisztencia kialakulása, „termékkontamináció” és a fogyasztói elvárások a „természetesebb” megoldások irányába terelték, terelik az alkalmazott kutatásokat és lehetséges alkalmazásokat.

Más egyebekkel együtt, ebben a kontextusban is előtérbe kerülhet a specifikus, célzott fejlesztésekből származó, targetellenes (pl. antimikotoxin, antikórokozó stb.) immunglobulin Y (IgY) alkalmazása, amelyet az adott környezetterhelő és/vagy élelmiszer-biztonsági kockázatot képviselő ágensekkel, targetekkel immunizált madarak, főként csirkék, tojóhibridek tojássárgájából lehet viszonylag egyszerűen kinyerni.

A tojások és IgY begyűjtése, feldolgozása az immunizálást követően (esetlegesen az immunválasz magasán tartása mellett) hosszú távon, hónapokon át, folyamatában megvalósítható.

Az IgY számos szempontból különleges: funkcionális analógja a humán immunglobulin G-nek (IgG), ugyanakkor a fejlesztése, előállítása rendkívül egyszerű (egyszerűbb, mint az IgG esetén); nem invazív, költséghatékony és nagy volumenben, gyorsan kivitelezhető eljárás.

Az elmúlt évtizedekben az IgY-kutatások és -alkalmazások fókusza jelentősen kiszélesedett; a diagnosztikai felhasználásoktól kezdve az élelmiszer-biztonsági alkalmazásokig terjed, beleértve a kórokozók elleni passzív immunizálást, a biokonzerválást és a bioszenzorok fejlesztését.

A következőkben áttekintjük az IgY-fejlesztések ismertebb és fontosabb eredményeit, innovációit, valamint felsorolunk jövőbeli perspektívákat, különös tekintettel az élelmiszer-biztonsági hasznosulás területére.

2. Az IgY immunológiai és technológiai alapjai

2.1. Az immunglobulinok általánosságban

Az immunglobulinok a humorális immunrendszer részeként, a környezetével interakcióban álló egyedek számára érkező behatások, az új, a szervezet számára addig „ismeretlen” anyagok, elemek (antigének) felismerésében, a behatással (expozíciókkal) szembeni védekezésben és

reakciókban, összességében az elsődleges majd a másodlagos immunválasz megvalósulásában vesznek részt.

Napjainkban az immunglobulinokat a biológiai szerepük mellett főként állat- és humán diagnosztikai, úgynevezett immunoassay-alapú mérési/detekciós eljárásokban vagy a praktikumban, mind a prophylaxisban és az (immun)terápiákban is alkalmazzák.

Felhasználásuk releváns mind a mezőgazdaság (eddig főként az állattenyésztés vonatkozásában) és mind a humán gyógyászat számára (akár táplálkozási kiegészítőként, akár ritkábban törzskönyvezett gyógyszerként).

Mezőgazdasági célok között élelmiszer-biztonsági aspektusokban a targetjükhöz (így vírusok, patogének, veszélyes anyagok stb.) való kötődés és így a targetek neutralizációja, inaktivációja is fontos lehet. A kötődés mind a haszonállatokban (pl. szarvasmarha, sertés, szárnyasok béltraktusában), de mind a származtatott, processzált termékekben (pl. tejben, tejtermékekben, húsban) valós problémára (pl. fertőzésre, bélmikroflóra-zavarokra, problémákra) adott valós megoldás lehet.

Ezek az ellenanyagok előállításuk, eredetük alapján lehetnek úgynevezett poliklonálisak (azaz az immunizált állat véréből tisztítják, nem ismert/lokalizált a tényleges termelő sejt, az izolált ellenanyag több termelő immunsejt által kifejezett „mixtúra”, ez az elsődleges „terméke” a fejlesztőnek). Lehetnek monoklonálisak (az immunizált állatból izolálják a termelő immunsejteket, daganatos sejtvonalakkal fuzionáltatva immortalizálják és szelektálják a praktikus „legalkalmasabb” termelő sejtet). A poliklonális „ellenanyag-mixtúra” egy adott target több részletét, epitópját is felismerheti (egy antitest egy epitóp felismerésére képes általánosságban), szélesebb körű targetálást érhet el, míg a monoklonális ellenanyag (amit a kialakított, fuzionált-szelektált, ún. hibridóma-sejtvonallal termeltetünk *in vitro* vagy *in vivo*) egy target-epitóphoz kötődik, ezzel általában az eljárásnak nagyobb specifitást biztosítva.

A célnak megfelelően mind a poliklonális, mind a monoklonális ellenanyag kellően vagy „leginkább” hatékony lehet a felhasználásokhoz (pl. a poliklonális antitest ideális lehet vírusok, baktériumok detektálásához, megkötéséhez, ahol a genetikai állomány változása miatt eredeti epitóp is változhat, de a hapténjellegű, kis molekulatömegű, stabil, perzisztens környezetterhelők monoklonális antitesttel hatékonyabban köthetők, ismerhetők fel).

A monoklonális ellenanyagokat ideális esetben egy végszelektált termelő sejtvonal (ún. hybridoma) állítja elő, melyeket (felszaporítva) szükség szerint, már az immunizálástól függetlenül a későbbiekben is lehet tetszőlegesen (időben, mennyiségben) ellenanyag-termeltetésre használni. A poliklonális antitestek esetén az immunizálást minden egyes termeltetés előtt ismételni, alkalmazni kell (aktuálisan mindig állatokon), így az egyes sarzsok között az ellenanyag minőségében, funkciójában különbözhet (BODÓ ÉS MTSAL, 2023).

Ma már rekombináns DNS-technikát felhasználva is előállíthatnak termelő vonalakat (TABLL ÉS MTSAL, 2024), például az úgynevezett phage display rendszerekben kifejezhetnek funkcionális fragmentumokat (ún. scFv, single-chain variable fragment) vagy akár transzfektált emlős termelő sejtvonalakat (pl. Chinese Hamster Ovarian, CHO-sejtek) felhasználva akár komplett immunglobulinokat.

Elmondhatjuk, hogy különösen élelmiszer-biztonsági relevanciákhoz, legtöbb esetben a poliklonális ellenanyagok használata tűnik a leginkább költséghatékony, és (még) alkalmas megoldásnak.

A poliklonális immunglobulinokat fenti alkalmazásokra főként emlős forrásokból biztosították; fejlesztése főleg egérben, patkányban, hörcsögben, nyúlban vagy nagyobb testű emlősökben (kecske, ló, juh) történik, ami az eljárástól függően invazív, eseteként alacsony hatékonyságú és költséges folyamat lehet.

Ma már elsősorban a monoklonális ellenanyagokat vagy rekombináns DNS-technikával létrehozott ellenanyagokat a termelő sejtvonalat felhasználva – állatetikai és praktikussági szempontok miatt – inkább *in vitro*, fermentorokban (bioreaktorokban) is előállíthatják, termeltetik, de a poliklonális ellenanyagok előállítása tradicionálisan még mindig az immunizált állatok folyamatos-szakaszos és/vagy terminális (ki)véreztetését és a begyűjtött vér tisztítását, majd az antitest formulázását jelenti.

Az alábbi táblázatban néhány szempont alapján összehasonlítjuk a poliklonális és monoklonális antitesteket.

1. táblázat. A monoklonális és a poliklonális antitestek összehasonlítása

Szempontok	Poliklonális ellenanyagok	Monoklonális ellenanyagok
előállítás (termeltetés)	többnyire <i>in vivo</i>	többnyire <i>in vitro</i>
felismerési célpontok	több epitóp	egy epitóp
előállítási költségek	viszonylag alacsony	magas
technológiai komplexitás	viszonylag könnyű	komplex
előállítás ideje	rövid (2-3 hónap)	hosszú (> 6 hónap)
hozam	nagy variabilitás	identikus
aspecifikus keresztkötések	tisztítástól függően lehetséges	alacsony

2.2. A madarak immunglobulinjai, az IgY

Az IgY a madarak, hüllők és kétélűek domináns szérumszuszpendi (illetve a tojásba transzportálódó) praktikusan „poliklonális” immunglobulinja (ZHANG ÉS MTSAL, 2017).

Szerkezetileg és funkcionálisan is hasonló az emlős-/humán IgG-hez, bár több szempontból is eltér attól. Az IgY az IgG-hez hasonlóan két-két nehéz és könnyű láncot tartalmaz (különböző proteázos kezelést követően különböző fragmensekre bontható). A nehézlánc egy variábilis és négy konstans régióból áll, és nem rendelkezik a kapocsrégióval. A molekula egésze megközelítőleg 180 kDa, a nehéz 68 kDa, a könnyű lánc 22 kDa (glikolizációtól is függően). A kapocsrégió hiánya révén az IgY-nehézlánc flexibilisebb, mint az IgG-nehézláncok (szerepet játszva talán az IgY-ra jellemző magas specificitásban). Az IgY hasonló feladatot lát el, mint az emlős-IgG. Az IgG-hez hasonlóan az IgY főként a másodlagos immunválaszban figyelhető meg. Először a vérben jelenik meg, majd a növekvő folliculusba kerül, és így később megjelenik a tojásban is. Ezek az anyai IgY-ok (mint természetes passzív immunizálás) biztosítják az embrió védelmét is. A transzportálódó IgY kerül a későbbiekben tisztításra, alkalmazásra (CAPOTÁ ÉS MTSAL, 2025).

Az IgY nem aktiválja az emlős/humán komplementrendszert, és például nem reagál az úgynevezett emlős-Fc-receptorokkal, a reumatoid faktorokkal vagy a humán anti-egér antitestekkel (ERIKSSON ÉS LARSSON, 2025). Az IgY egyes madarakban (kacsákban) úgynevezett csonkolt (truncated IgY, ΔIgY) formában is megtalálható (a „normális” szerkezet mellett), ez további előnyöket jelenthet egyes alkalmazásokban (LUNDQVIST ÉS MTSAL, 2006).

Praktikumát tekintve az IgY magas hőstabilitással (30 és 70 °C között), hőinaktiválással szembeni rezisztenciával és pH-stabilitással (pH = 3,5 és 11 között) rendelkezik. Az IgY rezisztenciája terápiás felhasználásokban még tovább növelhető egyéb, „inert” anyagokkal (proteinekkal és/vagy cukrokkal) történő együttes alkalmazással vagy hordozókkal (pl. nanokompozitokkal) konjugálva (LEE ÉS MTSAL, 2012). A kapcsolódó alkalmazott kutatások jelentős része erre fókuszál, terápiás célok bővítése vagy fejlesztése érdekében, a későbbiekben mi is említést teszünk róla.

Fontos, hogy az IgY praktikus alkalmazhatósága (pl. fagyaszthatóság, fagyasztva szárítás tolerálása, oldhatóság terén stb.) mellett ismert, hogy nem toxikus hatású az egyedre nézve (pl.

fogyasztása nem jár ismert „következményekkel, mellékhatásokkal”, általában nem indukál allergiás reakciókat sem) (ERIKSSON ÉS LARSSON, 2025).

Termelése, kinyerése, tisztítása egyszerű, mivel a tojássárgájában koncentrálódik, ahonnan könnyen, többféle metodikai alapon is tisztítható (lásd alább). Egy-egy tojásból akár 10 mg-os nagyságrendben is izolálható.

Fontos fejlesztendő terület még az olyan alkalmas, ipari/üzemi léptékű eljárások adaptálása, ami teljes módon, gyártási méretnöveléstől függetlenül is teljes egészében standardizálható, és azonos, magas minőségű IgY előállítását teszi lehetővé. Egyes biotechnológiai cégek már jelentős lépéseket tettek ezen a téren, azonban a technológiai kihívások és a jogszabályozás még nem áll harmóniában egymással (pl. nem egyértelmű, hogy a gyártásnak milyen követelményeknek, szabály- és szabványrendszereknek kell megfelelnie).

Előállítására a leggyakrabban használt baromfi, a házi tyúk (*Gallus gallus*), de egyéb szárnyasok, például a házi kacska (*Anas platyrhynchos domestica*), liba (*Anser anser domestica*), strucc (*Struthio camelus*) vagy fűrj (*Coturnix coturnix*) is használhatók, melyek konvencionális, teljes szerkezetű és méretű IgY-molekulával (is) rendelkeznek, több ismert izoformával. Ma már léteznek erre a célra (is) dedikáltan alkalmazható laboratóriumi baromfifajták (pl. White Leghorn, Rhode Island Red), de megfelelő tartástechnika mellett alkalmas, magas tojásproduktivitású fajták is alkalmazhatók. Ilyenkor fontos szempont lehet a tartási költségek, tartástechnika, tojásméret és tojáshozam, illetve a fajta betegségekkel szembeni „rezisztenciája” is. Munkacsoportunk például fejlesztéseiben gyakran használja a hazai (Bábolna) Tetra-SL LL tojóhibridet (<https://www.babolnatetra.com/termek/tetra-sl-ll/>).

Fontos szempont lehet a tartási/tenyésztési praktikumok mellett, a várható/tervezhető tojásproduktivitás, beállított tojástermelés (időzítés). Érdemes a magas tojáshozammal rendelkező fajták használatát megfontolni. Az állatokat egyedileg, ketrecben tartva, a tojásokat könnyen, szeparáltan individuálisan lehet gyűjteni. Az állatoknak biztosított táp szintén fontos lehet, például a magas treonintartalom segíti, növeli a tojásba történő IgY-termelődést.

Ismeretes, hogy egyetlen tojótyúk évente akár 20-40 gramm tisztított IgY-t is képes „termelni”, ami (mivel a tojások gyűjtése nem invazív folyamat, nem okoz fájdalmat, szenvedést az állatoknak) jóval etikusabb alternatívát jelent a hagyományos antitesttermeléshez képest (pl. nyulak, egerek immunizálása, véreztetése vagy akár ascites termeltetése monoklonális ellenanyag *in vivo* előállítása során).

Fenntartható, költséghatékony és tervezhető eljárás is, hiszen megfelelő tojóhibrid alkalmazásával akár hosszú távon, folyamatában, a csúcstermelés időszakában akár 22-24 óránként gyűjthető és tárolható.

A technológiai fejlesztések az utóbbi években az IgY specifikus tisztítására és stabilizálására koncentráltak. Olyan módszerek váltak elérhetővé és rutinszerűvé, mint például a polietilén-glikol (PEG) -kicsapás és/vagy az ultrafiltráció, az ioncserés vagy akár az affinitás kromatográfia.

Ezek a folyamatok kombináltan is alkalmazhatók, és gyakorlatilag az IgG-hez hasonló módon, magas tisztasági fokot elérve lehet a termékhez hozzájutni. Általában két lépcsőben történik a tisztítás, először egy un. crude (nyers, 60-70% tisztaságú) IgY kerül előállításra (pl. PEG precipitálással), majd tovább tisztítva (pl. affinitás alapon) a végleges (> 95% tisztaságú) IgY.

A stabilitás növelése érdekében, különösen a humán felhasználás céljából gyakran alkalmaznak a végleges IgY-on mikrokapszulázást és nanohordozókat.

3. IgY az élelmiszer-biztonság szolgálatában

Az IgY fő alkalmazási csoportjai (a mérési eljárásokban, kötőágensként való felhasználása mellett) a következők: passzív immunizálás – betegségek akut gyors kezelése és a konvencionális antibiotikum kiváltása, antibiotikum rezisztencia kialakulásának csökkentése.

Napjainkra az IgY-alapú fejlesztések és a kereskedelmi forgalomban kapható termékek, dedikált gyártók száma és az alkalmazások területe és száma folyamatosan nő (YAKHKESHI ÉS MTSAL, 2022).

Passzív immunizálás során egy másik élőlénnel, jelen esetben baromfival termeltetik a (pl. beteg) gazdaszervezetnek szükséges antitesteket, és azokat „azonnal”, még a saját immunválasz kialakulása előtt alkalmazzák (időt és lehetőséget biztosítva a gazdaszervezetnek a saját immunválaszának a kialakulásához).

Az alábbiakban szemléltethetjük a tej/tejtermékek példáján keresztül például a táplálékba kerülő fertőzések élelmiszer-biztonsági problémáját, relevanciáját.

Különböző forrásokból (pl. helytelen tartáskörülmények, higiénia, munkahigiénia, takarmány, berendezések, fejőgépek stb.) mikroorganizmusok (pl. állati és/vagy akár humán patogének, baktériumok vagy vírusok) juthatnak a tejbe. A tejben a processzálas folyamatában túlélhetnek (pl. bakteriospórák vagy mikotoxinok) és/vagy a gyártási folyamatot magát is zavarhatják, és lényegében felhalmozódnak akár az emberi fogyasztásra szánt termékekben, élelmiszerekben (vagy akár a processzálas során kerülnek be a gyártási folyamatokba). A termékek elfogyasztása során a humán populációkban tovább manifesztálód(hat)nak ezek a fertőzések, egészségügyi kockázatokot képviselve, károkat, betegségeket okozva. Fentiekén felül, ez valamennyi szinten jelentős gazdasági és termékreputációs károkat, fogyasztói bizalomvesztést is okoz (és sok esetben teljesen ellehetetleníti a termelőt).

Az IgY-alapú készítmények eddigi gyakori/elsődleges felhasználási területe a már a főleg táplálkozással bekerült targetek neutralizálása volt (főleg passzív immunizálás útján) (ERIKSSON ÉS LARSSON, 2025).

Ugyanakkor könnyű belátni, hogy hasonló céllal, a „neutralizálás”, persze megfelelő gazdasági megtérülést feltételezve, a termék-előállítás folyamatában és/vagy a nyersanyagokon is alkalmazásra kerülhetne.

A tejure visszatérve a praktikum (és törvényi szabályozás) előírja például a tejben található összes csíraszám (élő és élettelen baktériumok) vagy egy-egy kémiai target (pl. Aflatoxin M1) meghatározását (ami egyben az ár képzésben is fontos), azonban mondjuk a baktériumok specifikálására csak ritkán, általában valamilyen realizálódott „probléma” után kerül sor. Érdeemes lehet elgondolkozni azon, hogy a specifikus IgY akár a tejen történő előzetes, akár profilaxisszerű alkalmazásai hol lehetnek relevánsok.

Az alábbi táblázatban néhány élelmiszer-biztonsági relevanciájú IgY-alkalmazást sorolunk fel, inkább csak demonstratív jelleggel, a teljesség igénye nélkül.

2. táblázat. Néhány élelmiszer-biztonsági relevanciájú IgY-alkalmazás

Felhasználás típusa	Target, Cél	Hivatkozás
Kötőágens, immunassay-alapú detekciós eljárásokban	<i>Escherichia coli</i> O157:H7	(SUNWOO ÉS MTSAL, 2006)
	<i>Listeria spp</i>	(KIM ÉS MTSAL, 2005)
	<i>Campylobacter jejuni</i>	(HOCHÉL ÉS MTSAL, 2004)
	citrinkontamináció felderítése	(DUAN ÉS MTSAL, 2009)
	allergének identifikációja	(ALESSANDRO ÉS MTSAL, 2009)
Passzív immunizálás	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ellen cisztás fibrózisban	(CARLANDER ÉS MTSAL, 2000; KOLLBERG ÉS MTSAL, 2003; NILSSON ÉS MTSAL, 2007; 2008)
	<i>Helicobacter pylori</i>	(ATTALLAH ÉS MTSAL, 2009; NOMURA ÉS MTSAL, 2005; SHIN ÉS MTSAL, 2004)
	<i>Escherichia coli</i>	(MARQUARDT ÉS MTSAL, 1999; YOKOYAMA ÉS MTSAL, 1992)
	rotavírus-infekció	(KOVACS-NOLAN ÉS MTSAL, 2001)
	<i>Candida albicans</i>	(FUJIBAYASHI ÉS MTSAL, 2009; IBRAHIM ÉS MTSAL, 2008; WANG ÉS MTSAL, 2008)
	<i>Staphylococcus aureus</i> -infekció és toxikus sokk szindróma	(LECLAIRE ÉS MTSAL, 2002; SUGITAKONISHI ÉS MTSAL, 1996)
	rabies vírus megelőzése	(MOTOI ÉS MTSAL, 2005)
	xenotranszplantáció esetében fellépő hiperakut rejekció prevenciója	(FRYER ÉS MTSAL, 1999)
	csirkék passzív védelme Gumborobetegség	(ETERRADOSSI ÉS MTSAL, 1997; YOUSIF ÉS MTSAL, 2006)
	<i>Eimeria spp.</i> által okozott madárkokcidiózis	(LEE, ÉS MTSAL, 2009)
	kutya parvovírus-2	(VAN NGUYEN ÉS MTSAL, 2006)
	White spot betegség vírusa	(LU ÉS MTSAL, 2008; 2009)
	afrikai lóbetegség vírusa	(DU PLESSIS ÉS MTSAL, 1999)
	<i>Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis</i>	(SHIN ÉS MTSAL, 2009)
	szarvasmarha leukémiavírusa	(JULIARENA ÉS MTSAL, 2007)
Akut gyors kezelésként	láb és szájfertőzés szerotipizálása	(VEERASAMI ÉS MTSAL, 2008)
	<i>Yersinia ruckeri</i> okozta vörös szájbetegség	(LEE ÉS MTSAL, 2002)
	kígyóméreg kezelése (antiszérumok)	(ALMEIDA ÉS MTSAL, 1998; DE ALMEIDA ÉS MTSAL, 2008; MEENATCHISUNDARAM ÉS MTSAL, 2008; PAULY ÉS MTSAL, 2009)
Antibiotikum-helyettesítés	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	(LI ÉS JAVID 2018; WATSON ÉS MTSAL, 2020)
	<i>Edwardsiella tarda</i>	(GUTIERREZ ÉS MTSAL, 1993)

3.1. Patogén baktériumok elleni alkalmazások

Az IgY képes specifikusan neutralizálni különféle élelmiszer-eredetű kórokozókat. A fenti IgY kötőágensként és detekcióban is használható. Ezeknél a mérési eljárásoknál azonban fontos az érzékenység és a kimutatási határ (és a törvényi határértékek harmonizálása); sok esetben szükséges a detekció előtt a mintán valamilyen targetdúsítást és/vagy targetkivonást és -koncentrált alkalmazni.

Fontos kérdés még a formulázáson túl a megfelelő dozírozás megtalálása és esetleg az IgY ellen felépülő immunválasz kezelése (amennyiben a kezelés időtartamában ez még releváns lehet).

