

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.

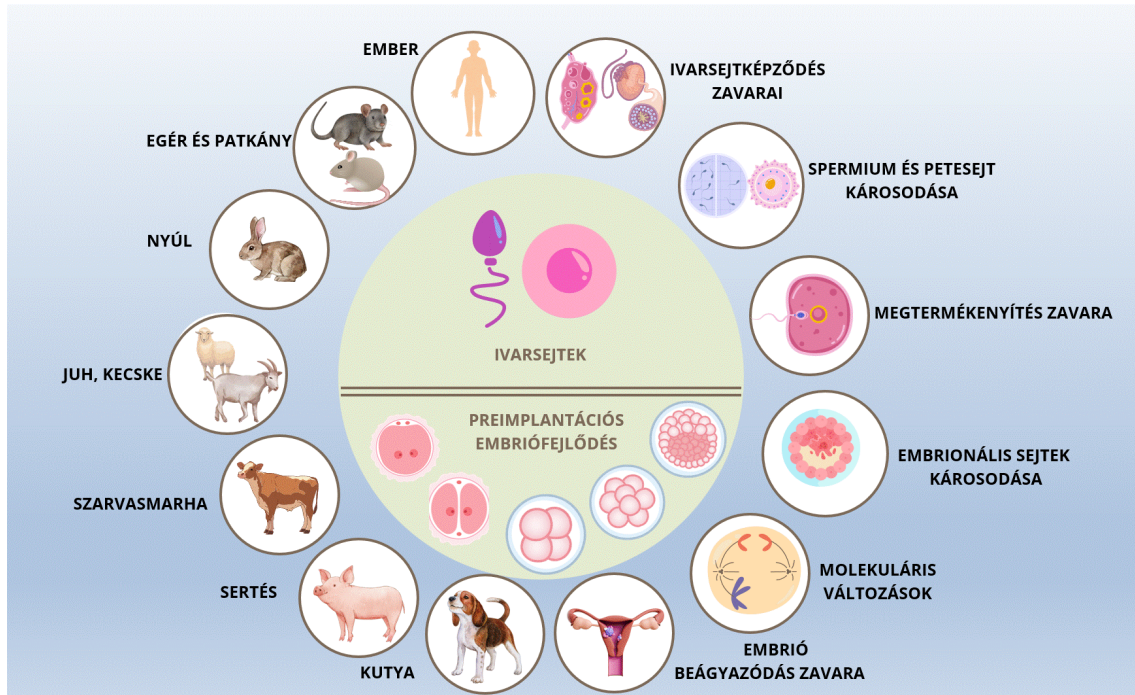
2. Mikotoxinok típusai és forrásai

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 kaszpáz 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).

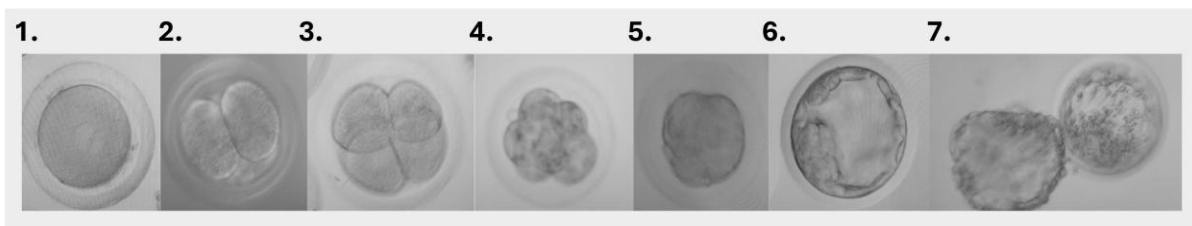
Az *in vitro* embriológiai modellek vizsgálata lehetővé teszi fajspecifikus érzékenységi mintázatok feltárását, és azon molekuláris útvonalak azonosítását, amelyek a mikotoxinok által kiváltott fejlődési rendellenességek hátterében állhatnak. A továbbiakban fajonként ismertetjük azokat a jelenségeket 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 szederccsira (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 patológiás 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 kumuluszexpanziót, 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 mozgékonyágát (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 aranyasakál (*Canis aureus*)

Bár a kutya és a ragadozó életmódú aranyasakál 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 reprodukív 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 petevezetőben 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., MASTROROCCO, 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>
- YAACOB-ARTZI, 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