Néhány esetben az IgY-tartalmú tojássárga porítása, fagyasztva szárítása is alkalmas, elegendő a megfelelő hatás biztosítása érdekében.

Kísérleti és ipari kutatások igazolták hatékonyságát, néhányat külön is kiemelve:

- *Salmonella enterica*: az IgY-alapú készítmények csökkentik a fertőzött baromfik bélkolonizációját, ezáltal mérsékelik a kórokozó átjutását az élelmiszerláncba (XU ÉS MTSAL, 2011).
- *Escherichia coli* O157:H7: az IgY gátolja az adhéziót és a toxinok hatását, ami fontos a hús- és tejiparban (BAKHSI ÉS MTSAL, 2017).
- *Listeria monocytogenes*: kutatások szerint az IgY hozzájárulhat a ready-to-eat (RTE) termékek biztonságához.

3.2. Vírusok és természetes toxinok elleni védelem

Az IgY kimagasló neutralizáló potenciált mutatott rotavírus, norovírus és egyes aflatoxinok ellen is. Ez különösen fontos a tej- és bébiételgyártásban, ahol a fertőzésveszély súlyos következményekkel járhat. De említhetnénk például a bakteriális toxinokat is, például a SEB (*Staphylococcal enterotoxin B*) és az ellenük fejlesztett IgY-okat terápiás alkalmazásokban.

Bár nem élelmiszer-biztonsági relevanciájú, de érdekességként megemlíthetjük, hogy napjaink talán legnagyobb egészségügyi kihívására, a SARS-COVID19 vírusfertőzésre is fejlesztettek és alkalmaztak specifikus IgY-okat (pl. nazális kiegészítő kezelésként, különböző tüskefehérjék ellen termelt poliklonális IgY-tartalmú készítményeket). Talán kevésbé ismert, hogy hazai fejlesztés is indult ebben az irányban; a Pécsi Tudományegyetem, Nemzeti Virologiai Laboratórium és egy mohácsi cég, a Prophyl Kft. közreműködésével.

Munkacsoportunk érdeklődésének fókuszában egy napjainkra sajnos világszinten problémát jelentő természetes eredetű toxincsoport, a mikotoxinok csoportja áll. A mikotoxinok, vagy másnéven gabonatoxinok, bizonyos penészgombák másodlagos, sok esetben „antibiotikus célú, jellegű” metabolitjai.

A vonatkozó mikotoxin-ellenes IgY-fejlesztések elsődlegesen detekciós célúak, azonban ezek a kötőágensek akár inaktiválási, neutralizációs folyamatokban is szerepet játszhatnak vagy akár a „nemkívánatos” antibiotikus folyamatok csökkentésében is használhatók lennének. Megemlíthető, hogy például a sajtgyártásban a tej mikotoxin-szennyezettsége gátolhatja a fermentációt megvalósító *Lactobacillus* flóra összetevőit, vagy akár a haszonállat bélflórában a mikotoxin antibiotikus hatásaival fontos baktériumtörzseket zavarja.

Ismereteink szerint mostanáig kevés IgY-fejlesztés célzott mikotoxinokat (ahogy azt említettük a fentiekben is, kis molekulás targetek ellen sok esetben hatékonyabb monoklonális ellenanyagokat fejleszteni és használni). A publikációkban gyakran csak az IgY-fejlesztési folyamat, vagy az ott esetleg alkalmazott eltérő/újszerű technika a dokumentált, az antitestek tényleges, alkalmazásokban, méréseken vagy kezeléseken történő felhasználását nem publikálták.

Már a 90-es évek elején fejlesztettek poliklonális IgY-t aflatoxin B1 és M1 mikotoxinok ellen Leghorn tyúkokban (a szerzők szerint ez volt az első publikált anti-aflatoxin IgY-fejlesztés a világon, bár tényleges alkalmazását a kötőágensnek utána már nem említették). Egy másik mikotoxin, a T-2 ellen IgY-t fejlesztettek, amit korlátozottan gabonaextraktumokból történő T-2-mérésekhez alkalmaztak. Lateral flow rendszerben alkalmaztak már anti-T-2 és anti-fumonizin B1 IgY-t is. Citrinin, egy kevésbé gyakori/ismert mikotoxin ellen is fejlesztettek már IgY-ellenanyagot, amit indirekt kompetitív ELISA-eljárásban (spike-olt) növényi mátrixokon (búzaliszt, zab) is sikeresen alkalmaztak, ugyanakkor nem találtunk információt, hogy az IgY-t a releváns mátrixon, gyümölcsökön, gyümölcsleveleken is alkalmazták volna (MOLNÁR ÉS MTSAL, 2023).

3.3. Biokonzerválás és funkcionális élelmiszerek

Az IgY aktív összetevőként alkalmazható élelmiszerekben, például joghurtokban, italokban vagy táplálékkiegészítőkben.

Biokonzerválás során gyakorlatilag „természetes” módon, mikroorganizmusok, enzimek és/vagy biológiai molekulák segítségével növeljük az élelmiszerek biztonságát és eltarthatóságát (ez általában bizonyos mikroorganizmusok szaporodásának a gátlását jelenti). Élelmiszerek (már általában a fogyasztóhoz került termékek) romlásában érintett gyakoribb, sok esetben akár súlyos betegségeket okozó patogének inaktiválását, neutralizálását lehet elérni például specifikus IgY-adalékként való alkalmazásával. Számtalan alkalmazás ismert, fenti célból IgY-t fejlesztettek például *Listeria monocytogenes*, *Salmonella*, *E. coli* törzsek stb. ellen (lásd 2. táblázat).

A mikrokapszulázási technikák révén a hőstabilitás és a gyomorsavval szembeni ellenállás is javítható, így az IgY probiotikumokkal kombinálva szinergista hatást fejthet ki. Habár az IgY stabil molekulának számít, bizonyos alkalmazáskor (pl. amikor orálisan juttatják a szervezetbe és a béltraktus eléréséhez a gyomornedv/gyomor savas közege kémiai stresszének tolerálására van szükség), alkalmazhatunk hasonló célból más molekulákon is „rutin jelleggel” használt anyagokat, védelmi jelleggel. Ilyen esetekben az anyagok és az IgY is különböző polimerekkel (pl. alginát, kitozán), lipidekkel, fehérjékkel boríthatók, csomagolhatók. A mikrokapszulázás nemcsak a gyomorsav ellen jelenthet védelmet, de szabályozottabb „hatóanyag-kiszabadulás”, dozírozást és hosszabb eltarthatóságot is biztosít. Esetenként hasonló eljárásokat alkalmaznak orális (pl. fogszuvasodás kiváltásában érintett) bakteriális elemek ellen (LEE ÉS MTSAL., 2012).

Nanohordozóhoz; liposzómákhoz, hidrogélekhez, polimer vagy szervesetlen nanohordozókhoz (gyöngyök, csövek, szcaffoldok) való kapcsolás hasonló célból történhet, összességében jobb biohasznosulás eredményezése a cél (BAKHSI ÉS MTSAL., 2017). Esetenként a nanohordozók „vektor-ként” is funkcionálhatnak, segítve akár az IgY sejtekbe történő bejutását és intracelluláris target-hez való kötődés kialakulását. Megjegyzendő, hogy sok esetben a nanohordozókhoz való konjugálás akár detekciós célból is történhet, például úgynevezett lateral flow eljárásokban arany vagy ezüst nanopartikulumokat alkalmazva (pl. a tesztcsíkon megjelenve, a színt biztosítva).

3.4. Diagnosztika és bioszenzorok

Az IgY-t széles körben alkalmazzák immundiagnosztikai rendszerekben. Az élelmiszer-biztonsági célú gyorsteszték (pl. főleg az ún. enzyme-linked immunosorbent assay, enzimhez kötött immun-szorbens-próba (ELISA), laterális áramlási tesztek, gyorsteszték, amperometriás eljárások stb.) fejlesztésében kulcsszerepe van, mivel kevésbé ad keresztreakciót emlős fehérjékkel, így specifikusabb és megbízhatóbb detektálást tesz lehetővé.

Az immunoassay-rendszerek elterjedtek az élelmiszer-biztonság területén, elsősorban (elő-)szűrésre alkalmazzák, hiszen sokszor a tényleges felhasználás helyén (átvevőpontokon, üzemi laboratóriumokban) minimális laborfelszereltség és szaktudás nélkül is alkalmazhatók. Sokszor csak az előszűrés során pozitívnak bizonyult mintákat küldik tovább megerősítésre a törvényi szabályozásban is deklarált, standard, valamilyen kémiai analízisen alapuló nagyműszeres mérésre. Megjegyzendő, hogy akár fenti műszeres eljárások is alkalmazhatnak akár IgY-alapú elemeket (pl. a target extrakciója, koncentrációja, a minta mérési előkezelése során).

Az IgY teljesen *equivalens* módon alkalmazható gyakorlatilag bármilyen immunoassay-ben, bármilyen aspektusban, mint az emlős immunglobulinok, sőt néhány szerkezeti tulajdonsága eseténként előnyösebbé is teszi. Hasonló/azonos módon konjugálható (pl. biotinálható vagy peroxidázhoz kapcsolható), felületi kémiákban, immobilizálásokban alkalmazhatók. Mikrogyöngyök felszínéhez köthetők (pl. multiplexáramlási citometriás mérésekhez) vagy nanopartikulumokkal

(arany, ezüst, egyéb) is köthetők (pl. lateral flow tesztekben, immunoblot technikákban) (DOU ÉS MTSAL, 2022).

Nagy előnye még például, hogy nagyobb targetek detektálásakor, fehérjék, vírusok, baktériumok stb., úgynevezett sandwich rendszerekben, mind befogó mind a detektor antitestként akár ugyanaz az IgY is alkalmazható.

Ismereteseek az IgY alkalmazásai optikai (kromogén, chemilumineszcens, fluoreszcens) vagy elektrokémiai (amperometriai) detekcióval párosítva (elektród felszínére immobilizálva), de akár jóval érzékenyebb eljárásokban, például plazmon-rezonanciás bioszenzorként (SPR) vagy Raman-spektroszkópiában is használják (VIKINGE ÉS MTSAL, 1998).

Multiplex mérési rendszerekben is alkalmazták már, vagy targetenként dedikált IgY-ok vagy pedig multivalens IgY „mixtúra” alkalmazásával, különböző platformokon (áramlási citometria, protein microarray stb.).

IgY-alapú bioszenzorok és dedikált készülékek nemcsak az élelmiszer-biztonságban, de akár környezeti, környezetvédelmi monitoringban (természetes vizek, ivóvíz, szennyvíz kezelés) is megtalálhatók (MOLNÁR ÉS MTSAL, 2023).

4. Innovációk az IgY-kutatásban és fejlesztésben

Az utóbbi évtizedben több irányban is jelentős innováció történt; a teljesség igénye nélkül néhányat felsorakoztatunk:

- Nanotechnológiai hordozók – liposzómák és biopolimer mátrixok segítik a stabil és célzott IgY-szállítást (BAKHSI ÉS MTSAL, 2017). A kutatások hasznosulhatnak mind terápiás és detekciós célokra is.
- „Genetikai immunizálás” – DNS-vakcinákkal előállított IgY specifikusabb és erősebb választ ad. A technika hasonló a fejlett humán vírusvektor-alapú vakcinázáshoz (COVA, 2005).
- A poliklonális IgY-előállítás nehéz standardizálhatóságára lehet megoldás még egy „monoklonális” jellegű technológiával előállított, rekombináns IgY fejlesztése (phage display vagy hasonló rendszerek alkalmazásával (TABLL ÉS MTSAL, 2024)).
- Multivalens IgY-k – egyszerre több kórokozó vagy egyéb target (akár kórokozó és termelt toxinja, adott területre jellemző mikotoxin ko-lokalizáció, gyártási láncban folyamatában lehetséges, megjelenő targetek stb.) ellen fejleszthetők kombinált készítmények. Jelenleg munkacsoportunk is folytat ilyen fejlesztéseket (SUN ÉS MTSAL, 2018)
- Edible immunotherapy – IgY beépítése funkcionális élelmiszerekbe, amely egyszerre szolgál megelőző és terápiás céllal. Ma már ismert termék a bélflóra egyensúlyának elősegítése, száj- és ínyegészség- vagy gyomoregészség-fenntartás érdekében fejlesztve (RAHMAN ÉS MTSAL, 2013)
- Bioszenzor-integráció – IgY-alapú nanobioszenzorok képesek nagy érzékenységgű valós idejű kórokozó-monitoringra (ROUSHANI ÉS MTSAL, 2020) vagy akár termékromlás-detekcióra (pl. hisztaminek) az élelmiszer-feldolgozó üzemekben. Fenti eljárások kiválthatják a jelenleg konvencionális mikrobiológiai lemezöntéses és/vagy a (valós idejű) polimeráz láncreakción (PCR) alapuló technikákat vagy akár nagyműszeres kémiai analíziseket.

5. Kihívások és korlátok

Részben ismételve, de jelen fejezetben külön hangsúlyozva is elmondható, hogy bár az IgY ígéretes eszköz az élelmiszer-biztonságban, számos tényező gátolja jelenleg széleskörű ipari bevezetését és alkalmazását. Néhány ilyen tényező lehet:

- Stabilitás: egyes (főleg a gasztrointesztinális rendszerben való) alkalmazásokban a viszonylagos ellenálló szerkezet is további módosításokra, védelemre szorulhat; a magas hő, extrém pH és proteázok (könnyen) denaturálhatják (bár megjegyzendő, hogy ez igaz az emlős immunglobulinokra is).
- Reguláció: jogszabályi besorolása nem minden országban egyértelmű (gyógyszer, élelmiszer-adalék, táplálékkiegészítő?) a gyártásra és a felhasználás-gyártás kontextusra sem tér ki minden esetben.
- Technikai szempontok: a poliklonális IgY (és ugyanúgy az emlős immunglobulin) fejlesztése haptén jellegű kismolekulák (pl. mikotoxinok, növényvédő szerek vagy hasonló perzisztens szennyező anyagok) ellen számos kihívás elé is állíthatja a fejlesztőket. A monoklonális IgY-technika (elsősorban a phage display) még mindig költségesnek tekinthető.
- Költségek: bár olcsóbb, mint a hagyományos (poliklonális) antitest-előállítás, a tisztítás és formulázás, amennyiben szükséges, még mindig extra költségeket és kihívást jelent. A költségoptimalizálás az ipari/üzemi méretre történő átállás függvényében elengedhetetlen szempont és megfontolás tárgya.
- Piaci elfogadottság: habár ismereteink szerint nem okoz direkt egészségügyi „károkat”, fogyasztói edukáció szükséges az állati eredetű antitestek élelmiszeripari alkalmazásáról. A fogyasztóban tudatosítani kell, hogy az IgY és a tojás fogyasztása kockázati szempontokból nem tér el egymástól (sőt, az IgY elvileg már mentes az esetlegesen a tojásban előforduló egyéb kockázatoktól)

6. Jövőbeli kilátások

Az IgY-fejlesztések jövője szorosan összekapcsolódik az élelmiszer-biztonság (és egyéb alkalmazási területeinek) új generációs megoldásaival. A képzeteknek, lehetőségeknek szinte semmi sem szabhat határt (vagy maximum elsősorban az adott fejlesztőcsoport finansziális lehetőségei, illetve maga a tervezhető megtérülés) néhány elgondolást azért megosztunk az alábbiakban:

- Integrált élelmiszerlánc-védelem: az IgY alkalmazása a termelés, feldolgozás és fogyasztás minden szintjén elképzelhető és előnyökkel járhat.
- Perszonalizált, adott személyre szabott táplálkozás: egyéni kockázati tényezőkhöz illeszkedő IgY-kiegészítők perspektívusak.
- Fenntarthatóság: állatbarát, gazdaságos és környezetkímélő alternatívája az antibiotikumoknak. Megjegyzendő, hogy az antibiotikumokkal szemben egyre inkább terjeszkedő zéró tolerancia miatt a relevanciája is egyre magasabb.
- Szabályozás és standardizáció: várhatóan egységes irányelvek születnek az IgY élelmiszeripari és orvosi alkalmazásáról.

7. Összegzés

Az IgY a modern élelmiszer-biztonság egyik ígéretes biotechnológiai eszköze. Könnyen, nagy mennyiségben, költséghatékonyan előállítható, bár a gyártási folyamatok standardizálása továbbra is hordoz technológiai kihívásokat. Az antimikrobiális rezisztencia elleni harcban, valamint a fogyasztói bizalom erősítésében is kulcsszerepet tölthet be.

A kapcsolódó innovatív technológiai fejlesztések – így többek között a nanohordozók, multivalens antitestek, funkcionális élelmiszerek – új távlatokat nyithatnak, ugyanakkor a gyakorlati alkalmazások (elsősorban a gyártási oldalról érkező problémák miatt) előtt még több kihívást kell megoldani, illetve a szabályozást is módosítani kell.

A jövőben az IgY integrált megoldásként jelenhet meg az élelmiszerlánc minden szintjén, hozzájárulva a biztonságosabb és fenntarthatóbb élelmiszer-ellátáshoz.

Köszönetnyilvánítás

A munkát a Magyar Nemzeti Laboratórium Projekt, RRF-2.3.1-21-2022-00007 számú projekt támogatta.

Irodalom

- ALESSANDRO, R., GALLO, A., BARRANCA, M., PRINCIPE, S., TAVERNA, S., DURO, G., CASSATA, G., BECCHI, M., FONTANA, S., & DE LEO, G. (2009). Production of an egg yolk antibody against *Parietaria judaica* 2 allergen. *Poultry Science*, 88(8), 1773–1778. <https://doi.org/10.3382/ps.2009-00054>
- ALMEIDA, C. M., KANASHIRO, M. M., RANGEL FILHO, F. B., MATA, M. F., KIPNIS, T. L., & DA SILVA, W. D. (1998). Development of snake antivenom antibodies in chickens and their purification from yolk. *The Veterinary Record*, 143(21), 579–584. <https://doi.org/10.1136/vr.143.21.579>
- ATTALLAH, A. M., ABBAS, A. T., ISMAIL, H., ABDEL-RAOUF, M., & EL-DOSOKY, I. (2009). Efficacy of Passive Immunization with IgY Antibodies to a 58-kDa H. pylori Antigen on Severe Gastritis in BALB/c Mouse Model. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 30(4), 359–377. <https://doi.org/10.1080/15321810903187922>
- BAKHSHI, M., EBRAHIMI, F., NAZARIAN, S., ZARGAN, J., BEHZADI, F., & GARIZ, D. S. (2017). Nano-encapsulation of chicken immunoglobulin (IgY) in sodium alginate nanoparticles: In vitro characterization. *Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization*, 49, 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.06.002>
- BODÓ, K., NAGYÉRI, G., MOLNÁR, Z., SÁRA, L., POSTA, K., BODROGI, L., & SZŐKE, Z. (2023). [Possible applications of poultry immunoglobulins focusing on mycotoxin environmental loads and human influence]. *Orvosi Hetilap*, 164(39), 1527–1536. <https://doi.org/10.1556/650.2023.32887>
- CAPOTĂ, R., CIAUȘU-SLIWA, D., BOSTĂNARU-ILIESCU, A.-C., NĂSTĂSĂ, V., & MAREȘ, M. (2025). Latest Findings in Immunoglobulin Y Technologies and Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(13), 6380. <https://doi.org/10.3390/ijms26136380>
- CARLANDER, D., KOLLBERG, H., WEJÅKER, P.-E., & LARSSON, A. (2000). Peroral immunotherapy with yolk antibodies for the prevention and treatment of enteric infections. *Immunologic Research*, 21(1), 1–6. <https://doi.org/10.1385/IR:21:1:1>
- COVA, L. (2005). DNA-designed avian IgY antibodies: Novel tools for research, diagnostics and therapy. *Journal of Clinical Virology*, 34, S70–S74. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(05\)80013-7](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(05)80013-7)
- DE ALMEIDA, C. M. C., DA SILVA, C. L., COUTO, H. P., ESCOCARD, R. DE C. M., DA ROCHA, D. G., SENTINELLI, L. DE P., KIPNIS, T. L., & DA SILVA, W. D. (2008). Development of process to produce polyvalent IgY antibodies anti-African snake venom. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*, 52(2), 293–301. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.05.022>
- DOU, L., ZHANG, Y., BAI, Y., LI, Y., LIU, M., SHAO, S., LI, Q., YU, W., SHEN, J., & WANG, Z. (2022). Advances in Chicken IgY-Based Immunoassays for the Detection of Chemical and Biological Hazards in Food Samples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(4), 976–991. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c06750>
- DU PLESSIS, D. H., VAN WYNGAARDT, W., ROMITO, M., DU PLESSIS, M., & MAREE, S. (1999). The use of chicken IgY in a double antibody sandwich ELISA for detecting African horsesickness virus. *The Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 66(1), 25–28.

- DUAN, Z.-H., LIN, Z.-S., YAO, H.-R., GAO, Y.-H., ZHANG, K., ZHAO, S.-Q., & ZHU, Z.-Y. (2009). Preparation of artificial antigen and egg yolk-derived immunoglobulin (IgY) of citrinin for enzyme-linked immunosorbent assay. *Biomedical and Environmental Sciences: BES*, 22(3), 237–243. [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(09\)60051-9](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(09)60051-9)
- ERIKSSON, M., & LARSSON, A. (2025). Avian Antibodies as Potential Therapeutic Tools. *Antibodies (Basel, Switzerland)*, 14(1), 18. <https://doi.org/10.3390/antib14010018>
- ETERRADOSSI, N., TOQUIN, D., ABBASSI, H., RIVALLAN, G., COTTE, J. P., & GUITTET, M. (1997). Passive protection of specific pathogen free chicks against infectious bursal disease by in-ovo injection of semi-purified egg-yolk antiviral immunoglobulins. *Journal of Veterinary Medicine. Series B*, 44(1–10), 371–383. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1997.tb00988.x>
- FRYER, J., FIRCA, J., LEVENTHAL, J., BLONDIE, B., MALCOLM, A., IVANCIC, D., GANDHI, R., SHAH, A., PAO, W., ABECASSIS, M., KAUFMAN, D., STUART, F., & ANDERSON, B. (1999). IgY anti-porcine endothelial cell antibodies effectively block human anti-porcine xenoantibody binding. *Xenotransplantation*, 6(2), 98–109. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3089.1999.00015.x>
- FUJIBAYASHI, T., NAKAMURA, M., TOMINAGA, A., SATOH, N., KAWARAI, T., NARISAWA, N., SHINOZUKA, O., WATANABE, H., YAMAZAKI, T., & SENPUKU, H. (2009). Effects of IgY against *Candida albicans* and *Candida* spp. Adherence and Biofilm Formation. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 62(5), 337–342. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2009.337>
- GUTIERREZ, M. A., MIYAZAKI, T., HATTA, H., & KIM, M. (1993). Protective Properties of egg yolk IgY containing anti-*Edwardsiella tarda* antibody against paracolo disease in the Japanese eel, *Anguilla japonica* Temminck Schlegel. *Journal of fish diseases*, 16(2), 113–122. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.1993.tb00854.x>
- HOCHÉ, I., VIOCHNA, D., SKVOR, J., & MUSIL, M. (2004). Development of an indirect competitive ELISA for detection of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* O:23 in foods. *Folia Microbiologica*, 49(5), 579–586. <https://doi.org/10.1007/BF02931537>
- IBRAHIM, E.-S. M., RAHMAN, A. K. M. S., ISODA, R., UMEDA, K., VAN SA, N., & KODAMA, Y. (2008). In vitro and in vivo effectiveness of egg yolk antibody against *Candida albicans* (anti-CA IgY). *Vaccine*, 26(17), 2073–2080. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.02.046>
- JULIARENA, M., GUTIERREZ, S., & CERIANI, C. (2007). Chicken antibodies: A useful tool for antigen capture ELISA to detect bovine leukaemia virus without cross-reaction with other mammalian antibodies. *Veterinary Research Communications*, 31(1), 43–51. <https://doi.org/10.1007/s11259-006-3422-1>
- KIM, S.-H., PARK, M.-K., KIM, J.-Y., CHUONG, P. D., LEE, Y.-S., YOON, B.-S., HWANG, K.-K., & LIM, Y.-K. (2005). Development of a sandwich ELISA for the detection of *Listeria* spp. Using specific flagella antibodies. *Journal of Veterinary Science*, 6(1), 41–46. <https://doi.org/10.4142/jvs.2005.6.1.41>
- KOLLBERG, H., CARLANDER, D., OLESEN, H., WEJÅKER, P., JOHANNESSON, M., & LARSSON, A. (2003). Oral administration of specific yolk antibodies (IgY) may prevent *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis: A phase I feasibility study. *Pediatric Pulmonology*, 35(6), 433–440. <https://doi.org/10.1002/ppul.10290>
- KOVACS-NOLAN, J., SASAKI, E., YOO, D., & MINE, Y. (2001). Cloning and Expression of Human Rotavirus Spike Protein, VP8*, in *Escherichia coli*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 282(5), 1183–1188. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4717>
- LECLAIRE, R. D., HUNT, R. E., & BAVARI, S. (2002). Protection against Bacterial Superantigen Staphylococcal Enterotoxin B by Passive Vaccination. *Infection and Immunity*, 70(5), 2278–2281. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.5.2278-2281.2002>
- LEE, J., KANG, H.-E., & WOO, H.-J. (2012). Stability of orally administered immunoglobulin in the gastrointestinal tract. *Journal of Immunological Methods*, 384(1–2), 143–147. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2012.06.001>
- LEE, S. B., MINE, Y., & STEVENSON, R. M. (2002). Effects of hen egg yolk immunoglobulin in passive protection of rainbow trout against *Yersinia ruckeri*. *J Agric Food Chem*, 48(1), 110–115. <https://doi.org/10.1021/jf9906073>
- LEE, S. H., LILLEHOJ, H. S., PARK, D. W., JANG, S. I., MORALES, A., GARCÍA, D., LUCIO, E., LARIOS, R., VICTORIA, G., MARRUFO, D., & LILLEHOJ, E. P. (2009b). Protective effect of hyperimmune egg yolk IgY antibodies against *Eimeria tenella* and *Eimeria maxima* infections. *Veterinary Parasitology*, 163(1–2), 123–126. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.04.020>
- LI, H., & JAVID, B. (2018). Antibodies and tuberculosis: Finally coming of age? *Nature Reviews. Immunology*, 18(9), 591–596. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0028-0>
- LU, Y., LIU, J., JIN, L., LI, X., ZHEN, Y., XUE, H., LIN, Q., & XU, Y. (2009). Passive immunization of crayfish (*Procambarus clarkii*) with chicken egg yolk immunoglobulin (IgY) against white spot syndrome virus (WSSV). *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 159(3), 750–758. <https://doi.org/10.1007/s12010-009-8555-6>

- LU, Y., LIU, J., JIN, L., LI, X., ZHEN, Y., XUE, H., YOU, J., & XU, Y. (2008). Passive protection of shrimp against white spot syndrome virus (WSSV) using specific antibody from egg yolk of chickens immunized with inactivated virus or a WSSV-DNA vaccine. *Fish Shellfish Immunology*, 25(5), 604–610. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2008.08.010>
- LUNDQVIST, M. L., MIDDLETON, D. L., RADFORD, C., WARR, G. W., & MAGOR, K. E. (2006). Immunoglobulins of the non-galliform birds: Antibody expression and repertoire in the duck. *Developmental and Comparative Immunology*, 30(1–2), 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2005.06.019>
- MARQUARDT, R. R., JIN, L. Z., KIM, J.-W., FANG, L., FROHLICH, A. A., & BAIDOO, S. K. (1999). Passive protective effect of egg-yolk antibodies against enterotoxigenic Escherichia coli K88+ infection in neonatal and early-weaned piglets. *FEMS Immunology Medical Microbiology*, 23(4), 283–288. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01249.x>
- MEENATCHISUNDARAM, S., PARAMESWARI, G., MICHAEL, A., & RAMALINGAM, S. (2008). Studies on pharmacological effects of Russell's viper and Saw-scaled viper venom and its neutralization by chicken egg yolk antibodies. *International Immunopharmacology*, 8(8), 1067–1073. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.03.017>
- MOLNÁR, Z., TÓTH, A., BODÓ, K., TÖRÖK, T., BABARCI, B., BODROGI, L., TÖRÖK, A., NAGYÉRI, G., & SZÓKE, Z. (2023). Perspektívák a csirkeantitestek immunoassay-ben történő használatához a mikotoxinexpozíciós szintek kimutatására: Irodalmi összefoglaló. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 145(2), 83–95. <https://doi.org/10.56385/magyallov.2023.02.83-95>
- MOTOI, Y., SATO, K., HATTA, H., MORIMOTO, K., INOUE, S., & YAMADA, A. (2005). Production of rabies neutralizing antibody in hen's eggs using a part of the G protein expressed in Escherichia coli. *Vaccine*, 23(23), 3026–3032. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.11.071>
- NILSSON, E., AMINI, A., WRETLIND, B., & LARSSON, A. (2007). Pseudomonas aeruginosa infections are prevented in cystic fibrosis patients by avian antibodies binding Pseudomonas aeruginosa flagellin. *Journal of Chromatography B*, 856(1–2), 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.05.029>
- NILSSON, E., LARSSON, A., OLESEN, H. V., WEJÅKER, P., & KOLLBERG, H. (2008). Good effect of IgY against Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis patients. *Pediatric Pulmonology*, 43(9), 892–899. <https://doi.org/10.1002/ppul.20875>
- NOMURA, S., SUZUKI, H., MASAOKA, T., KURABAYASHI, K., ISHII, H., KITAJIMA, M., NOMOTO, K., & HIBI, T. (2005). Effect of Dietary Anti-Urease Immunoglobulin Y on Helicobacter pylori Infection in Mongolian Gerbils. *Helicobacter*, 10(1), 43–52. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2005.00290.x>
- PAULY, D., DORNER, M., ZHANG, X., HLINAK, A., DORNER, B., & SCHADE, R. (2009). Monitoring of laying capacity, immunoglobulin Y concentration, and antibody titer development in chickens immunized with ricin and botulinum toxins over a two-year period. *Poultry Science*, 88(2), 281–290. <https://doi.org/10.3382/ps.2008-00323>
- RAHMAN, S., VAN NGUYEN, S., ICATLO, F. C., UMEDA, K., & KODAMA, Y. (2013). Oral passive IgY-based immunotherapeutics: A novel solution for prevention and treatment of alimentary tract diseases. *Human Vaccines Immunotherapeutics*, 9(5), 1039–1048. <https://doi.org/10.4161/hv.23383>
- ROUSHANI, M., RAHMATI, Z., GOLCHIN, M., LOTFI, Z., & NEMATI, M. (2020). Electrochemical immunosensor for determination of Staphylococcus aureus bacteria by IgY immobilized on glassy carbon electrode with electro-deposited gold nanoparticles. *Microchimica Acta*, 187(10), 567. <https://doi.org/10.1007/s00604-020-04547-6>
- SHIN, J.-H., ROE, I.-H., & KIM, H.-G. (2004). Production of anti-Helicobacter pylori urease-specific immunoglobulin in egg yolk using an antigenic epitope of H. pylori urease. *Journal of Medical Microbiology*, 53(1), 31–34. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05327-0>
- SHIN, S. J., LEE, S.-S., MANNING, E. J. B., & COLLINS, M. T. (2009). Production of and applications for a polyclonal IgY diagnostic reagent specific for Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis. *Journal of Microbiology (Seoul, Korea)*, 47(5), 600–609. <https://doi.org/10.1007/s12275-009-0052-7>
- SUGITA-KONISHI, Y., SHIBATA, K., YUN, S. S., HARA-KUDO, Y., YAMAGUCHI, K., & KUMAGAI, S. (1996). Immune Functions of Immunoglobulin Y Isolated from Egg Yolk of Hens Immunized with Various Infectious Bacteria. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 60(5), 886–888. <https://doi.org/10.1271/bbb.60.886>
- SUN, L., ZHANG, Z., ZENG, B., CHEN, Y., LI, H., ZHOU, H., ZHANG, Z., & LI, Z. (2018). [Preparation of multivalent egg yolk IgY antibodies against Helicobacter pylori]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi = *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 34(6), 555–560.
- SUNWOO, H. H., WANG, W. W., & SIM, J. S. (2006). Detection of Escherichia coli O157:H7 using chicken immunoglobulin Y. *Immunology Letters*, 106(2), 191–193. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2006.05.005>
- TABLL, A. A., SHAHEIN, Y. E., OMRAN, M. M., HUSSEIN, N. A., EL-SHERSHABY, A., PETROVIC, A., GLASNOVIC, M., SMOLIC, R., & SMOLIC, M. (2024). Monoclonal IgY antibodies: Advancements and limitations for immunodiagnosis and immunotherapy applications. *Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy*, 12. <https://doi.org/10.1177/25151355241264520>

- VAN NGUYEN, S., UMEDA, K., YOKOYAMA, H., TOHYA, Y., & KODAMA, Y. (2006). Passive protection of dogs against clinical disease due to Canine parvovirus-2 by specific antibody from chicken egg yolk. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne De Recherche Veterinaire*, 70(1), 62–64.
- VEERASAMI, M., SINGANALLUR, N. B., THIRUMENI, N., RANA, S. K., SHANMUGHAM, R., PONSEKARAN, S., MUTHUKRISHNAN, M., & VILLUPPANOOR, S. A. (2008). Serotyping of foot-and-mouth disease virus by antigen capture-ELISA using monoclonal antibodies and chicken IgY. *The New Microbiologica*, 31(4), 549–554.
- VIKINGE, T. P., ASKENDAL, A., LIEBERG, B., LINDAHL, T., & TENGVALL, P. (1998). Immobilized chicken antibodies improve the detection of serum antigens with surface plasmon resonance (SPR). *Biosensors Bioelectronics*, 13(12), 1257–1262. [https://doi.org/10.1016/S0956-5663\(98\)00085-2](https://doi.org/10.1016/S0956-5663(98)00085-2)
- WANG, X. Z., FAN, B., LIU, L. G., HU, X. Y., LI, R. Y., WEI, Y., WAN, Z., & DENG, X. L. (2008). In vitro inhibition of oral *Candida albicans* by chicken egg yolk antibody (IgY). *Mycopathologia*, 165(6), 381–387. <https://doi.org/10.1007/s11046-008-9097-0>
- WATSON, A., LI, H., MA, B., WEISS, R., BENDAYAN, D., ABRAMOVITZ, L., MOR, M., PINKO, E., BAR-OS, M., WANG, Z., DU, F., LU, Y., RYBNIKER, J., HUANG, H., BARKAN, D., XIANG, Y., JAVID, B., & FREUND, N. T. (2021). Human Antibodies Targeting a Transporter Mediate Protection Against Tuberculosis. *Nature Communications*, 12, 602. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-20930-0>
- XU, Y., LI, X., JIN, L., ZHEN, Y., LU, Y., LI, S., YOU, J., & WANG, L. (2011). Application of chicken egg yolk immunoglobulins in the control of terrestrial and aquatic animal diseases: A review. *Biotechnology Advances*, 29(6), 860–868. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.07.003>
- YAKHKESHI, S., WU, R., CHELLIAPPAN, B., & ZHANG, X. (2022). Trends in industrialization and commercialization of IgY technology. *Frontiers in Immunology*, 13, 991931. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991931>
- YOKOYAMA, H., PERALTA, R. C., DIAZ, R., SENDO, S., IKEMORI, Y., & KODAMA, Y. (1992). Passive protective effect of chicken egg yolk immunoglobulins against experimental enterotoxigenic *Escherichia coli* infection in neonatal piglets. *Infection and Immunity*, 60(3), 998–1007. <https://doi.org/10.1128/iai.60.3.998-1007.1992>
- YOUSIF, A. A., MOHAMMAD, W. A., KHODEIR, M. H., ZEID, A. Z. A. A., EL-SANOUSI, A. A., SABER, M. S., & REDA, I. M. (2006). Oral administration of hyperimmune IgY: An immunoecological approach to curbing acute infectious bursal disease virus infection. *The Egyptian Journal of Immunology*, 13(2), 85–94.
- ZHANG, X., CALVERT, R. A., SUTTON, B. J., & DORÉ, K. A. (2017). IgY: A key isotype in antibody evolution. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 92(4), 2144–2156. <https://doi.org/10.1111/brv.12325>

IgY developments and food safety applications – innovations and future prospects

György Nagyéri ^{1,2}, Zsófia Molnár ¹, Patrik Plank ¹, Zsuzsanna Szőke ¹

¹ Hungarian University of Agricultural and Life Sciences, Institute of Genetics and Biotechnology, Department of Animal Biotechnology, Gödöllő, Hungary

² University of Pécs, Faculty of Science, Institute of Biology, Department of Neurobiology, Pécs, Hungary

Summary

The chapter describes the biotechnological significance and food safety applications of poultry immunoglobulin (IgY) (isolateable from egg yolk). The complex environmental and technological risks of the food chain, pathogenic microorganisms, natural and anthropogenic toxins, environmental pollutants, and global trade networks also justify the search for new solutions. IgY is an antibody that can be extracted in large quantities, non-invasively, and is functionally similar to mammalian immunoglobulin, which has outstanding stability and cost-effectiveness. We present the immunological properties and advantages of IgY, as well as the technologies for industrial-scale production and purification. Emphasis is placed on food safety application areas: passive immunization in animal and human health, detection and possible inactivation of bacterial and viral pathogens, mycotoxins and bacterial toxins, use for biopreservation purposes, and the development of diagnostic procedures, biosensors, and rapid tests. Some innovative technologies, nanocarriers, microencapsulation, multivalent IgYs, DNA-based immunization methods and recombinant IgYs will also be presented. Although the widespread use of IgY is promising, its introduction is hampered by technological, cost and regulatory challenges. However, IgY may be suitable for reducing antibiotic use, supporting sustainable food production and developing new generation safety solutions, among others.

Keywords: immunoglobulin, IgY, food safety, biosensor



Új irányok a mikotoxin-kutatásban

Kövesi Benjámin ¹, Kulcsár Szabina ¹, Mézes Miklós ²

¹ Magyar Agrár-és Élettudományi Egyetem, HUN-REN-MATE

Mikotoxinok az élelmiszerláncban kutatócsoport, Kaposvár-Gödöllő

² Magyar Agrár-és Élettudományi Egyetem, Élettani és Takarmányozástani Intézet, Takarmánybiztonsági Tanszék, Gödöllő

Összefoglalás

Napjainkban a mikotoxin-kutatásnak számos új iránya van. Ezek közé tartoznak például az egyre több mikotoxin és növényekben vagy állati szervezetben keletkező metabolitjaik kimutatására alkalmas analitikai módszerek fejlesztése, a mikotoxinok egyes szervekben kimutatható hatásmechanizmusának egyre pontosabb feltárása in vitro, illetve laboratóriumi és gazdasági állatfajokkal végzett in vivo modellekben. A hatásmechanizmus szempontjából lényeges a mikotoxinok hatására aktiválódó jelátviteli útvonalak feltárása, amelynek a mikotoxinok kedvezőtlen hatásainak csökkentése érdekében terápiás szempontból is jelentősége van. A mikotoxinok jól ismert individuális hatása mellett toxikológiai szempontból fontos terület a multimikotoxin-hatások vizsgálata, mert ezek eltérnek az individuális hatásoktól és gyakorlati körülmények között általában ilyen szennyezettséggel kell számolni. Részben új irány az ismert, de kialakulásukkal és hatásmechanizmusukkal kapcsolatban még számos megoldatlan kérdést felvető mikotoxin-metabolitok, így például a maszkolt mikotoxinok kialakulásának és hatásának vizsgálata.

Kulcsszavak: xenobiotikum-transzformáció, antioxidáns-védelem, maszkolt mikotoxinok, multimikotoxin-terhelés

Maszkolt mikotoxinok

A növényekben számos mikotoxinnak alakulhat ki maszkolt formája. A *Fusarium* mikotoxinok közül azonosítottak ilyen módosult származékot a dezoxinivalenol, a zearalenon, a fuminozinek, a nivalenol, a T-2 és HT-2 toxin, valamint a fuzarinsav esetében. Az egyéb (*Aspergillus* és *Penicillium*) mikotoxinok közül az ochratoxinok és a patulinok azonosították maszkolt formáját (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2012).

A maszkolt mikotoxin elnevezés hosszú időn keresztül általánosan elfogadott volt azokra a mikotoxin-metabolitokra, amelyek szerkezetükben, polaritásukban és molekulatömegükben eltérnek a mikotoxin-alapvegyülettől (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2012). Ezeknek a metabolitoknak az elnevezésre a későbbiekben a biológiai módosult mikotoxin kifejezést javasolták, mert ezek mindegyike biológiai módosulás eredményei (RYCHLIK ÉS MTSAL, 2014).

A növényekben (KHANEGHAH ÉS MTSAL, 2018), illetve az állati szervezetben (OKASHA ÉS MTSAL, 2024) egyaránt előfordulnak a mikotoxinok biológiai módosult formái, amelyek xenobiotikum-transzformáció bioszintetikus konjugációs lépése során jönnek létre. Ennek során a nagyrészt apoláros karakterű mikotoxin-molekula kis molekulatömegű poláros molekulával, így például glükózzal konjugálódik. A glükóz-, illetve a malonsav-konjugáció a növényekre jellemző, míg az állatokban a glükuronsav az elsődleges konjugáló vegyület (EFSA, 2016). Emellett számos egyéb

molekulával is konjugálódhatnak, de a glükózid volt egyrészt az első felismert maszkolt mikotoxin, másrészt ennek a módosult formának a jelenléte a növényekben, főképp a magvakban, jelentős mértékben módosíthatja a takarmányban vagy élelmiszerben analitikailag meghatározott mikotoxin-tartalmat. A mikotoxinok növényekben első lépésben a sejtfal makromolekuláihoz kapcsolódnak és abba részben beépülnek. A beépülés során olyan oldhatatlan forma jön létre, ami tovább már nem metabolizálódik. Ez a hányad alkotja a növények mikotoxin-tartalmának nem maszkolt hányadát. A sejtfalba be nem épült mikotoxin-molekulák a citoszolban a glükoziltranszferáz hatására glükoziddá transzformálódnak, ami a xenobiotikum transzformáció bioszintetikus konjugációs lépése. Ennek funkciója, hogy csökkentse a növényi sejtekben a mikotoxinok citotoxikus hatását. A detoxifikáció másik útvonala glutationkonjugátumok kialakulása. A folyamat jelentősége miatt a glutation-S-transzferázt tartják a növényekben végbemenő mikotoxin-detoxifikáció egyik meghatározó enzimjének (ZHANG ÉS MTSAL, 2025). Az oldható konjugált forma ezt követően a sejtekben kialakuló vakuolomokban tárolódik (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2006), ezzel tovább csökkentve a mikotoxin citotoxikus hatását.

Az eltérő kémiai szerkezet, fiziko-kémiai tulajdonságok, valamint a glükozidos vagy egyéb kovalens kötés miatt az általánosan alkalmazott extrakciós módszerekkel nem vonhatók ki a mintákból, továbbá az alapvegyülettől eltérő tisztítási és detektálási módszert igényelnek (TAN ÉS MTSAL, 2022). Ez viszont azt jelenti, hogy a maszkolt mikotoxinok kimutatására ki kell alakítani a megfelelő módszereket. Ennek hiányában ugyanis a takarmányokban vagy élelmiszerekben a szennyezettség valós mértéke nem határozható meg. A maszkolt mikotoxinok ugyanakkor az alapvegyülethez hasonló, de általában annál kisebb mértékű állat- és humán egészségügyi kockázatot hordoznak. Ennek oka, hogy a maszkolt mikotoxinok a vékonybélben vagy az élelmiszer feldolgozás során hidrolizálódnak, így az alapvegyület szabaddá válik. A leginkább ismert maszkolt forma, a glükózid konjugátum az állati és emberi szervezetben, főképp a bélcsatorna vékonybéli szakaszában az ott jelenlévő β -glükozidáz hatására hidrolizálódik (RUAN ÉS MTSAL, 2022). Ennek hatására az alapvegyület szabaddá válik és kifejtetheti toxikus hatását (EFSA, 2014; WANG ÉS MTSAL, 2025).

A dezoxinivalenol (DON) és annak a takarmányokban és élelmiszerekben előforduló metabolitjai a 3-acetil-DON és a 15-acetil-DON a penészgombákban jönnek létre, a három vegyület toxicitása közel azonos (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2012). A növényekben a korábban említett xenobiotikum transzformáció során a DON glükózidja, a DON-3-glükózid alakul ki (NADL ÉS MTSAL, 2012). Ez a folyamat a két acetilált forma esetében is végbemehet. *In vitro* és *ex vivo* vizsgálatok során megállapították, hogy a DON-3- β -D-glükózid nem toxikus, mert nem kapcsolódik a riboszomális peptidil-transzferázhoz, így nem gátolja a fehérjeszintézist, ami a DON egyik toxikus hatása (PIERRON ÉS MTSAL, 2016). Azt is kimutatták, hogy a bélcsatornában jelenlévő DON-3- β -D-glükózid a bélsárban alig kimutatható, a vizelettel is csak minimális mértékben ürül. A bélsárban és a vizeletben ugyanakkor számos egyéb nem konjugált metabolitot lehetett kimutatni. Ez a tény arra utal, hogy a DON-3- β -D-glükózid a bélcsatornában nagyrészt hidrolizálódik és nagyrészt nem konjugált, azaz szabad, formában felszívódik. A fel nem szívódott hányad a bélsárral ürül, a felszívódott DON pedig a szervezetben metabolizálódhat majd az epével és a vizelettel választódik ki (NAGL ÉS MTSAL, 2014).

A T-2 és HT-2 toxinnak is ismert maszkolt formája. A növényekben, a DON-hoz hasonlóan, a glükózidáció tekinthető az egyik fontos konjugációs, azaz detoxifikációs lépésnek, amelynek során T-2 toxin α -glükózid keletkezik (McCORMICK ÉS MTSAL, 2014). A HT-2 toxinnak HT-2-3- O - α -glükózid és HT-2-2-4- O - α -glükózid formája is ismert. Ezek mellett nagy mennyiségben keletkezik 3-acetil-HT-2 glükózid is (RIGHETTI ÉS MTSAL, 2019). A HT-2-3- O - α -glükózid és HT-2-2-4- O - α -glükózid nem hidrolizálódik az α -glükozidázok, az amiláz és maltáz hatására sem. Ebből azt a következtetést

vonták le, hogy ezek a glükozidok a növényekben nem a glükoziltranszferáz által katalizált reakció során jönnek létre (SVOBODA ÉS MTSAL, 2024).

A zearalenon a növényekben végbemenő detoxifikációs folyamat során zearalenon-14-glükoziddá alakul. Az így kialakult módosult forma nem veszti el toxikus hatását, így az állati és emberi szervezetben a zearalenonhoz hasonló ösztrogénszerű aktivitással rendelkezik. Ennek oka nem a maszkolt forma toxicitása, hanem az, hogy a zearalenon-14-glükozid gyorsan hidrolizálódik és felszabadul a zearalenon (DELLAFIORA ÉS MTSAL, 2016). A zearalenon két fő metabolitja, az α - és β -zearalenol a detoxifikációs folyamat során szintén metabolizálódhatnak. A metabolitok maszkolt formája a zearalenonhoz hasonlóan α -zearalenol-14-glükozid, illetve β -zearalenol-14-glükozid. Ezek a metabolitok a glükozidációt követően tovább módosulhatnak 6'-malonil- β -D-glükopiranoiddá (BERTHILLER ÉS MTSAL, 2006). Emellett azonosították a zearalenon egy másik glükozidját, a zearalenon-16-*O*-glükozidot, amely a vizsgálatok eredményei alapján a zearalenol-14-glükozidhoz hasonlóan gyorsan hidrolizálódik a bélcsatornában (KOVALSKY PARIS ÉS MTSAL, 2014).

A fumonizin B1 maszkolt formájának tekinthető annak hidrolizált formája. A hidrolizált fumonisin B1 azonban nem a növényekben végbemenő detoxifikációs folyamat során, hanem alkalikus közegben végzett élelmiszer vagy takarmány feldolgozás során alakul ki (HUMPF ÉS MTSAL, 1998). Emellett a bél mikrobióta enzimek által katalizált hidrolízis során is létrejöhet (SHEPHARD ÉS MTSAL, 1995). A fumonisin B1 hidrolizált formája lehet részlegesen (pHFB1a és pHFB1b) vagy teljesen hidrolizált (HFB1). A hidrolizált származékok toxikus hatásával kapcsolatban megoszlanak a vélemények, de az alapvegyületnél általában kisebb (GU ÉS MTSAL, 2019). A kisebb mértékű toxicitás oka, hogy a hidrolízis során a fumonizin B1 toxikus oldallánca részben vagy teljesen levál és ennek következtében nem, vagy csak mérsékelten, gátolja a szfingolipid bioszintézist (GREINER ÉS MTSAL, 2012).

Az ochratoxin A-nak nem ismert az egyéb mikotoxinoknál leírt maszkolt formája. Számos ochratoxin A metabolit ismert, de ezek kialakulásáról és toxikológiai hatásokról kevés információ áll rendelkezésre (OKASHA ÉS MTSAL, 2024).

Az alternariol és az alternariol monometil éter metabolitjait és azok kialakulását növényekben nem vizsgálták. Emiatt arról sem áll rendelkezésre információ, hogy a növényekben milyen maszkolt formák alakulnak ki, amennyiben kialakulnak. Sertésekkel végzett vizsgálat során azt állapították meg, hogy a xenobiotikum transzformáció bioszintetikus konjugáció szakaszában glükuronoid és szulfatált formák jönnek létre, amelyek elsősorban a vizelettel választódnak ki (DEN HOLLANDER ÉS MTSAL, 2025).

Az aflatoxin B1 maszkolt formájáról a növényekben nem állnak rendelkezésre információk. Annak tekintik viszont az állati szervezetben a felszívódást követően a vékonybélben majd a májban végbemenő xenobiotikum transzformáció során keletkező aflatoxin B1-exo-8,9-epoxidot (OKASHA ÉS MTSAL, 2024).

Mikotoxinok és a fontosabb jelátviteli útvonalak

A mikotoxinok hatásmechanizmusainak vizsgálata az utóbbi évtizedekben jelentős előrelépést mutatott, és ma már egyértelmű, hogy toxikus hatásai nem kizárólag közvetlen molekuláris károsodásból, hanem különféle sejtszintű jelátviteli folyamatok módosulásából is erednek. Az oxidatív stressz központi szerepet játszik a vegyületek biológiai hatásainak kialakításában, mivel a reaktív oxigénformák fokozott termelődése szoros összefüggésben áll a sejtek védekező mechanizmusainak, a gyulladásos válaszoknak és az apoptotikus folyamatoknak a szabályozásával (DA SILVA ÉS MTSAL, 2018). A mikotoxinok jellemzően egyszerre több jelátviteli útvonalat is befolyásolnak,

amelyek egymás működésére is hatással vannak, és ezáltal komplex módon alakítják a sejtek sorát.

A kutatások különösen két jelátviteli rendszer jelentőségét emelik ki: az antioxidáns válasz szabályozásában központi szerepet betöltő Nrf2/Keap1 útvonalét (KOZIEL ÉS MTSAL, 2021), valamint a xenobiotikumok érzékelésében és lebontásában meghatározó AhR/AhRR rendszerét (ARENAS-HUERTERO ÉS MTSAL, 2019). Ugyanakkor számos további jelátviteli mechanizmus, köztük az NF- κ B, a MAPK kaskádok, illetve az apoptotikus és sejtciklus-szabályozó folyamatok szintén közreműködnek a mikotoxinok által kiváltott sejt szintű változásokban (YU ÉS MTSAL, 2021; LEE ÉS MTSAL, 2023; ZHENG ÉS MTSAL, 2024).

Az NRF2 egy konstitutívan expresszáldó transzkripció faktor (BAIRD ÉS YAMAMOTO, 2020), amelynek fiziológias szintje általában alacsony a represszor fehérje (KEAP1, iNrf2) hatására (ITO ÉS MTSAL, 2010). A homodimer KEAP1 – az útvonal kulcsszabályozója – adapterként szolgál a CUL3-alapú E3 ubiquitin-ligáz komplex számára (KOBAYASHI ÉS MTSAL, 2004). Az NRF2 kis MAF (musculoaponeurotic fibrosarcoma; sMAF) fehérjével képez heterodimert; az NRF2–sMAF heterodimer az antioxidáns/elektrofil válaszelemekhez (ARE/EpRE) kötődik, amelyeket összefoglalóan CNC–sMaf kötőelemként (CsmBE) is említene, és amelyek a citoprotektív gének szabályozó régióiban találhatók (FRILING ÉS MTSAL, 1990; OTSUKI ÉS MTSAL, 2016; RUSHMORE ÉS MTSAL, 1991). Fiziológias körülmények között a KEAP1–CUL3 E3 ligáz hatékonyan ubiquitinálja az NRF2-t, amely így gyorsan lebomlik a proteasomális útvonalon; ez biztosítja, hogy az NRF2-aktivitás alacsony maradjon, elkerülve a célgének szükségtelen expresszióját. Oxidatív vagy elektrofil stressz esetén a KEAP1 elveszíti NRF2-ubiquitináló képességét, aminek következtében az NRF2 felhalmozódik a sejtmagban és célgénjeinek transzkripcióját aktiválja. A KEAP1 főként a citoplazmában lokalizálódik, lazán a perinukleáris citoszkeleton-hálózathoz kapcsolódva (WATAI ÉS MTSAL, 2007) oxidatív/elektrofil stressz az NRF2 akkumulációját váltja ki a sejtmagban anélkül, hogy a KEAP1 citoplazmatikus lokalizációját megváltoztatná (WATAI ÉS MTSAL, 2007). Fontos megjegyezni, hogy e stresszinger nem feltétlenül idézi elő a KEAP1–NRF2 komplex disszociációját (KOBAYASHI ÉS MTSAL, 2006), hanem döntően a KEAP1-alapú E3 ligáz aktivitását nyomják el. Ennek megfelelően az NRF2 ubiquitinációjának csökkenése az újonnan szintetizált NRF2 stabilizálódásához és a sejtmagban való felhalmozódásához vezet (KOBAYASHI ÉS MTSAL, 2006). Kvantitatív biokémiai adatok szerint bázikus állapotban az NRF2 fehérjeszintje lényegesen alacsonyabb, mint a KEAP1-é; oxidatív/elektrofil inger hatására a KEAP1 mennyisége és lokalizációja változatlan marad, miközben a magi NRF2 szintje a KEAP1-é fölé emelkedik (ISO ÉS MTSAL, 2016). Mindez jól illusztrálja, hogy indukció nélküli állapotban a KEAP1-alapú E3 ligáz „zsilipként” működik, a proteasomával együttműködve hatékonyan bontva az NRF2-t (ISO ÉS MTSAL, 2016), míg oxidatív/elektrofil stressz hatására a KEAP1–CUL3 komplex elveszíti ezt a „zsilipfunkciót”, az NRF2 felhalmozódik a sejtmagban és aktiválja célgénjeit (ISO ÉS MTSAL, 2016; SUZUKI ÉS MTSAL, 2017; YAMAMOTO ÉS MTSAL, 2018).

Az NRF2-Maf heterodimer által felismert cisz aktivátor szekvencia az Nrf2 által szabályozott és az antioxidáns védelemért felelős fehérjéket kódoló gének promóter régiójában található (ITO ÉS MTSAL, 1997). A kapcsolódást követően több, mint 500 olyan gén expressziója aktiválódik, amelyek közvetve vagy közvetlenül részt vesznek az antioxidáns védelemben, a detoxifikációban és a metabolizációban. Így például közvetlenül aktiválja a glutation bioszintézisért felelős enzimek, a reaktív oxigén gyökök detoxifikációjában résztvevő enzimek (pl. GPx, GST), valamint a tioredoxin antioxidáns rendszer enzimjeinek expresszióját. Ezenfelül fontos szerepe van a detoxifikációért felelős fázis I., illetve II. enzimek, valamint a fázis III. transzporter fehérjék expressziójának szabályozásában (PANIERI ÉS MTSAL, 2020).

Az *nrf2* transzkripcióját egyéb útvonalak is befolyásolhatják. Így például az *nrf2* gén promóter régiójában szintén található ARE szekvencia, amelynek következtében az *nrf2* képes saját transzkripciójának közvetlen aktiválására, ezáltal pozitív feedback mechanizmust biztosítva az Nrf2 hatások amplifikálására (KWAK ÉS MTSAL, 2002). Ezenkívül az *nrf2* transzkripciót számos más transzkripciós faktor is szabályozza, így például az aril-szénhidrogén-receptor (AhR) (MIAO ÉS MTSAL, 2005) és az NF- κ B (NAIR ÉS MTSAL, 2008).

Számos mikotoxin fokozott szabadgyök-képző hatása révén oxidatív stresszt indukál, ami aktiválhatja az ARE-t az NRF2-KEAP1 útvonalon keresztül (KOZIEŁ ÉS MTSAL, 2021). Ennek következtében fokozódik több antioxidáns védelemben szereplő gén expressziója, ideértve a reaktív oxigénformák detoxifikációjában központi szerepet betöltő enzimeket (LEE ÉS HU, 2020).

A trichotecénvázas mikotoxinok nagy és szerkezetileg diverz csoport, molekulatömegük átlagosan 200–500 Da között mozog. Ebbe a csoportba számos mikotoxin tartozik, azonban az A és B típus képviselői számítanak emberre és állatra nézve a leginkább toxikusnak. Sejtszintű hatásmechanizmusuk alapvetően a peptidiltranszferáz enzimhez való kötődésen és a riboszóma 60S alegységéhez való kapcsolódáson alapul, ami gátolja a fehérjeszintézist (MARIN ÉS MTSAL, 2013). Emellett a trichotecének befolyásolják a mitokondriális fehérjeszintézist is, valamint kölcsönhatásba lépnek a fehérjék szulfhidril-csoportjaival, amelyek biológiai rendszerekben az egyik legfontosabb ligandumot jelentik a (McCORMICK ÉS MTSAL, 2011).

A T-2 toxin az egyik leginkább toxikus másodlagos anyagcseretermék, amely az A típusú trichotecének közé tartozik. Számos *Fusarium* faj termeli, metabolizmusa során részben HT-2 toxinná alakul, amely hasonló hatásmechanizmussal rendelkezik (SCHUHMACHER-WOLZ ÉS MTSAL, 2010). Mindkettő főként gabonafélékben fordul elő (ANFOSSI ÉS MTSAL, 2016). A T-2 toxin apoptózist, mitokondriális szerkezeti károsodást, fokozott ROS-termelést és DNS-károsodást idéz elő (DEYU ÉS MTSAL, 2018). Lipofil karaktere miatt gyorsan felszívódik bőrön, béltraktuson és tüdőnyálkahártyán keresztül is (ZHANG ÉS MTSAL, 2018). A T-2 toxin Nrf2 expresszióra gyakorolt hatása dózis- és időfüggőnek tűnik. Kimutatták, hogy rövid távú, alacsony dózisú expozíció fokozza a PKA jelátviteli útvonal, valamint az Nrf2 transzkripciós faktor és a PTEN-indukált kináz 1 (PINK1) expresszióját (DEYU ÉS MTSAL, 2018). GH3 (patkány hipofízis adenoma sejtvonal) sejtekben, ahol az Nrf2-t kiüttették, T-2 expozíció során csökkent PINK1 kifejeződést figyeltek meg, ami igazolta a PKA/Nrf2/PINK1 útvonal szerepét a T-2 toxicitásában (DEYU ÉS MTSAL, 2018). Ezzel szemben nagyobb dózisoknál és tartósabb expozíció esetén az Nrf2 expresszió szignifikánsan csökkent (CHAUDHARY ÉS LAKSHMANA RAO, 2010; ZHANG ÉS MTSAL, 2018). Az Nrf2 gátlása oxidatív stresszel, mitokondriális diszfunkcióval és a p53 aktivációjával társult egér neuroblasztóma (N2a) sejtekben (ZHANG ÉS MTSAL, 2018). Hasonlóképpen, egerekben 5,94 mg/kg dózisú T-2 expozíció az Nrf2 és a II. fázisú detoxifikáló enzimek, mint például az NQO1, GCLM és HO-1 kifejeződésének csökkenéséhez vezetett (CHAUDHARY ÉS LAKSHMANA RAO, 2010). Mindez arra utal, hogy nagy dózisú T-2 toxin expozíció jelentősen rontja a sejtek oxidatív stressz elleni védekezőképességét és károsítja a protektív jelátviteli mechanizmusokat. Bár további vizsgálatok szükségesek a pontos molekuláris mechanizmus feltárásához, a jelenlegi adatok egyértelműen alátámasztják, hogy az Nrf2 útvonal központi szerepet játszik a T-2 toxin által kiváltott oxidatív stresszben.

A dezoxinivalenol (DON, vomitoxin) a trichotecének B típusába tartozik, főként *Fusarium* fajok termelik (URBANEK ÉS MTSAL, 2018), és az egyik leginkább elterjedt mikotoxin. A világ számos régiójában a vizsgált gabonaminták mintegy 90%-ában kimutatható (SOBROVA ÉS MTSAL, 2010). A DON a legveszélyesebb szennyezők közé tartozik, mivel jól ellenáll a feldolgozásnak, őrlésnek és hőkezelésnek (SUGITA-KONISHI ÉS MTSAL, 2006). Sejtszinten apoptózist és oxidatív stresszt, valamint immunválaszt indukál (MISHRA ÉS MTSAL, 2014), elsősorban a mitokondriumok működésének károsításával. A DON több jelátviteli útvonalat is befolyásol, többek között a PKR-t (protein kináz R), a

hematopoetikus sejtkinázt (Hck), valamint a MAPK-kaszkádot (Mitogén-aktivált Protein Kináz kaszkád) (BAE ÉS PESTKA, 2008), ideértve az ERK, p38 és JNK útvonalakat, amelyek hatása dózis- és időfüggő (ZHOU ÉS MTSAL, 2003). Fő sejtszintű hatása a ribotoxikus stresszválasz: a DON a riboszóma 28S alegységének peptidiltranszferáz centrumához kötődik, gátolja a fehérjeszintézist, és így ribotoxikus stresszt vált ki. A DON expozíció jellegzetes klinikai tünetei közé tartozik a hányás, hányinger és hasmenés (PINTON ÉS OSWALD, 2014).

Kimutatták, hogy a DON hatása az Nrf2 expresszióra kétfázisú: 6 és 12 óra után növekedett az Nrf2 szintje, míg 24 órás kitettség után csökkent (MISHRA ÉS MTSAL, 2016). Az ERK1/2 jelátviteli útvonal aktivációja hozzájárulhat ahhoz, hogy a DON gátolja az Nrf2 sejtmagba történő transzlokációját, ahogy azt humán HaCat (immortalizált humán bőrsejtek) keratinocitákban kimutatták, ezáltal csökkentve az antioxidáns védelemhez kapcsolódó gének expresszióját. A szerzők arra is következtettek, hogy a DON hozzájárulhat a bőrrák kialakulásához (MISHRA ÉS MTSAL, 2016), amelyben az Nrf2 szerepe ellentmondásos (GĘGOTEK ÉS SKRZYDLEWSKA, 2015). A különösen sérülékeny intesztinális epithel sejtek (IEC-k) az első védelmi vonalat jelentik a táplálékkal bevitt mikotoxinokkal szemben. Humán vastagbél adenokarcinóma HT-29 sejtvonalon kimutatták, hogy a DON megzavarja a transzportfolyamatokat és a sejthomeosztázist (MARESCA ÉS MTSAL, 2002). DON-nal szennyezett takarmány csökkenti a tápanyagok felszívódását, ami sertésekben alacsony testtömeget eredményez, részben az intesztinális sejtekben kiváltott oxidatív stressz és az Nrf2, valamint NF- κ B útvonalak aktivációja miatt (ZHA ÉS MTSAL, 2020). Juvenilis amur (*Ctenopharyngodon idella*) bélhámsejtjeiben szintén megfigyelték a DON által kiváltott oxidatív stresszt, az Nrf2 jelátviteli útvonal aktivációját és az antioxidáns védelem módosulását (HUANG ÉS MTSAL, 2018). Humán Jurkat T-limfoblaszt sejtekben a DON az NF- κ B, a MAPK és az ER-stressz indukálta apoptózis aktivációját váltotta ki (KATIKA ÉS MTSAL, 2015), ami arra utal, hogy e jelátviteli utak kulcsfontosságúak a különböző sejtípusok DON-érzékenységében.

A zearalenon (ZEN, F-2) elsősorban *Fusarium* fajok által termelt mikotoxin. A ZEN kémiai szerkezete hasonlóságot mutat a természetes ösztrogénekkal, főként a 17 β -ösztradiollal, ezért erőteljes ösztrogén-szerű aktivitással rendelkezik, emiatt mikoösztrogénként is emlegetik. A ZEN irreverzibilisen kötődik az ösztrogén receptorokhoz [elsősorban az ER α -hoz és/vagy az ER β -hoz], ezáltal megzavarja a hormonális homeosztázist. Ennek révén károsodik a reprodukív rendszer működése emberben és emlősállatokban egyaránt (KOWALSKA ÉS MTSAL, 2016; 2018). Az élő szervezetek számos módon képesek védekezni a xenobiotikumok ellen, többek között a májban termelődő I. és II. fázisú detoxifikációs enzimek segítségével. Kutatások azonban kimutatták, hogy a ZEN I. fázisú metabolitjai, az α -zearalenol (α -ZOL) és a β -zearalenol (β -ZOL), szintén ösztrogénhatással bírnak, sőt az α -ZOL erőteljesebb ösztrogénaktivitást mutat, mint a ZEN (CATTEUW ÉS MTSAL, 2019).

Molekuláris szinten a ZEN alacsony dózisban stimulálja a sejtosztódást, míg nagyobb dózisokban apoptózist, autofágiát és oxidatív stresszt indukál (ZHENG ÉS MTSAL, 2018). Bár a ZEN hatásait számos humán és állati sejtvonalon vizsgálták, viszonylag kevés tanulmány értékelt az Nrf2 aktivációját.

Kimutatták, hogy a PI3K-Akt, az Nrf2 és az endoplazmatikus retikulum (ER) stressz útvonalak is szerepet játszanak a ZEN által kiváltott oxidatív stresszben és apoptózisban egér Leydig-sejtekben. Ugyanebben a vizsgálatban megerősítették, hogy a kurkumin képes védelmet nyújtani a ZEN-indukálta oxidatív stresszel szemben az NRF2 expresszió csökkentésével, ugyanakkor a sejtmagban NRF2 szint növelésével (CHEN ÉS MTSAL, 2020). Hasonló változásokat figyeltek meg egér Sertoli-sejtekben, ahol a ZEN az Nrf2/ARE jelátviteli útvonalon keresztül váltott ki apoptózist, összefüggésben az oxidatív stressz indukciójával (LONG ÉS MTSAL, 2017).

Humán hepatoma sejtvonalban (HepG2) a ZEN fokozta az Nrf2 expresszióját, de ez a hatás csak alacsony koncentrációknál volt megfigyelhető, amelyek tipikusan az ösztrogén-mediálta proliferatív válaszhoz kapcsolódnak (YOON ÉS MTSAL, 2019). Ezzel szemben egerek májszövetében a ZEN szignifikánsan csökkentette az Nrf2 expresszióját (LONG ÉS MTSAL, 2016).

Az Nrf2 expresszió növekedését figyelték meg vemhes patkányok bélrendszerében is ZEN terhelést követően, amelyhez a reaktív oxigénformák (ROS) mennyiségének növekedése és gyulladásos válasz társult (LIU ÉS MTSAL, 2014). Hasonlóképpen, malacok ileumában és mesenterialis nyirokcsomóiban a ZEN dóziszfüggően aktiválta a Keap1–Nrf2 útvonalat, amelynek következtében megnőtt az Nrf2 által szabályozott gének expressziója (CHENG ÉS MTSAL, 2019, 2020). Amurban az Nrf2 aktivációját szintén kimutatták ZEN-indukált oxidatív stressz hatására, miközben a Keap1 szint változatlan maradt (WANG ÉS MTSAL, 2019).

Összességében a ZEN molekuláris hatásait leggyakrabban ösztrogén tulajdonságaival hozzák összefüggésbe, ugyanakkor az oxidatív stressz által kiváltott apoptózis és autofágia során is megfigyelhető az Nrf2 aktivációja. Ez különösen fontos a védő hatású vegyületek – például antioxidánsok – hatásmechanizmusának megértése szempontjából, amelyek célja a ZEN-indukálta oxidatív stressz mérséklése. Ugyanakkor számos kutatás, amely a ZEN által kiváltott apoptózist írja le, nem részletezi az Nrf2 jelátviteli útvonal szerepét, holott ismert, hogy az oxidatív stressz különböző sejthalál-típusokat (pl. nekrozis, apoptózis) válthat ki, és az Nrf2 ebben alapvető szabályozó szerepet játszik (NAM ÉS KEUM, 2019).

Az ochratoxinokat elsősorban *Aspergillus* és *Penicillium* nemzetségbe tartozó gombák termelik. Ezek közül leginkább toxikus az ochratoxin A. Más mikotoxinokhoz hasonlóan az OTA is fokozza a reaktív oxigénformák (ROS) termelődését, ami sejtciklus-zavarokat (LIU ÉS MTSAL, 2012), valamint a DNS, a lipidek és a fehérjék károsodását idéz elő (MARIN-KUAN ÉS MTSAL, 2011). Az OTA az Nrf2 aktivitásának modulációján keresztül csökkenti a detoxifikációs enzimek expresszióját (MARIN-KUAN ÉS MTSAL, 2011). Azt is kimutatták, hogy sertés veseeredetű sejtekben az OTA csökkenti az Nrf2 és annak downstream génjei, így például a HO-1 expresszióját, és feltételezték, hogy az Nrf2 downregulációja részben felelős lehet az OTA nefrotoxicitásáért (BOESCH-SAADATMANDI ÉS MTSAL, 2009). Hasonló hatást figyeltek meg sertés proximális tubuláris vese sejtekben is (STACHURSKA ÉS MTSAL, 2013). Csirkék veséiben és májában az OTA apoptózist és oxidatív stresszt indukált, amelyet az Nrf2/Keap1 és a PI3K/Akt jelátviteli utak modulációjával hoztak összefüggésbe (LI ÉS MTSAL, 2020).

Az aflatoxinok (AF-ok) több mint húsz különböző vegyületből álló csoportját főként az *Aspergillus flavus* és az *Aspergillus parasiticus* termeli. Az AFB1 oxidatív stresszt vált ki, DNS-károsodást idéz elő, és megváltoztatja a mitokondriális membránok permeabilitását, amit különböző szervezetekből származó szövetekben bizonyítottak (THEUMER ÉS MTSAL, 2010; ABDEL-AZIEH ÉS MTSAL, 2011; SHI ÉS MTSAL, 2015). Az AFB1 a CYP450 enzimek által metabolizálódva AFB1-exo-8,9-epoxiddá (AFBO) alakulhat, amely erősen reaktív intermedier: nukleinsavakhoz és fehérjékhez kötődik, apoptózist, DNS-károsodást, jelátviteli utak zavarát és fehérjesszintézis-gátlást idézhet elő (BENKERROUM, 2020). Az AFB1 egyik fő célpontja az Nrf2 jelátviteli útvonal. Az Nrf2 aktivációját leginkább a májban, az AFB1-nek leginkább kitett szervben figyelték meg. Brojlercsirkékben kimutatták, hogy az AFB1 csökkenti az Nrf2 és downstream génje, a HO-1 expresszióját, miközben fokozza az oxidatív stresszt és a proinflammatorikus citokinek termelődését (LI ÉS MTSAL, 2019). Nrf2-aktivációt ugyanakkor pontyban (*Cyprinus carpio*) is megfigyeltek (KÖVESI ÉS MTSAL, 2020). Wistar patkányokban az AFB1 szintén csökkentette az Nrf2 és a HO-1 expresszióját (JI ÉS MTSAL, 2020). Más eredmények szerint csirke hepatocitákban az AFB1 megemelte az Nrf2 expresszióját, miközben downstream génjeinek expressziója csökkent (LIU ÉS WANG, 2016). Csirke kardiomiocitákban

szintén az Nrf2 expressziójának növekedését tapasztalták (WANG ÉS MTSAL, 2017). Fontos kiemelni, hogy Nrf2 knockout patkányok érzékenyebbek voltak az AFB1 toxikus hatásaira, mert downstream génjeinek expressziója csökkent (TAGUCHI ÉS MTSAL, 2016).

Az aril-hidrokarbon receptor (AhR) a PAS (Per-ARNT-Sim) fehérjecsalc tagja, amely környezeti szennyezők és endogén metabolitok érzékelésében, valamint a sejt válaszreakcióinak szabályozásában játszik központi szerepet (BAHMAN ÉS MTSAL, 2024). Nyugalmi állapotban az AhR a citoplazmában található, ahol több stabilizáló fehérjével alkot komplexet: két hő sokkfehérje 90 (HSP90) alegységgel, az AhR-interakciós fehérjével (AIP), a p23 kofaktorról és a c-Src kinázzal. Ezek a chaperonok biztosítják a receptor megfelelő konformációját, megakadályozzák annak degradációját és fenntartják citoplazmatikus lokalizációját (REYES ÉS MTSAL, 1992; DAVARINOS ÉS POLLENZ, 1999; BAHMAN ÉS MTSAL, 2024).

Ligandkötést követően az AhR-konformáció megváltozik, ami lehetővé teszi a komplex szétesését és a receptor sejtmagba való transzlokációját (TSUJI ÉS MTSAL, 2014). A sejtmagban az AhR az ARNT (AhR nuclear translocator, más néven HIF-1 β) fehérjével alkot heterodimert, amely dioxin- vagy xenobiotikum válasz elemekhez (DRE/XRE) kötődik a célgének promóter régiójában (DURRIN ÉS MTSAL, 1987; FURMAN ÉS MTSAL, 2009). Ennek eredményeként több xenobiotikum-metabolizáló enzim expressziója fokozódik, köztük a citokróm P450-enzimek (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1), valamint a fázis II detoxifikációs enzimek, mint az NAD(P)H-kinon-oxidoreduktáz (NQO1) vagy a különböző glutation-S-transzferázok (FURMAN ÉS MTSAL, 2009; BAHMAN ÉS MTSAL, 2024).

Az AhR működésének fontos szabályozási eleme a negatív visszacsatolás. Az AhR célgének közé tartozik ugyanis az AhR represszor (AhRR), amely szerkezetileg hasonló az AhR-hez, azonban nem képes ligandot kötni, és kompetitíven gátolja az ARNT-tel való heterodimerizációt, ezáltal visszaszorítva az AhR-függő transzkripciót (BAHMAN ÉS MTSAL, 2024).

Az aril-hidrokarbon receptor (AhR) aktivációja klasszikusan a xenobiotikumok metabolizmusának indukciójához és oxidatív stressz kialakulásához vezet, főként a CYP1A1 és CYP1B1 enzimek fokozott aktivitása révén, amelyek reaktív oxigéngyökök (ROS) termelődését idézhetnek elő (DURRIN ÉS MTSAL, 1987; WANG ÉS HANKINSON, 2002; SCHNEKENBURGER ÉS MTSAL, 2007). Ugyanakkor egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy az AhR nem csupán prooxidáns, hanem antioxidáns és citoprotektív funkciókat is betölt. Az AhR célgének közé tartoznak az antioxidáns védekezésben központi szerepet játszó enzimek, mint például a glutation-S-transzferázok (GST) és az NAD(P)H:kinon-oxidoreduktáz (NQO1), továbbá a CYP1A2, amely szabad elektronok megkötésével mérsékli a ROS-termelődést (MIAO ÉS MTSAL, 2005; CHINEN ÉS MTSAL, 2015; TSUJI ÉS MTSAL, 2014). Állatkísérletekben az AhR jelenléte csökkentette a gyulladásos és karcinogén folyamatokat, míg az AhR-hiányos egerek fokozott érzékenységet mutattak a vastagbélgyulladás és a bőrfertőzések iránt (YEAGER ÉS MTSAL, 2009; MORALES-HERNÁNDEZ ÉS MTSAL, 2016).

A legjobban tanulmányozott antioxidáns hatás az AhR és a nukleáris faktor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) közötti kölcsönhatás. Az Nrf2 a sejtek redox-homeosztázisának kulcsfontosságú szabályozója, amely több száz gén (pl. NQO1, HO-1, GST, UGT1A6) transzkripcióját serkenti az ARE (antioxidáns válaszelem) régiókhoz kötődve (HAYES ÉS DINKOVA-KOSTOVA, 2014). Az AhR és az Nrf2 által szabályozott gének részben átfednek, mivel promóter régióikban egyaránt megtalálhatók az AhR-kötő XRE- és az Nrf2-ARE-motívumok (MIAO ÉS MTSAL, 2005; YEAGER ÉS MTSAL, 2009).

Az AhR-Nrf2 kapcsolat két fő mechanizmussal magyarázható: (i) közvetlen transzkripciós szabályozással, amikor az AhR az Nrf2-promóter XRE elemeihez kötődik, illetve fordítva, az Nrf2 is képes az AhR gén promótereit modulálni (MIAO ÉS MTSAL, 2005; TAKEI ÉS MTSAL, 2015); (ii) közvetett úton, a ROS-termelés fokozásán keresztül, amely oxidálja a Keap1 fehérje cisztein csoportjait, így felszabadítva az Nrf2-t és elősegítve nukleáris transzlokációját (YEAGER ÉS MTSAL, 2009; DAVARINOS ÉS POLLENZ, 1999). Bár máig nem tisztázott, hogy a két mechanizmus közül melyik dominál,

valószínű, hogy faj-, szövet- és ligandum-specifikus különbségek magyarázzák az eltérő kísérleti eredményeket (CHINEN ÉS MTSAL, 2015; GARCIA ÉS MTSAL, 2017).

Összességében az AhR és az Nrf2 finomhangolt kölcsönhatása kettős hatással bír: egyrészt hozzájárulhat az oxidatív stressz fokozásához a CYP1 enzimeken keresztül, másrészt védelmet nyújthat az antioxidáns gének indukciójával. E kettősség magyarázhatja, hogy az AhR/Nrf2 tengely egyszerre tekinthető toxikológiai kockázati és potenciális kemopreventív célpontnak (NAM ÉS KEUM, 2019; TSUJI ÉS MTSAL, 2014).

A T-2 toxin és metabolitjai hatással lehetnek az aril-hidrokarbon receptor (AhR) útvonalra. Csirkemáj eredetű LMH sejtekben a T-2 indukálta az AHR expressziót, a receptor magba jutását és az XRE-vezérelt gének (pl. CYP1A5) aktivációját, amely oxidatív stresszel, DNS-károsodással és apoptózissal társult (LIU ÉS MTSAL, 2019). *In vivo* tojótúkokban több *Fusarium*-toxin (köztük a T-2/HT-2) rövid távú expozíciója az AHR, AHR, HSP90 és CYP1A2 expressziójának növekedését váltotta ki, ami az AhR-Hsp90 tengely aktivációjára és az AhR és Nrf2 utak párhuzamos szabályozására utal (KÖVESI ÉS MTSAL, 2024).

A DON a takarmányokban és élelmiszerekben leggyakrabban előforduló trichotecén mikotoxin, amely súlyosan károsítja a bél barrier funkcióját oxidatív stressz, apoptózis és a tight junction fehérjék diszregulációja révén. Sertés IPEC-J2 sejtekben a DON gátolta az AhR sejtmagba történő transzlokációját és az XRE-vezérelt gének aktivitását, miközben aktiválta a TNF- α /NF- κ B/MLCK útvonalat. Ugyanakkor az AhR túlzott expressziója mérsékelte a DON által kiváltott barrier-károsodást és gyulladásos választ, jelezve, hogy az AhR védő szerepet tölthet be a bél integritás megőrzésében (HU ÉS MTSAL, 2024). Brojlercsirkékben a DON szintén indukálta az AhR és a CYP enzimek expresszióját, különösen a duodenumban. Kimutatták továbbá a redox-homeosztázissal és gyulladással kapcsolatos molekuláris markerek változását is, ami a béltraktus szakasz-specifikus válaszait hangsúlyozza (PARASKEUAS ÉS MTSAL, 2021).

A zearalenon (ZEN) főként ösztrogénhatásai révén ismert, azonban a xenobiotikum-érzékelő nukleáris receptorokkal, köztük az AhR-ral is kölcsönhatásba lép. Humán hepatocitákban kimutatták, hogy már alacsony koncentrációban (0,1 μ M) is aktiválja az AhR-t, valamint növeli a CYP1A1 és CYP1A2 expresszióját, továbbá hozzájárul a PXR- és CAR-mediált génszabályozáshoz (AYED-BOUSSEMA ÉS MTSAL, 2011). Eredményeik szerint tehát a ZEN képes AhR-függő módon befolyásolni a fázis I xenobiotikum-metabolizáló enzimek működését.

A ZEN és fő metabolitjai (α - és β -zearalenol) ugyanakkor humán MCF-7 emlőrák sejtekben eltérően befolyásolták a CYP1A1 és CYP1B1 aktivitását. Az AhR expresszió fokozódása mellett a ZEN gátolta a CYP1A1, viszont fokozta a CYP1B1 aktivitását, ezáltal eltolva az ösztrogén metabolizmust a 4-hidroxi-ösztadiol (4-OHE2) képződése felé. Ez a metabolit karcinogén tulajdonságokkal rendelkezik, és hozzájárulhat az ösztrogén-indukálta tumorképződéshez (MALEKINEJAD ÉS MTSAL, 2023).

Az ochratoxin A elsősorban nefrotoxicitása révén ismert ugyanakkor humán májeredetű HepG2 sejtekben dózisfüggően fokozta a reaktív oxigéngyökök (ROS) képződését, glutationhiányt váltott ki, és apoptózist idézett elő. Ezzel párhuzamosan nőtt a fázis I és fázis II detoxifikáló enzimek expressziója, amelyet az AhR és az Nrf2 útvonalak együttes szabályozása közvetített. Az AhR-szignál gátlása megszüntette ezt a választ, alátámasztva a receptor kulcsszerepét az OTA által kiváltott hepatotoxicitásban (SHIN ÉS MTSAL, 2019). A vesében is hasonló mechanizmusok érvényesülnek. Humán proximális tubuláris (HK-2) sejtekben az OTA expozíció aktiválta az AhR és a pregnán X receptor (PXR) jelátvitelt, amelynek következményeként a fázis I enzimek – például CYP1A1, CYP1A2 és CYP3A4 – expressziója nőtt. Ugyanakkor az oxidatív stresszre adott válasz részeként az Nrf2 által szabályozott fázis II enzimek (HO-1, NQO1, GCLC) is aktiválódtak (LEE ÉS MTSAL, 2018). Transzkriptomikai vizsgálatok tovább pontosították az OTA hatásmechanizmusát.

HK-2 sejtekben az OTA több ezer gén expresszióját módosította, és különösen az AhR-Smad2/3-HIF-1 α tengely aktivációját azonosították kulcsfontosságú folyamatként. Ez a jelátviteli hálózat az epitélium–mezenchima átmenet (EMT), az apoptózis és a vesekárosodás szabályozásában bizonyult meghatározónak (PYO ÉS MTSAL, 2021).

Az aflatoxin B1 (AFB1) az egyik legismertebb és legtoxikusabb mikotoxin, amelyet főként az *Aspergillus flavus* és *A. parasiticus* termel. Számos bizonyíték utal arra, hogy az AFB1 toxikus és karcinogén hatásainak kialakulásában az aril-hidrokarbon receptor (AhR) útvonal meghatározó szerepet játszik.

Az AFB1 planáris, aromás molekula és ennek alapján feltételezhető, hogy képes AhR-ligandumként viselkedni. Ezt először patkány hepatóma (H4IIE) sejtekben figyelték meg, ahol az AFB1 jelentősen fokozta a CYP1A aktivitást és génexpressziót, amelyet az AhR-aktivációval hoztak összefüggésbe (MARY ÉS MTSAL, 2015; ARENAS-HUERTERO ÉS MTSAL, 2019). Az AhR-függő P450 enzimek közül emberben elsősorban a CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, valamint a CYP3A4/5/7 vesz részt az AFB1 metabolizmusában, amelyek kulcsszerepet játszanak a reaktív epoxid intermedier (AFBO) képződésében (TAN ÉS MTSAL, 2004; MARIN ÉS MTSAL, 2013).

Humán hepatocitákban az AFB1 növelte az AhR, valamint célgénjei – például a CYP1A1 és CYP1A2 – expresszióját, a PXR és CAR nukleáris receptorok aktivációjával párhuzamosan, jelezve, hogy több nukleáris receptor is részt vehet a toxikus bioaktiváció szabályozásában (AYED-BOUSSEMA ÉS MTSAL, 2012). Az AhR szerepét erősítette egy újabb CRISPR-Cas9 alapú funkcionális genetikai szűrés is, amelyben az AFB1 toxicitásának egyik legfontosabb mediátoraként azonosították. AhR-hiányos sejtekben az AFB1-adduktok képződése szignifikánsan csökkent, emiatt az AFB1 kevésbé váltott ki DNS-károsodást. Ezzel szemben az AhR fokozott expressziója fokozta a CYP1A és CYP1B1 indukciót, valamint elősegítette a hepatocelluláris karcinóma progresszióját, összefüggésben az immunellenőrző pont fehérje PD-L1 túlzott expressziójával (ZHU ÉS MTSAL, 2021).

A mechanizmus pontosítása során kimutatták, hogy az AhR közvetlenül kötődik az AFB1-hez, ami a receptor sejtmagba történő transzlokációját és az AhR/ARNT komplex aktivációját váltja ki (CHEN ÉS MTSAL, 2023). Az így létrejövő CYP1B1-mediált metabolizmus növelte a DNS-károsító metabolitok képződését humán sejtekben. Brojlercsirkékben az AFB1 expozíció szintén növelte az AhR, PXR és CAR expresszióját, valamint a fázis I enzimek (CYP1A1, CYP2A6) aktivitását. Ezek a változások azt jelzik, hogy az AhR alapú mechanizmusok *in vivo* is fontos szerepet játszanak a toxikus bioaktivációban (ATES ÉS ORTATATLI, 2021).

Multimikotoxin-hatások

A mikotoxinok együttes előfordulása a takarmányokban eltérő toxikus hatásokat idézhet elő, azaz fokozhatják vagy gátolhatják egymás hatását. Az interakció jellegét számos tényező befolyásolhatja, így például függ az állatfajtól, az ivartól, a tápláltsági állapottól és a toxin expozíció mértékétől és időtartamától. Eddigi ismereteink alapján elmondható, hogy az együttes hatás az esetek többségében jelentősebb, mint azt az egyes mikotoxinok külön-külön kifejtett hatása alapján becsülnénk (SMITH ÉS MTSAL, 2016). Ez azért fontos, mert a növényi eredetű takarmány alapanyagokra meghatározott javaslati vagy kötelező érvényű határértékek egy-egy mikotoxin önálló hatásán alapulnak, szabadföldi körülmények között azonban a mikotoxinok ritkán fordulnak elő izoláltan. A mikotoxinok természetes ko-expozíciója egyre gyakoribb, mert számos gombafaj képes egyidejűleg többféle mikotoxint termelni. Emellett az élelmiszer- és takarmány alapanyagok gyakran több gombafajjal is fertőződhetnek, a humán táplálék és az állati takarmányok pedig rendszerint heterogén gabonaforrásokból állnak (BATTILANI ÉS MTSAL, 2020).

Az egyes mikotoxinok között fennálló kölcsönhatás lehet additív, amikor a hatás a vizsgált mikotoxinok egyedi hatásainak összege alapján számítható (kölcsönhatás hiánya), vagy szinergista,

amikor a mikotoxin-kombináció hatása a vártnál nagyobb a vizsgált mikotoxinok egyedi hatásainak összegéhez viszonyítva. Lehet továbbá antagonista, amikor a mikotoxin kombináció hatása az egyéni hatásnál alacsonyabb (SMITH ÉS MTSAL., 2016).

A világméretű felmérések nagy arányban több mikotoxin egyidejű jelenlétét mutatták ki a takarmányokban, különösen a dezoxinivalenol (DON), zearalenon (ZEN), aflatoxin B1 (AFB1), fumonizin B1 (FB1) és az ochratoxin A (OTA) kombinációit (WEAVER ÉS MTSAL., 2021). Ezek a mikotoxinok együttes jelenléte fokozhatja a toxicitást a szinergens vagy additív hatások révén, ami jelentős kockázatot jelent az állategészségügy és az élelmiszerbiztonság szempontjából. Állatkísérletekben például kimutatták, hogy a DON és ZEN kombinációja additív vagy szinergens módon fokozza a bélgyulladást (JIA ÉS MTSAL., 2020), valamint a fehérjeszintézis-gátlást (REN ÉS MTSAL., 2016). Az AFB1 és OTA együtt erőteljesebb hepatotoxikus és nefrotoxikus hatást mutatott, mint külön-külön (QING ÉS MTSAL., 2022). Ritkábban, de előfordulhat antagonizmus is: például a DON és ZEN májtoxicitásának vizsgálata során az oxidatív stressz mértéke nagyobb volt külön-külön történő expozíció során, mint a két mikotoxin kombinált adagolásakor (SUN ÉS MTSAL., 2014).

Az elmúlt években az analitikai módszerek (LC-MS/MS) fejlődésével az újonnan azonosított vagy korábban kevésbé vizsgált ún. emerging mikotoxinok is egyre nagyobb figyelmet kaptak (SIRI-ANUSORNSAK ÉS MTSAL., 2022). Ezek általában alacsony koncentrációban fordulnak elő, de széles körben kimutathatók különféle élelmiszerekben és takarmányokban. Potenciálisan citotoxikus, immunmoduláló, valamint ionofór tulajdonságaik miatt fontos vizsgálati célponttá váltak. Ilyenek például a *Fusarium* fajok által termelt beauvericin (BEA), az enniatinok (ENN), a moniliformin (MON) és a fuzarinsav (FA), az *Alternaria* nemzetség toxinjai (pl. alternariol monometiléter) és egyes *Aspergillus* fajok által termelt szterigmatocisztin (STC). Jelenlétük különösen aggasztó, mivel gyakran fordulnak elő más mikotoxinokkal, de kombinált hatásaikról kevés adat áll rendelkezésre.

Ezenkívül a mikotoxinok növényi metabolitjai, a maszkolt mikotoxinok, is jelen lehetnek a takarmányokban vagy az élelmiszerekben (DE BOEVRE ÉS MTSAL., 2012). A *Fusarium* fajok, valamint az azzal fertőzött növények képesek a DON különböző metabolitjainak előállítására, mint például a 3-acetilDON (3-AcDON), a 15-acetilDON (15-AcDON) és a DON-3-glükózid konjugátum. Emellett bizonyos élelmiszer-feldolgozási eljárások is hozzájárulhatnak mikotoxinok konjugált származékainak kialakulásához. Ezek a formák közvetlen multitoxikus kockázatot jelenthetnek, valamint az ember vagy az állatok emésztőrendszerében hidrolizálódva felszabadulhat az eredeti toxin, ezáltal növelve az expozíció mértékét (NAGL ÉS MTSAL., 2012).

A mikotoxinok expozíciója emberben és állatokban egyaránt számos akut és krónikus toxikus hatást idézhet elő, többek között hepatotoxikus, nefrotoxikus, immunszuppresszív, genotoxikus, ösztrogénszerű, teratogén, valamint karcinogén hatásokat (DA ROCHA ÉS MTSAL., 2014). A mikotoxinok közötti kölcsönhatások feltérképezésére a közelmúltban számos *in vivo* vizsgálatot végeztek rövid (szubakut) és hosszú távú (szubkrónikus) kísérletek keretében laboratóriumi és gazdasági állatokon. Emellett *in vitro* modelleket is széles körben alkalmaznak a mechanizmusok részletesebb megértésére, különösen a mikotoxin-keverékek sejtspecifikus hatásainak vizsgálatához (KLARIĆ, 2012). A legtöbbet vizsgált paraméterek a sejtek életképessége, proliferációja, apoptózis/nekrózis, DNS és oxidatív károsodás, fehérjeszintézis és immuntoxicitás. A kombinált hatásokkal foglalkozó vizsgálatok túlnyomó többsége fuzariotoxinokat tartalmazó keverékekre irányult, amelyek az összes elemzett kombináció mintegy 70%-át tették ki. Ezeknek körülbelül fele csak fuzariotoxinokat tartalmazott, míg 22%-ban az OTA is jelen volt (SMITH ÉS MTSAL., 2016).

Az eddigi *in vitro* kutatások rámutattak, hogy a *Fusarium*-toxinek (pl. DON, T-2 toxin, FB1) kombinált hatása nagymértékben függ a koncentrációtól, az alkalmazott sejtvonaltól és az expozíciós időtől. Kínai hörcsög ovárium (CHO-K1) és majom vese (Vero) sejtvonalakon végzett rövid idejű (24–72 órás) vizsgálatokban antagonizmust figyeltek meg T-2 toxin és DON között, vagyis a toxinok együttes hatása kisebbnek bizonyult, mint külön-külön (RUIZ ÉS MTSAL, 2011a). Ezzel szemben hosszabb expozíció esetén, például humán csontvelő-eredetű progenitorsejtek (CFU-GM) 14 napos vizsgálatában, már additív hatás mutatkozott, azaz a két toxin hatása összeadódott (RUIZ ÉS MTSAL, 2011b). Alacsony koncentrációk (<0,5 µM DON és 20 µM FB1) mellett antagonista hatást tapasztaltak sertés bélhám eredetű (IPEC-J2) sejtvonalon és CFU-GM sejtekben, ami arra utal, hogy az interakciók jellegét a dózis és az expozíciós idő nagymértékben befolyásolja (FICHEUX ÉS MTSAL, 2012; WAN ÉS MTSAL, 2013).

Az A-típusú trichotecénvázas mikotoxinok, mint például a T-2, HT-2 és a diacetoxiszcirpenol (DAS), ismert módon citotoxicitást és apoptózist indukálnak különböző sejttípusokban. Esetükben szinergizmust figyeltek meg akut expozíciónál (24 óra) Jurkat T-sejtekben alacsony koncentrációkban, nagy koncentrációnál viszont a kölcsönhatás antagonista volt (WATTANASUNTORN ÉS MTSAL, 2025). Az immunsejtek reakciója a DON-ra és a ZEN-re sejttípustól és a kísérleti körülményektől függően változik. Sertés lép-limfocitákban mindkét mikotoxin önmagában, dóziszfüggő módon indukálta az oxidatív stresszt és az apoptózist, míg együttes jelenlétük szinergista citotoxikus hatást váltott ki (REN ÉS MTSAL, 2017). Hasonlóképpen, sertések *venae cava cranialis*-ából izolált limfocitákban a DON és a ZEN egyaránt genotoxikus hatást mutatott; kölcsönhatásuk azonban alacsony dózison antagonista, nagyobb dózison pedig szinergista volt, különösen 72 órás expozíció után (KACHLEK ÉS MTSAL, 2017).

Rövid idejű, alacsony koncentrációjú expozíciók gyakran antagonista kölcsönhatást eredményeztek, míg hosszabb expozíció vagy nagyobb dózisok esetén a toxinok hatása additív vagy szinergens volt. Ez az összetett, sejtspecifikus válasz azt jelzi, hogy a mikotoxin-keverékek toxikológiai kockázatának értékelése során elengedhetetlen a koncentráció, az expozíciós idő és a célsejttípus figyelembevétele.

A gazdasági állatok takarmányozása többféle gabonaforrásra épül, ami növeli annak kockázatát, hogy a takarmányban egyidejűleg többféle mikotoxin legyen jelen (KUBENA ÉS MTSAL, 1997). Az *in vivo* kölcsönhatás-vizsgálatok során elsősorban a gazdasági állatok termelési mutatóit, takarmányfelvételét, testtömeg-gyarapodását, szervi elváltozásait, valamint a vér biokémiai és hematológiai paramétereit értékelik, továbbá vizsgálják az oxidatív stressz és az antioxidáns védekező rendszer biomarkereinek változását (FREMY ÉS MTSAL, 2019). Egy brojlercsirkékkel végzett vizsgálatban (KUBENA ÉS MTSAL, 1997) additív hatást írtak le, amikor a csirkék kikeléstől 21 napos korukig 300 mg/kg FB1 és 5 mg/kg T-2 toxin tartalmú takarmányt fogyasztottak. Csökkent testtömeggyarapodást, mérsékelt takarmányfogyasztást és -hasznosítást, szájüregi elváltozásokat, valamint növekvő mértékű mortalitást és a szervek relatív tömegének növekedését figyelték meg. Egy másik kombináció, 300 mg/kg FB1 és 15 mg/kg DON alkalmazása szinergens hatást váltott ki a vérszérum koleszterinszintjére és az aszpartát-dehidrogenáz aktivitására: a két paraméter értéke jóval nagyobb mértékben nőtt, mint ami a mikotoxinok egyedi hatásainak összege alapján várható lett volna. KUBENA ÉS MTSAL (1989) egy hosszabb távú baromfival végzett vizsgálatban szintén nagy dózisú kombinációt, 4 mg/kg T-2 toxint és 16 mg/kg DON-t alkalmaztak, ami klinikai tünetekkel, például szájüregi elváltozásokkal és csökkent testtömeg-gyarapodással járt. Egy másik vizsgálatban a DON és a ZEN önmagában nem okozott szignifikáns eltérést malacok testtömeg-növekedésében vagy az átlagos napi takarmányfogyasztásban. Ezzel szemben a két mikotoxinok egyidejűleg kitett állatoknál mindkét paraméter értéke jelentősen csökkent, ami a bélfunkciókra és a szisztémás gyulladásra gyakorolt szinergens hatásra utal (JIA ÉS MTSAL, 2020). A hivatkozott

szerzők szerint a mikotoxinok kombinációja számos olyan paramétert (például a testtömeget vagy a vér koleszterinszintjét) befolyásolt, amelyeket az egyes mikotoxinok önmagukban jelentős mértékben nem változtattak meg. Ez arra utal, hogy a vizsgált kombinációk potenciálisan nagyobb kockázatot jelentenek az állattartásban, mint az egyes mikotoxinok külön-külön történő előfordulása. Egy szubkrónikus vizsgálatban T-2 toxin és DON expozíciót alkalmaztak az EU javaslati határértéknek megfelelő dózisban (PELYHE ÉS MTSAL, 2018). Az eredmények szerint már a határértéknél alacsony dózisok esetén is aktiválódott a brojlercsirkék májában az antioxidáns rendszer, ami gátolta a lipidperoxidációt, jelezve a megfelelő védelmet. Rövid távú, tojótyúkokkal végzett vizsgálatban T-2 toxin, DON és FB1 egyidejű expozícióját az EU javaslati határértékek alkalmazásával már az első napon nőtt a malondialdehid szint, amely az oxidatív stressz egyik markere, miközben aktiválódott a glutation redox rendszer (KULCSÁR ÉS MTSAL, 2023). A DON és a FB1 kombinációja az EU javaslati mennyiségeiben (5 mg DON + 20 mg FB1/kg takarmány) módosította a brojlercsirkék epésbél nyálkarétegét: csökkent az intestinalis mucin (MUC) génexpressziója, megváltozott a mucin monoszacharid összetétele, és csökkent a bélben a cink-transzporter (ZnT-1) génexpressziója. Emellett befolyásolta az intracelluláris metionin homeosztázist, ami fontos a sejt antioxidáns aktivitásának fenntartásában (ANTONISSEN ÉS MTSAL, 2015). A korábbiakban említett *in vivo* vizsgálatok alapján elmondható, hogy a mikotoxinok együttes hatása már az EU által javasolt maximális koncentrációban is toxikus lehet, ami a közöttük fennálló szinergens kölcsönhatásra utal.

A takarmányokban előforduló mikotoxinok együttes jelenléte jelentősen befolyásolhatja az állatok egészségét és termelési mutatóit, mivel a toxinok kölcsönhatása additív, szinergens, potenciáló, vagy ritkábban antagonistá lehet. *In vivo* és *in vitro* vizsgálatok egyaránt igazolták, hogy a kombinált expozíció már az EU javaslati határértékeinél is kimutatható toxikus hatásokat idézhet elő, így például csökkent testtömeg-növekedést, módosult antioxidáns válaszreakciókat. Az eddigi eredmények alapján a mikotoxinok természetes ko-expozíciója, amely a takarmány heterogén összetétele és a többféle penészgombafaj egyidejű jelenléte miatt gyakori, potenciálisan nagyobb kockázatot jelent az állattartásban, mint az egyes mikotoxinok hatása külön-külön.

Irodalom

- ABDEL-AZIEH, S. H., HASSAN, A. M., & ABDEL-WAHAB, M. A. (2011). Dietary supplementation with whey protein and ginseng extract counteracts oxidative stress and DNA damage in rats fed an aflatoxin-contaminated diet. *Mutation Research*, 723 (1), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.04.007>
- AKINMOLADUN, O. F., FON, F. N., NJI, Q., ADENIJI, O. O., TANGNI, E. K., & NJOBEH, P. B. (2025). Multiple mycotoxin contamination in livestock feed: Implications for animal Health, productivity, and food safety. *Toxins*, 17(8), 365. <https://doi.org/10.3390/toxins17080365>
- ANFOSSI, L., GIOVANNOLI, C., & BAGGIANI, C. (2016). Mycotoxin detection. *Current Opinion in Biotechnology*, 37, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2015.11.005>
- ANTONISSEN, G., VAN IMMERSEEL, F., PASMANS, F., DUCATELLE, R., JANSSENS, G. P., DE BAERE, S., & CROUBELS, S. (2015). Mycotoxins deoxynivalenol and fumonisins alter the extrinsic component of intestinal barrier in broiler chickens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(50), 10846–10855. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04119>
- ARENAS-HUERTERO, F., ZARAGOZA-OJEDA, M., SÁNCHEZ-ALARCÓN, J., MILIĆ, M., ŠEGVIĆ KLARIĆ, M., MONTIEL-GONZÁLEZ, J. M., & VALENCIA-QUINTANA, R. (2019). Involvement of Ahr pathway in toxicity of aflatoxins and other mycotoxins. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2347. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02347>
- ATES, M. B., & ORTATATLI, M. (2021). Phase-1 bioactivation mechanisms of aflatoxin through AhR, CAR and PXR nuclear receptors and the interactions with *Nigella sativa* seeds and thymoquinone in broilers. *Eco-toxicology and Environmental Safety*, 208, 111774. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111774>

- AYED-BOUSSEMA, I., PASCUSI, J. M., MAUREL, P., BACHA, H., & HASSEN, W. (2011). Zearalenone activates pregnane X receptor, constitutive androstane receptor and aryl hydrocarbon receptor and corresponding phase I target genes mRNA in primary cultures of human hepatocytes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 31(1), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2010.09.008>
- AYED-BOUSSEMA, I., PASCUSI, J. M., MAUREL, P., BACHA, H., & HASSEN, W. (2012). Effect of aflatoxin B1 on nuclear receptors PXR, CAR, and AhR and their target cytochromes P450 mRNA expression in primary cultures of human hepatocytes. *International Journal of Toxicology*, 31(1), 86–93. <https://doi.org/10.1177/1091581811422453>
- BAE, H. K., & PESTKA, J. J. (2008). Deoxynivalenol induces p38 interaction with the ribosome in monocytes and macrophages. *Toxicological Sciences*, 105(1), 59–66. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn102>
- BAIRD, L., & YAMAMOTO, M. (2020). The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway. *Molecular and Cellular Biology*, 40(13), e00099-20. <https://doi.org/10.1128/MCB.00099-20>
- DA ROCHA, M. E. B., FREIRE, F. D. C. O., MAIA, F. E. F., GUEDES, M. I. F., & RONDINA, D. (2014). Mycotoxins and their effects on human and animal health. *Food Control*, 36(1), 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.08.021>
- BATTILANI, P., PALUMBO, R., GIORNI, P., DALL'ASTA, C., DELLAFIORA, L., GKRILLAS, A., TOSCANO, P., CRISCI, A., BRERA, C., DE SANTIS, B., CAMMARANO, R. R., DELLA SETA, M., CAMPBELL, K., ELLIOT, C., VENANCIO, A., LIMA, N., GONÇALVES, A., TERCIOLOM C., & OSWALD, I. P. (2020). Mycotoxin mixtures in food and feed: Holistic, innovative, flexible risk assessment modelling approach: MYCHIF. *EFSA Supporting Publications*, 17(1), 1757E. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1757>
- DE BOEVRE, M., DI MAVUNGU, J. D., LANDSCHOOT, S., AUDENAERT, K., EECKHOUT, M., MAENE, P., HAESART, G., & DE SAEGER, S. (2012). Natural occurrence of mycotoxins and their masked forms in food and feed products. *World Mycotoxin Journal*, 5(3), 207–219. <https://doi.org/10.3920/WMJ2012.1410>
- BEISCHLAG, T. V., WANG, S., ROSE, D. W., TORCHIA, J., REISZ-PORSZASZ, S., MUHAMMAD, K., WALTER, E., NELSON, W. E., PROBST, M. R., ROSENFELD, M. G., & HANKINSON, O. (2002). Recruitment of the NCoA/SRC-1/p160 family of transcriptional coactivators by the aryl hydrocarbon receptor/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator complex. *Molecular and Cellular Biology*, 22, 4319–4333. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.12.4319-4333.2002>
- BENKERROUM, N. (2020). Chronic and Acute Toxicities of Aflatoxins: Mechanisms of Action. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), 423. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020423>
- BERTHILLER, F., WERNER, U., SULYOK, M., KRŠKA, R., HAUSER, M. T., & SCHUHMACHER, R. (2006). Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) determination of phase II metabolites of the mycotoxin zearalenone in the model plant *Arabidopsis thaliana*. *Food Additives and Contaminants*, 23(11), 1194–1200. <https://doi.org/10.1080/02652030600778728>
- BERTHILLER, F., CREWS, C., DALL'ASTA, C., DE SAEGER, S., HAESAERT, G., KARLOVSKY, P., OSWALD, I. P., SEEFELDER, W., SPEIJERS, G., & STROKA, J. (2012). Masked mycotoxins: a review. *Molecular Nutrition and Food Research*, 57(1), 165–186. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100764>
- BOESCH-SAADATMANDI, C., WAGNER, A. E., GRAESER, A. C., HUNDHAUSEN, C., WOLFFRAM, S., & RIMBACH, G. (2009). Ochratoxin A impairs Nrf2-dependent gene expression in porcine kidney tubulus cells. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 93(5), 547–554. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2008.00838.x>
- CATTEUW, A., BROEKAERT, N., DE BAERE, S., LAUWERS, M., GASTHUY, E., HUYBRECHTS, B., CALLEBAUT, A., IVANOVA, L., UHLIG, S., DE BOEVRE, M., DE SAEGER, S., GEHRING, R., DEVREESE, M., & CROUBELS, S. (2019). Insights into in vivo absolute oral bioavailability, biotransformation, and toxicokinetics of zearalenone, α -zearalenol, β -zearalenol, zearalenone-14-glucoside, and zearalenone-14-sulfate in pigs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(12), 3448–3458. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05838>
- CHAUDHARY, M., & LAKSHMANA RAO, P. V. (2010). Brain oxidative stress after dermal and subcutaneous exposure of T-2 toxin in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48(12), 3436–3442. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.09.018>
- CHEN, S., YANG, S., WANG, M., CHEN, J., HUANG, S., WEI, Z., CHENG, Z., WANG, H., MIAO LONG, M., & PENG LI (2020). Curcumin inhibits zearalenone-induced apoptosis and oxidative stress in Leydig cells via modulation of the PTEN/Nrf2/Bip signaling pathway. *Food and Chemical Toxicology*, 141, 111385. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111385>
- CHEN, Y., LU, Z., LI, B., WANG, H., JIANG, T., XUAN, M., & TANG, H. (2023). Human CYP1B1 enzyme-mediated, AhR enhanced activation of aflatoxin B1 for its genotoxicity in human cells. *Toxicology Letters*, 373, 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2022.11.014>
- CHENG, Q., JIANG, S., HUANG, L., JINSHAN GE, J., YUXI WANG, Y., & YANG, W. (2019). Zearalenone induced oxidative stress in the jejunum in postweaning gilts through modulation of the Keap1-Nrf2 signaling pathway and relevant genes. *Journal of Animal Science*, 97(4), 1722–1733. <https://doi.org/10.1093/jas/skz051>

- CHENG, Q., JIANG, S., HUANG, L., WANG, Y., YANG, W., YANG, Z., & GE, J. (2020). Effects of zearalenone-induced oxidative stress and Keap1-Nrf2 signaling pathway-related gene expression in the ileum and mesenteric lymph nodes of post-weaning gilts. *Toxicology*, 429, 152337. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.152337>
- CHINEN, I., NAKAHAMA, T., KIMURA, A., NGUYEN, N. T., TAKEMORI, H., & KISHIMOTO, T. (2015). The aryl hydrocarbon receptor/microRNA-212/132 axis in T cells regulates IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *International Immunology*, 27(8), 405–415. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxv015>
- DA SILVA, E. O., BRACARENSE, A. P. F. L., & OSWALD, I. P. (2018). Mycotoxins and oxidative stress: where are we? *World Mycotoxin Journal*, 11(1), 113–134. <https://doi.org/10.3920/WMJ2017.2267>
- DAVARINOS, N. A., & POLLENZ, R. S. (1999). Aryl hydrocarbon receptor imported into the nucleus following ligand binding is rapidly degraded via the cytoplasmic proteasome following nuclear export. *Journal of Biological Chemistry*, 274(40), 28708–28715. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.40.28708>
- DELLA GALA, V., DATO, L., WIESENBERGER, G., JÄGER, D., ADAM, G., HANSEN, J., & WELNER, D. H. (2025). Plant-derived UDP-glycosyltransferases for glycosylation-mediated detoxification of deoxynivalenol: Enzyme discovery, characterization, and in vivo resistance assessment. *Toxins*, 17(4), 153. <https://doi.org/10.3390/toxins17040153>
- DELLAFIORA, L., PEROTTI, A., GALAVERNA, G., BUSCHINI, A., & DALL'ASTA, C. (2016). On the masked mycotoxin zearalenone-14-glucoside. Does the mask truly hide? *Toxicon*, 111, 139–142. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.01.053>
- DEN HOLLANDER, D., DE BAERE, S., HOLVOET, C., DEVREESE, M., ANTONISSEN, G., MARTENS, A., DEMEYERE, K., AUDENAERT, K., MEYER, E., & CROUBELS, S. (2025). Absolute oral bioavailability, quantitative toxicokinetics and metabolite profiling of alternariol and alternariol monomethyl ether in pigs. *Archives of Toxicology*, 99, 2801–2817. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-04050-y>
- DEYU, H., LUQING, C., XIANGLIAN, L. PU, G., QIRONG, L., WANG XU, W., & ZONGHUI, Y. (2018). Protective mechanisms involving enhanced mitochondrial functions and mitophagy against T-2 toxin-induced toxicities in GH3 cells. *Toxicology Letters*, 295, 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.05.041>
- DURRIN, L. K., JONES, P. B., FISHER, J. M., GALEAZZI, D. R., & WHITLOCK, J. P., JR. (1987). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin receptors regulate transcription of the cytochrome P1-450 gene. *Journal of Cellular Biochemistry*, 35(2), 153–160. <https://doi.org/10.1002/jcb.240350208>
- EFSA (2014). Scientific opinion on the risks for human and animal health related to the presence of modified forms of certain mycotoxins in food and feed. *EFSA Journal*, 12(12), 3916. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3916>
- EFSA (2017). Appropriateness to set the group of health-based guidance value for T2 and HT2 toxin and its modified forms. *EFSA Journal*, 14(1) 4655. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4655>
- EFSA (2017). Scientific opinion on the risks to human and animal health related to the presence of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms in food and feed. *EFSA Journal*, 15(9), e04718. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4718>
- FICHEUX, A. S., SIBIRIL, Y., & PARENT-MASSIN, D. (2012). Co-exposure of Fusarium mycotoxins: in vitro myelotoxicity assessment on human hematopoietic progenitors. *Toxicon*, 60(6), 1171–1179. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.08.001>
- FREMY, J. M., ALASSANE-KPEMBI, I., OSWALD, I. P., COTTRILL, B., & VAN EGMOND, H. P. (2019). A review on combined effects of moniliformin and co-occurring Fusarium toxins in farm animals. *World Mycotoxin Journal*, 12(3), 281–291. <https://doi.org/10.3920/WMJ2018.2405>
- FRILING, R. S., BENSIMON, A., TICHAUER, Y., & DANIEL, V. (1990). Xenobiotic-inducible expression of murine glutathione S-transferase Ya subunit gene is controlled by an electrophile-responsive element. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(16), 6258–6262. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.16.6258>
- FURMAN, D. P., OSHCHEPKOVA, E. A., & OSHCHEPKOV, D. Y. (2009). Promoters of the genes encoding the transcription factors regulating the cytokine gene expression in macrophages contain putative binding sites for aryl hydrocarbon receptor. *Computational Biology and Chemistry*, 33(6), 465–468. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2009.10.004>
- GARCIA, G.R., GOODALE, B.C., WILEY, M.W., LA DU, J.K., HENDRIX, D.A. & TANGUAY, R.L. (2017) In vivo characterization of an AHR-dependent long noncoding RNA required for proper Sox9b expression. *Molecular Pharmacology*, 91(6), 609–619. <https://doi.org/10.1124/mol.117.108233>
- GĘGOTEK, A., & SKRZYDLEWSKA, E. (2015). The role of transcription factor Nrf2 in skin cells metabolism. *Archives of Dermatological Research*, 307, 385–396. <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1554-2>
- GRENIER, B., BRACARENSE, A. P., SCHWARTZ, H. E., TRUMEL, C., COSSALTER, A. M., SCHATZMAYR, G., KOLF-CLAUW, M., MOLL, W.-D., & OSWALD, I. P. (2012). The low intestinal and hepatic toxicity of hydrolyzed fumonisins B₁ correlates with its inability to alter the metabolism of sphingolipids. *Biochemical Pharmacology*, 83, 1465–1473. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.02.007>

- GU, M. J., HAN, S. E., HWANG, K., MAYER, E., REISINGER, N., SCHATZMAYR, D., PARK, B.-C., HAN, S. H., CHEOL-HEUI YUN, C.-H., & YUN, C.-H. (2019). Hydrolyzed fumonisin B1 induces less inflammatory responses than fumonisin B1 in the co-culture model of porcine intestinal epithelial and immune cells. *Toxicology Letters*, 305, 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.01.013>
- HAYES, J. D., & DINKOVA-KOSTOVA, A. T. (2014). The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. *Trends in Biochemical Sciences*, 39(4), 199–218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.002>
- HU, Z. Y., YANG, S. J., CHANG, Y. H., WANG, X. Q., LIU, R. Q., JIANG, F. W., CHEN, M. S. WANG, J.-X., LIU, S., ZHU, H.-M., SHI, Y.-S., YI ZHAO, Y., & LI, J. L. (2024). AHR activation relieves deoxynivalenol-induced disruption of porcine intestinal epithelial barrier functions. *Journal of Hazardous Materials*, 480, 136095. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.136095>
- HUANG, C., WU, P., JIANG, W. D., LIU, Y., ZENG, Y.-Y., JIANG, J., KUANG, S.-Y., TANG, L., ZHANG, Y.-A., ZHOU, X.-Q., & FENG, L. (2018). Deoxynivalenol decreased the growth performance and impaired intestinal physical barrier in juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Fish & Shellfish Immunology*, 80, 376–391. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.06.013>
- HUMPF, H. U., SCHMELZ, E. M., MEREDITH, F. I., VESPER, H., VALES, T. R., WANG, E., MENALDINO, D. S., LIOTTA, D. C., & MERRILL, A. H. (1998). Acylation of naturally occurring and synthetic 1-deoxysphinganine by ceramide synthase. Formation of N-palmitoyl-aminopentol produces a toxic metabolite of hydrolysed fumonisin, AP1, and a new category of ceramide synthase inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 273(30), 19060–19064. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.30.19060>
- ISO, T., SUZUKI, T., BAIRD, L., & YAMAMOTO, M. (2016). Absolute amounts and status of the Nrf2-Keap1-Cul3 complex within cells. *Molecular and Cellular Biology*, 36(24), 3100–3112. <https://doi.org/10.1128/MCB.00389-16>
- ITOH, K., MIMURA, J., & YAMAMOTO, M. (2010). Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: a historical overview. *Antioxidants & Redox Signaling*, 13(11), 1665–1678. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3222>
- ITOH, K., CHIBA, T., TAKAHASHI, S., ISHII, T., IGARASHI, K., KATOH, Y., OYAKE, T., HAYASHI, N., SATOH, K., HATAYAMA, I., YAMAMOTO, M., & NABESHIMA, Y. (1997). An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 236(2), 313–322. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6943>
- Ji, Y., SANATKUMAR, B., NYAMAGAUD, S. B., SREEHARSHA, N., MISHRA, A., GUBBIYAPPA, S. K., & SINGH, Y. (2020). Sitagliptin protects liver against aflatoxin B1-induced hepatotoxicity through upregulating Nrf2/ARE/HO-1 pathway. *BioFactors*, 46(1), 76–82. <https://doi.org/10.1002/biof.1573>
- JIA, R., LIU, W., ZHAO, L., CAO, L., & SHEN, Z. (2020). Low doses of individual and combined deoxynivalenol and zearalenone in naturally moldy diets impair intestinal functions via inducing inflammation and disrupting epithelial barrier in the intestine of piglets. *Toxicology Letters*, 333, 159–169. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.07.032>
- KACHLEK, M., SZABÓ-FODOR, J., BLOCHNÉ BODNÁR, Z., HORVATOVICH, K., & KOVÁCS, M. (2017). Preliminary results on the interactive effects of deoxynivalenol, zearalenone and fumonisin B 1 on porcine lymphocytes. *Acta Veterinaria Hungarica*, 65(3), 340–353. <https://doi.org/10.1556/004.2017.033>
- KATIKA, M. R., HENDRIKSEN, P. J. M., VAN LOVEREN, H., & PEIJNENBURG, A. A. C. M. (2015). Characterization of the modes of action of deoxynivalenol (DON) in the human Jurkat T-cell line. *Journal of Immunotoxicology*, 12(3), 206–216. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2014.925995>
- KHANEHGAH, A. M., MARTINS, L. M., VON HERTWIG, A. M., BERTOLDO, R., & SANT'ANA, A. S. (2018). Deoxynivalenol and its masked forms: characteristics, incidence, control and fate during wheat and wheat-based products processing – a review. *Trends in Food Science and Technology*, 71, 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.10.012>
- KHAIRULLINA, A., RENHULDT, N. T., WIESENBERGER, G., BENTZER, J., COLLINGE, D. B., ADAM, G., & BÜLOW, L. (2022). Identification and functional characterisation of two oat UDP-glucosyltransferases involved in deoxynivalenol detoxification. *Toxins*, 14(7), 446. <https://doi.org/10.3390/toxins14070446>
- KLARIĆ, M. Š. (2012). Adverse effects of combined mycotoxins. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 63(4), 519–530. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-63-2012-2299>
- KOBAYASHI, A., KANG, M. I., OKAWA, H., OHTSUJI, M., ZENKE, Y., CHIBA, T., IGARASHI, K., & YAMAMOTO, M. (2004). Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2. *Molecular and Cellular Biology*, 24(16), 7130–7139. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.16.7130-7139.2004>
- KOBAYASHI, A., KANG, M. I., WATAI, Y., TONG, K. I., SHIBATA, T., UCHIDA, K., & YAMAMOTO, M. (2006). Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1. *Molecular and Cellular Biology*, 26(1), 221–229. <https://doi.org/10.1128/MCB.26.1.221-229.2006>

- KOVALSKY PARIS, M. P., SCHWEIGER, W., HAMETNER, C., STÜCKLER, R., MUEHLBAUER, G. J. VARGA, E., KRŠKA, R., BERTHILLER, F., & ADAM, G. (2014). Zearalenone-16-O-glucoside: a new masked mycotoxin. *Agricultural and Food Chemistry*, 62(5), 1181–1189. <https://doi.org/10.1021/jf405627d>
- KÖVESI, B., PELYE, C., ZÁNDOKI, E., MÉZES, M., & BALOGH, K. (2020). Combined effects of aflatoxin B1 and deoxynivalenol on the expression of glutathione redox system regulatory genes in common carp. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 104(5), 1531–1539. <https://doi.org/10.1111/jpn.13343>
- KÖVESI, B., KULCSÁR, S., ANCSIN, Z., ERDÉLYI, M., ZÁNDOKI, E., GÖMBÖS, P., BALOGH, K., & MÉZES, M. (2024). Multi-Fusarium mycotoxin exposure activates Nrf2 and AhR pathway in the liver of laying hens. *Toxicology Letters*, 391, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2023.12.006>
- KOWALSKA, K., HABROWSKA-GÓRCZYŃSKA, D. E., & PIASTOWSKA-CIESIELSKA, A. W. (2016). Zearalenone as an endocrine disruptor in humans. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 48, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.10.015>
- KOWALSKA, K., HABROWSKA-GÓRCZYŃSKA, D. E., URBANEK, K. A., DOMIŃSKA, K., & PIASTOWSKA-CIESIELSKA, A. W. (2018). Estrogen receptor α is crucial in zearalenone-induced invasion and migration of prostate cancer cells. *Toxins*, 10(3) 98. <https://doi.org/10.3390/toxins10030098>
- KOZIEŁ, M. J., KOWALSKA, K., & PIASTOWSKA-CIESIELSKA, A. W. (2021). Nrf2: a main responsive element in cells to mycotoxin-induced toxicity. *Archives of Toxicology*, 95(5), 1521–1533. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-02995-4>
- KUBENA, L. F., HUFF, W. E., HARVEY, R. B., PHILLIPS, T. D., & ROTTINGHAUS, G. E. (1989). Individual and combined toxicity of deoxynivalenol and T-2 toxin in broiler chicks. *Poultry Science*, 68(5), 622–626. <https://doi.org/10.3382/ps.0680622>
- KUBENA, L. F., EDRINGTON, T. S., HARVEY, R. B., BUCKLEY, S. A., PHILLIPS, T. D., ROTTINGHAUS, G. E., & CASPER, H. H. (1997). Individual and combined effects of fumonisin B1 present in Fusarium moniliforme culture material and T-2 toxin or deoxynivalenol in broiler chicks. *Poultry Science*, 76(9), 1239–1247. <https://doi.org/10.1093/ps/76.9.1239>
- KULCSÁR, S., KÖVESI, B., BALOGH, K., ZÁNDOKI, E., ANCSIN, Z., ERDÉLYI, M., & MÉZES, M. (2023). The co-occurrence of T-2 toxin, deoxynivalenol, and fumonisin B1 activated the glutathione redox system in the EU-limiting doses in laying hens. *Toxins*, 15(5), 305. <https://doi.org/10.3390/toxins15050305>
- KWAK, M. K., ITOH, K., YAMAMOTO, M., & KENSLER, T. W. (2002). Enhanced expression of the transcription factor Nrf2 by cancer chemopreventive agents: role of antioxidant response element-like sequences in the nrf2 promoter. *Molecular and Cellular Biology*, 22(9), 2883–2892. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.9.2883-2892.2002>
- LEE, W. Y., & PARK, H. J. (2023). T-2 mycotoxin induces male germ cell apoptosis by ROS-mediated JNK/p38 MAPK pathway. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 262, 115323. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115323>
- LEE, S. & HU, L. (2020) Nrf2 activation through the inhibition of Keap1–Nrf2 protein–protein interaction. *Medicinal Chemistry Research*, 29, 846–867. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02520-1>
- LEE, H. J., PYO, M. C., SHIN, H. S., RYU, D., & LEE, K. W. (2018). Renal toxicity through AhR, PXR, and Nrf2 signaling pathway activation of ochratoxin A-induced oxidative stress in kidney cells. *Food and Chemical Toxicology*, 122, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.10.004>
- LI, K., CAO, Z., GUO, Y., TONG, C., YANG, S., LONG, M., LI, P., & HE, J. (2020). Selenium yeast alleviates ochratoxin A-induced apoptosis and oxidative stress via modulation of the PI3K/AKT and Nrf2/Keap1 signaling pathways in the kidneys of chickens. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 4048706. <https://doi.org/10.1155/2020/4048706>
- LI, S., MUHAMMAD, I., YU, H., SUN, X., & ZHANG, X. (2019). Detection of Aflatoxin adducts as potential markers and the role of curcumin in alleviating AFB1-induced liver damage in chickens. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 176, 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.03.089>
- LIU, J., WANG, Y., CUI, J., XING, L., SHEN, H., WU, S., LIAN, H., WANG, J., YAN, X., & ZHANG, X. (2012). Ochratoxin A induces oxidative DNA damage and G1 phase arrest in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Toxicology Letters*, 211(2), 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.03.800>
- LIU, Y., & WANG, W. (2016). Aflatoxin B1 impairs mitochondrial functions, activates ROS generation, induces apoptosis and involves Nrf2 signal pathway in primary broiler hepatocytes. *Animal Science Journal*, 87(12), 1490–1500. <https://doi.org/10.1111/asj.12550>
- LIU, Q., WEN, J., ZHU, J., ZHANG, T., DENG, Y., & JIANG, J. (2019). Aromatic hydrocarbon receptor regulates chicken cytochrome P450 1A5 transcription: A novel insight into T-2 toxin-induced gene expression and cytotoxicity in LMH cells. *Biochemical Pharmacology*, 168, 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.07.023>

- LONG, M., YANG, S.H., SHI, W., LI, P., YANG GUO, Y., GUO, J., JIAN-BIN HE, J, -H., & ZHANG, Y. (2017). Protective effect of proanthocyanidin on mice Sertoli cell apoptosis induced by zearalenone via the Nrf2/ARE signalling pathway. *Environmental Science and Pollution Research*, 24, 26724–26733. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0123-y>
- MALEKINEJAD, F., FINK-GREMMEIS, J., & MALEKINEJAD, H. (2023). Zearalenone and its metabolite exposure directs oestrogen metabolism towards potentially carcinogenic metabolites in human breast cancer MCF-7 cells. *Mycotoxin Research*, 39(1), 45–56. <https://doi.org/10.1007/s12550-022-00472-0>
- MARESCA, M., MAHFOUD, R., GARMY, N., & FANTINI, J. (2002). The mycotoxin deoxynivalenol affects nutrient absorption in human intestinal epithelial cells. *Journal of Nutrition*, 132(9), 2723–2731. <https://doi.org/10.1093/jn/132.9.2723>
- MARIN, S., RAMOS, A. J., CANO-SANCHO, G., & SANCHIS, V. (2013). Mycotoxins: occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 218–237. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.047>
- MARIN-KUAN, M., EHRLICH, V., DELATOUR, T., CAVIN, C., & SCHILTER, B. (2011). Evidence for a role of oxidative stress in the carcinogenicity of ochratoxin A. *Journal of Toxicology*, 2011, 645361. <https://doi.org/10.1155/2011/645361>
- MARY, V. S., VALDEHITA, A., NAVAS, J. M., RUBINSTEIN, H. R. & FERNÁNDEZ-CRUZ, M. L. (2015). Effects of aflatoxin B₁, fumonisin B₁ and their mixture on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A induction. *Food and Chemical Toxicology*, 75, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.10.030>
- MCCORMICK, S. P., STANLEY, A. M., STOVER, N. A., & ALEXANDER, N. J. (2011). Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins. *Toxins*, 3(7), 802–814. <https://doi.org/10.3390/toxins3070802>
- MCCORMICK, S., PRICE, N. P. J., & KURTZMAN, C. (2012). Glucosylation and other biotransformations of T-2 toxin by yeasts of the Trichomonascus Clade. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(24), 8694–8702. <https://doi.org/10.1128/AEM.02391-12>
- MCCORMICK, S., TAKAYUKI KATO, T., MARAGOS, C. M., & KURTZMAN, C. (2014). Anomerism of T-2 toxin-glucoside, masked mycotoxin in cereal crops. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(2), 731–738. <https://doi.org/10.1021/jf504737f>
- MIAO, W., HU, L., SCRIVENS, P. J., & BATIST, G. (2005). Transcriptional regulation of NF-E2 p45-related factor (NRF2) expression by the aryl hydrocarbon receptor-xenobiotic response element signaling pathway: Direct cross-talk between phase I and II drug-metabolizing enzymes. *Journal of Biological Chemistry*, 280(21), 20340–20348. <https://doi.org/10.1074/jbc.M412081200>
- MISHRA, S., DWIVEDI, P. D., PANDEY, H. P., & DAS, M. (2014). Role of oxidative stress in deoxynivalenol induced toxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 72, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.06.027>
- MISHRA, S., TEWARI, P., CHAUDHARI, B. P., DWIVEDI, P. D., PANDEY, H. P., & DAS, M. (2016). Deoxynivalenol induced mouse skin tumor initiation: elucidation of molecular mechanisms in human HaCaT keratinocytes. *International Journal of Cancer*, 139(9), 2033–2046. <https://doi.org/10.1002/ijc.30260>
- MORALES-HERNÁNDEZ, A., GONZÁLEZ-RICO, F. J., ROMÁN, A. C., RICO-LEO, E. M., ALVAREZ-BARRIENTOS, A., SÁNCHEZ, L., MACIA, A., HERAS, S. R., GARCÍA-PÉREZ, J. L., MERINO, J. M., & FERNÁNDEZ-SALGUERO, P. M. (2016). Alu retrotransposons promote differentiation of human carcinoma cells through the aryl hydrocarbon receptor. *Nucleic Acids Research*, 44(10), 4665–4683. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw095>
- NAGL, V., SCHWARTZ, H., KRŠKA, R., MOLL, W. D., KNASMÜLLER, S., RITZMAN, N., ADAM, G., & BERTHILLER, F. (2012). Metabolism of the masked mycotoxin deoxynivalenol-3-glucoside in rats. *Toxicology Letters*, 213(3), 367–373. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.07.024>
- NAGL, V., WOECHEL, B., SCHWARTZ-ZIMMERMANN, H.-E., HENNIG-PAUKA, W.-D., MOLL, A. G., & BERTHILLER, F. (2014). Metabolism of the masked mycotoxin deoxynivalenol-3-glucoside in pigs. *Toxicology Letters*, 229(1), 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.032>
- NAIR, S., DOH, S. T., CHAN, J. Y., KONG, A. N., & CAI, L. (2008). Regulatory potential for concerted modulation of Nrf2- and Nfkb1-mediated gene expression in inflammation and carcinogenesis. *British Journal of Cancer*, 99, 2070–2082. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604749>
- NAM, L. B., & KEUM, Y. S. (2019). Binding partners of NRF2: Functions and regulatory mechanisms. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 678, 108184. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108184>
- OTSUKI, A., SUZUKI, M., KATSUOKA, F., TSUCHIDA, K., SUDA, H., MORITA, M., SHIMIZU, R., & YAMAMOTO, M. (2016). Unique cistrome defined as CsMBE is strictly required for Nrf2-sMaf heterodimer function in cytoprotection. *Free Radical Biology and Medicine*, 91, 45–57. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.005>
- PANIERI, E., TELKOPARAN-AKILLILAR, P., SUZEN, S., & SASO, L. (2020). The NRF2/KEAP1 axis in the regulation of tumor metabolism: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Biomolecules*, 10(5), 791. <https://doi.org/10.3390/biom10050791>

- PARASKEUAS, V., GRIELA, E., BOUZIOS, D., FEGEROS, K., ANTONISSEN, G., & MOUNTZOURIS, K. C. (2021). Effects of deoxynivalenol and fumonisins on broiler gut cytoprotective capacity. *Toxins*, 13(10), 729. <https://doi.org/10.3390/toxins13100729>
- PELYHE, C., KÖVESI, B., ZÁNDOKI, E., KOVÁCS, B., ERDÉLYI, M.; KULCSÁR, S., MÉZES, M., & BALOGH, K. (2018). Multi-trichothecene mycotoxin exposure activates glutathione-redox system in broiler chicken. *Toxicon*, 153, 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.08.010>
- PIERON, A., MIMOUN, S., MURATE, L. S., LOISEAU, N., LIPPI, Y., BRACARENSE, A.-P. F. L., LIAUBET, L., SCHATZMAYR, G., BERTHILLER, F., MOLL, W.-D., & OSWALD, I. P. (2016). Intestinal toxicity of the masked mycotoxin deoxynivalenol-3- β -D-glucoside. *Archives of Toxicology*, 90, 20237–2046. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1592-8>
- RIGHETTI, L., KÖRBER, T., ROLLI, E., GALAVERNA, G., SUMAN, M., BRUNI, R., & DALL'ASTA, C. (2019). Plant biotransformation of T2 and HT2 toxin in cultured organs of *Triticum durum* Desf. *Scientific Reports*, 9, 14320. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50786-w>
- PINTON, P., & OSWALD, I. (2014). Effect of deoxynivalenol and other type B trichothecenes on the intestine: a review. *Toxins*, 6(5), 1615–1643. <https://doi.org/10.3390/toxins6051615>
- PYO, M. C., CHOI, I. G., & LEE, K. W. (2021). Transcriptome analysis reveals the AhR, Smad2/3, and HIF-1 α pathways as the mechanism of ochratoxin A toxicity in kidney cells. *Toxins*, 13(3), 190. <https://doi.org/10.3390/toxins13030190>
- QING, H., HUANG, S., ZHAN, K., ZHAO, L., ZHANG, J., JI, C., & MA, Q. (2022). Combined toxicity evaluation of ochratoxin A and aflatoxin B1 on kidney and liver injury, immune inflammation, and gut microbiota alteration through pair-feeding pullet model. *Frontiers in Immunology*, 13, 920147. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.920147>
- REN, Z. H., DENG, H. D., DENG, Y. T., DENG, J. L., ZUO, Z. C., YU, S. M., SHEN, L. H., CUI, H. M., XU, Z. W., & HU, Y. C. (2016). Effect of the Fusarium toxins, zearalenone and deoxynivalenol, on the mouse brain. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 46, 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.06.028>
- REN, Z., DENG, H., DENG, Y., LIANG, Z., DENG, J., ZUO, Z., HU, Y., SHEN, L., SHUMIN YU, S., & CAO, S. (2017). Combined effects of deoxynivalenol and zearalenone on oxidative injury and apoptosis in porcine splenic lymphocytes in vitro. *Experimental and Toxicological Pathology*, 69(8), 612–617. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.05.008>
- REYES, H., REISZ-PORSZASZ, S., & HANKINSON, O. (1992). Identification of the Ah receptor nuclear translocator protein (ARNT) as a component of the DNA binding form of the Ah receptor. *Science*, 256(5060), 1193–1195. <https://doi.org/10.1126/science.256.5060.1193>
- RUAN, H., WANG, Y., HOU, Y., ZHANG, J., WU, J., ZGANG, F., SUI, M., LUO, J., & YANG, M. (2022). Zearalenone-14-glucoside is hydrolyzed to zearalenone by β -glucosidase in extracellular matrix to exert intracellular toxicity in KGN cells. *Toxins (Basel)*, 14(7), 458. <https://doi.org/10.3390/toxins14070458>
- RUIZ, M. J., FRANZOVA, P., JUAN-GARCÍA, A., & FONT, G. (2011a). Toxicological interactions between the mycotoxins beauvericin, deoxynivalenol and T-2 toxin in CHO-K1 cells in vitro. *Toxicon*, 58(4), 315–326. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.07.015>
- RUIZ, M. J., MACÁKOVÁ, P., JUAN-GARCÍA, A., & FONT, G. (2011b). Cytotoxic effects of mycotoxin combinations in mammalian kidney cells. *Food and Chemical Toxicology*, 49(10), 2718–2724. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.07.021>
- RUSHMORE, T. H., MORTON, M. R., & PICKETT, C. B. (1991). The antioxidant responsive element. Activation by oxidative stress and identification of the DNA consensus sequence required for functional activity. *Journal of Biological Chemistry*, 266(18), 11632–11639. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)99004-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)99004-6)
- RYCHLIK, M., HUMPF, H. U., MARKO, D., DÄNICKE, S., MALLY, A., BERTHILLER, F., KLAFFKE, H., & LORENZ, N. (2014). Proposal of a comprehensive definition of modified and other forms of mycotoxins including “masked” mycotoxins. *Mycotoxin Research*, 30, 197–205. <https://doi.org/10.1007/s12550-014-0203-5>
- SCHNEKENBURGER, M., PENG, L., & PUGA, A. (2007). HDAC1 bound to the Cyp1a1 promoter blocks histone acetylation associated with Ah receptor-mediated trans-activation. *Biochimica et Biophysica Acta – Gene Structure and Expression*, 1769(9–10), 569–578. <https://doi.org/10.1016/j.bbaexp.2007.07.002>
- SCHUHMACHER-WOLZ, U., HEINE, K., & SCHNEIDER, K. (2010). Report on toxicity data on trichothecene mycotoxins HT-2 and T-2 toxins. *EFSA Supporting Publications*, 7(7), EN-65. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2010.en-65>
- SHI, D., LIAO, S., GUO, S., LI, H., YANG, M., & TANG, Z. (2015). Protective effects of selenium on aflatoxin B1-induced mitochondrial permeability transition, DNA damage, and histological alterations in duckling liver. *Biological Trace Element Research*, 163, 162–168. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0189-z>
- SHIN, H. S., LEE, H. J., PYO, M. C., RYU, D., & LEE, K. W. (2019). Ochratoxin A-induced hepatotoxicity through phase I and phase II reactions regulated by AhR in liver cells. *Toxins*, 11(7), 377. <https://doi.org/10.3390/toxins11070377>

- SIRI-ANUSORNSAK, W., KOLAWOLE, O., MAHAKARNCHANAKUL, W., GREER, B., PETCHKONGKAEW, A., MENEELY, J., ELLIOTT, C., & VANGNAI, K. (2022). The occurrence and co-occurrence of regulated, emerging, and masked mycotoxins in rice bran and maize from Southeast Asia. *Toxins*, 14(8), 567. <https://doi.org/10.3390/toxins14080567>
- SMITH, M. C., MADEC, S., COTON, E., & HYMER, N. (2016). Natural co-occurrence of mycotoxins in foods and feeds and their in vitro combined toxicological effects. *Toxins*, 8(4), 94. <https://doi.org/10.3390/toxins8040094>
- SOBROVA, P., ADAM, V., VASATKOVA, A., BEKLOVA, M., ZEMAN, L., & KIZEK, R. (2010). Deoxynivalenol and its toxicity. *Interdisciplinary Toxicology*, 3(3), 94–99. <https://doi.org/10.2478/v10102-010-0019-x>
- STACHURSKA, A., CIESLA, M., KOZAKOWSKA, M., WOLFFRAM, S., BOESCH-SAADATMANDI, C., RIMBACH, G., JOZKOWICZ, A., DULAK, J., & LOBODA, A. (2013). Cross-talk between microRNAs, nuclear factor E2-related factor 2, and heme oxygenase-1 in ochratoxin A-induced toxic effects in renal proximal tubular epithelial cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(3), 504–515. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200456>
- SUGITA-KONISHI, Y., PARK, B. J., KOBAYASHI-HATTORI, K., TANAKA, T., CHONAN, T., YOSHUKAWA, K., & KUMAGAI, S. (2006). Effect of cooking process on the deoxynivalenol content and its subsequent cytotoxicity in wheat products. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70(7), 1764–1768. <https://doi.org/10.1271/bbb.50571>
- SUN, L. H., LEI, M. Y., ZHANG, N. Y., ZHAO, L., KRUMM, C. S., & QI, D. S. (2014). Hepatotoxic effects of mycotoxin combinations in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 74, 289–293. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.10.020>
- SUZUKI, T., & YAMAMOTO, M. (2017). Stress-sensing mechanisms and the physiological roles of the Keap1-Nrf2 system during cellular stress. *Journal of Biological Chemistry*, 292(41), 16817–16824. <https://doi.org/10.1074/jbc.R117.800169>
- SVOBODA, T., LABUDA, R., SULYOK, M., KRŠKA, R., BACHER, M., BERTHILLER, F., & ADAM, G. (2024). Fusarium sporotrichioides produces two HT-2- α -glucosides on rice. *Toxins*, 16(2), 99. <https://doi.org/10.3390/toxins16020099>
- OKASHA, H., SONG, B., & SONG, Z. (2024). Hidden hazards revealed: mycotoxins and their masked forms in poultry. *Toxins*, 16(3), 137. <https://doi.org/10.3390/toxins16030137>
- SHEPHERD, G. S., THIEL, P. G., SYDENHAM, E. W., & SAVARD, M. E. (1995). Fate of a single dose of ¹⁴C-labelled fumonisin B1 in vervet monkeys. *Natural Toxins*, 3, 145–150. <https://doi.org/10.1002/nt.2620030305>
- TAGUCHI, K., TAKAKU, M., EGNER, P. A., MORITA, M., KANEKO, T., MASHIMO, T., KENSLER, T. W., & YAMAMOTO, M. (2016). Generation of a new model rat: Nrf2 knockout rats are sensitive to aflatoxin B1 toxicity. *Toxicological Sciences*, 152(1), 40–52. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw065>
- TAKEI, K., HASHIMOTO-HACHIYA, A., TAKAHARA, M., TSUJI, G., NAKAHARA, T., & FURUE, M. (2015). Cynaropicrin attenuates UVB-induced oxidative stress via the AhR-Nrf2-Nqo1 pathway. *Toxicology Letters*, 234(2), 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.02.007>
- TAN, Z., HUANG, M., PUGA, A., & XIA, Y. (2004). A critical role for MAP kinases in the control of Ah receptor complex activity. *Toxicological Sciences*, 82(1), 80–87. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh228>
- TAN, H., ZHOU, H., GUO, T., ZHOU, Y., ZHANG, Q., ZHANG, Y., & MA, L. (2022). Recent advances on formation, transformation, occurrence, and analytical strategy of modified mycotoxins in cereals and their products. *Food Chemistry*, 405, 134752. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134752>
- THEUMER, M. G., CÁNEPA, M. C., LÓPEZ, A. G., MARY, V. S., DAMBOLENA, J. S., & RUBINSTEIN, H. R. (2010). Subchronic mycotoxicoses in Wistar rats: assessment of the in vivo and in vitro genotoxicity induced by fumonisins and aflatoxin B1, and oxidative stress biomarkers status. *Toxicology*, 268(1–2), 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.12.007>
- TSUJI, N., FUKUDA, K., NAGATA, Y., OKADA, H., HAGA, A., SHIORI HATAKEYAMA, S., YOSHIDA, S., OKAMOTO, T., HOSAKA, M., SEKINE, K., OHTAKA, K., YAMAMOTO, S., OTAKA, M., GRAVE, E., & ITOH, H. (2014). The activation mechanism of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) by molecular chaperone HSP90. *FEBS Open Bio*, 4(1), 796–803. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2014.09.003>
- URBANEK, K. A., HABROWSKA-GÓRCZYŃSKA, D. E., KOWALSKA, K., STAŃCZYK, A., DOMIŃSKA, K., & PIASTOWSKA-CIESIELSKA, A. W. (2018). Deoxynivalenol as potential modulator of human steroidogenesis. *Journal of Applied Toxicology*, 38(12), 1450–1459. <https://doi.org/10.1002/jat.3623>
- WAN, L. Y. M., TURNER, P. C., & EL-NEZAMI, H. (2013). Individual and combined cytotoxic effects of Fusarium toxins (deoxynivalenol, nivalenol, zearalenone and fumonisins B1) on swine jejunal epithelial cells. *Food and Chemical Toxicology*, 57, 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.03.034>
- WANG, W. J., XU, Z. L., YU, C., & XU, X. H. (2017). Effects of aflatoxin B1 on mitochondrial respiration, ROS generation and apoptosis in broiler cardiomyocytes. *Animal Science Journal*, 88(10), 1561–1568. <https://doi.org/10.1111/asj.12796>

- WANG, Y. L., ZHOU, X. Q., JIANG, W. D., WU, P., LIU, Y., JIANG, J., WANG, S.-W., KUANG, S.-Y., TANG, L., & LIN FENG, L. (2019). Effects of dietary zearalenone on oxidative stress, cell apoptosis, and tight junction in the intestine of juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). *Toxins*, 11(6), 333. <https://doi.org/10.3390/toxins11060333>
- WANG, S., & HANKINSON, O. (2002). Functional involvement of the Brahma/SWI2-related gene 1 protein in cytochrome P4501A1 transcription mediated by the aryl hydrocarbon receptor complex. *Journal of Biological Chemistry*, 277(14), 11821–11827. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110122200>
- WANG, J., TOLOSA, J., WANG, W., & YANG, X. (2025). Mycotoxins and fungal toxins: current status and future perspectives. *Toxins*, 17(4), 176. <https://doi.org/10.3390/toxins17040176>
- WATAI, Y., KOBAYASHI, A., NAGASE, H., MIZUKAMI, M., MCEVOY, J., SINGER, J. D., ITOH, K., & YAMAMOTO, M. (2007). Sub-cellular localization and cytoplasmic complex status of endogenous Keap1. *Genes to Cells*, 12(10), 1163–1178. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2007.01118.x>
- WATTANASUNTORN, P., POAPOLATHEP, S., PHUEKTES, P., ALASSANE-KPEMBI, I., FINK-GREMMELS, J., OSWALD, I. P., & POAPOLATHEP, A. (2025). Apoptotic effect of combinations of T-2, HT-2, and diacetoxyscirpenol on human Jurkat T cells. *Toxins*, 17(4), 203. <https://doi.org/10.3390/toxins17040203>
- WEAVER, A. C., WEAVER, D. M., ADAMS, N., & YIANNIKOURIS, A. (2021). Co-occurrence of 35 mycotoxins: A seven-year survey of corn grain and corn silage in the United States. *Toxins*, 13(8), 516. <https://doi.org/10.3390/toxins13080516>
- YAMAMOTO, M., KENSLER, T. W., & MOTOHASHI, H. (2018). The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis. *Physiological Reviews*, 98(3), 1169–1203. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2017>
- YEAGER, R. L., REISMAN, S. A., ALEKSUNES, L. M., & KLAASSEN, C. D. (2009). Introducing the ‘TCDD-inducible AhR-Nrf2 gene battery’. *Toxicological Sciences*, 111(2), 238–246. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp115>
- YOON, J. E., LEE, K. Y., SEOK, J. S., CHENG, W. N., KWON, H. C., JEONG, C. H., & HAN, S. G. (2019). Zearalenone induces endoplasmic reticulum stress and modulates the expression of phase I/II enzymes in human liver cells. *Toxins*, 12(1), 2. <https://doi.org/10.3390/toxins12010002>
- YOUSEF, M. I., SAAD, A. A., & EL-SHENNAWY, L. K. (2009). Protective effect of grape seed proanthocyanidin extract against oxidative stress induced by cisplatin in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47(6), 1176–1183. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.02.007>
- YU, Y.-H., LAI, Y.-H., HSIAO, F. S.-H. & CHENG, Y.-H. (2021). Effects of deoxynivalenol and mycotoxin adsorbent agents on mitogen-activated protein kinase signaling pathways and inflammation-associated gene expression in porcine intestinal epithelial cells. *Toxins*, 13(5), 301. <https://doi.org/10.3390/toxins13050301>
- ZHA, A., CUI, Z., QI, M., LIAO, S., CHEN, L., LIAO, P. & TAN, B. (2020). Dietary baicalin zinc supplementation alleviates oxidative stress and enhances nutrition absorption in deoxynivalenol challenged pigs. *Current Drug Metabolism*, 21(8), 614–625. <https://doi.org/10.2174/1389200221666200302124102>
- ZHANG, X., WANG, Y., VELKOV, T., SHUSHENG TANG, S. & DAI, C. (2018). T-2 toxin-induced toxicity in neuroblastoma-2a cells involves the generation of reactive oxygen, mitochondrial dysfunction and inhibition of Nrf2/HO-1 pathway. *Food and Chemical Toxicology*, 114, 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.010>
- ZHANG, Y., JIA, Z., YIN, S. SHAN, A., GAO, R., QU, Z., LIU, M., & NIE, S. (2014). Toxic effects of maternal zearalenone exposure on uterine capacity and fetal development in gestation rats. *Reproductive Sciences*, 21(6), 743–753. <https://doi.org/10.1177/1933719113512533>
- ZHANG, H., ZHENG, S., ZUO, Y., YU, Y., YANG, J., & TANG, Y. (2025). A novel glutathione-conjugates of deoxynivalenol biotransformation in vitro and the cytotoxic properties evaluation. *Food Research International*, 214, 116634. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2025.116634>
- ZHENG, S., LI, H., DONG, H., QI, F., ZHANG, B., YU, Q., LIN, B., JIANG, H., DU, H., LIU, Y., & YU, J. (2024). A preliminary study of T-2 toxin that cause liver injury in rats via the NF-κB and NLRP3-mediated pyroptosis pathway. *Toxicon*, 249, 108060. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.108060>
- ZHENG, W., WANG, B., LI, X., WANG, T., ZOU, H., GU, J., YUAN, Y., LIU, X., BAI, J., BIAN, J., & LIU, Z. (2018). Zearalenone promotes cell proliferation or causes cell death? *Toxins*, 10(5), 184. <https://doi.org/10.3390/toxins10050184>
- ZHOU, H. R., ISLAM, Z., & PESTKA, J. J. (2003). Rapid, sequential activation of mitogen-activated protein kinases and transcription factors precedes proinflammatory cytokine mRNA expression in spleens of mice exposed to the trichothecene vomitoxin. *Toxicological Sciences*, 72(1), 130–142. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg006>
- ZHU, Q., MA, Y., LIANG, J., WEI, Z., LI, M., ZHANG, Y., & JIAO, Y. (2021). AHR mediates the aflatoxin B1 toxicity associated with hepatocellular carcinoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 299. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00794-y>

New trends in mycotoxin research

Benjámín Kövesi ¹, Szabina Kulcsár ¹, Miklós Mézes ²

¹ Hungarian University of Agriculture and Life Science,
HUN-REN-MATE Mycotoxins in the food chain research group, Kaposvár-Gödöllő, Hungary

² Hungarian University of Agriculture, Institute of Physiology and Nutrition, Department of Feed Safety,
Gödöllő, Hungary

Summary

Nowadays, there are many new directions in mycotoxin research. These include, for example, the development of analytical methods suitable for detecting an increasing number of mycotoxins and their metabolites produced in plants or animal organisms, and the increasingly accurate exploration of the mechanism of action of mycotoxins in certain organs in vitro and in in vivo models using laboratory and farm animal species. From the point of view of the mechanism of action, it is important to explore the signal transduction pathways activated by mycotoxins, which is also significant from a therapeutic point of view to reduce the adverse effects of mycotoxins. In addition to the well-known individual effects of mycotoxins, the study of multimycotoxin effects is an important area from a toxicological point of view, as these differ from individual effects and such contamination is generally to be expected under practical conditions. A partly new direction is the study of mycotoxin metabolites, such as masked mycotoxins, which are well known but still raise many unresolved questions regarding their formation and mechanism of action.

Keywords: xenobiotic transformation, antioxidant defence, masked mycotoxins, multi-mycotoxin exposure

Content

Preface.....	7
Toxic fungi in cereals – a holistic approach to simultaneously ensure food safety, yield and profitable production (MESTERHÁZY, ÁKOS)	9
Developments and applications of mycotoxin analytical methods – traditional and modern approaches in the service of food chain safety (HAMOW, KAMIRÁN ÁRON, PÁRKÁNYI, GÁBOR)	59
Toxicokinetic aspects of mycotoxin-protein interactions (POÓR, MIKLÓS)	113
The liver and kidney damaging effects of low-dose fumonisin B1 mycotoxin in model and domestic animals (histology, changes in lipid composition, peroxidative damage) (SZABÓ, ANDRÁS, OMERALFAROU, ALI)	133
Avian embryological and <i>in vitro</i> primordial germ cell studies (LÁZÁR, BENCE, ECKER, ANDRÁS, TÓTH, ARNOLD, TÓTH, ROLAND, GÓCZA, ELEN)	161
Hidden dangers during early embryonic development: The impact of mycotoxins on the integrity of the preimplantation embryo (BODROGI, LILLA, ABURAWASH, RAED ALI)	173
Effects of mycotoxins on reproduction: animal and human health risks (SZÓKE, ZSUZSANNA, MOLNÁR, ZSÓFIA, PLANK, PATRIK, NAGYÉRI, GYÖRGY, RUFF, ESZTER, SÁRA, LEVENTE)	187
Lactic acid bacteria against the mycotoxins of filamentous fungi (KOVÁCS, SZILVIA, ADÁCSI, CINTIA, SZARVAS, PÁL, KIRÁLY, SZABINA, MIKLÓS, IDA, NAMPOOTHIRI, KESAVAN MADHAVAN, PÓCSI, ISTVÁN, PUSZTAHELYI, TÜNDE)	203
Characterisation and utilisation of probiotic lactic acid bacteria in the protection against mycotoxins (OLASZ, FERENC, LIBISCH, BALÁZS, KERESZTÉNY, TIBOR, VARGA-SZATMÁRI, VIKTÓRIA, VARGA-VISI, ÉVA)	223
Cyclodextrins as potential mycotoxin binders and protective molecules against mycotoxin-induced toxicity (POÓR, MIKLÓS, CSENKI-BAKOS, ZSOLT)	245
Plant extracts (phytochemicals) as potential solutions to mycotoxin-induced challenges (KOVÁCS, MELINDA, SZABÓ, ANDRÁS, OMERALFAROU, ALI, NAEEM, SHEIK ABDUL, TASKEEN, FATHIMA DOCRAT, MARNEWICK, JEANINE L.)	261
IgY developments and food safety applications – innovations and future prospects (NAGYÉRI, GYÖRGY, MOLNÁR, ZSÓFIA, PLANK, PATRIK, SZÓKE, ZSUZSANNA)	273
New trends in mycotoxin research (KÖVESI, BENJÁMIN, KULCSÁR, SZABINA, MÉZES, MIKLÓS)	289
Content.....	311

Agrár-biotechnológia és precíziós nemesítés
az élelmiszerbiztonságért Nemzeti Laboratórium
RRF-2.3.1-21-2022-00007



Kiadó: MATE Press
Gödöllő, 2026