

A mikotoxinok gazdasági kártétele és állategészségügyi hatásai a baromfitartásban, élelmiszerbiztonsági vonatkozások

Kovács Melinda
egyetemi tanár



MATE Élettani és Takarmányozástani Intézet

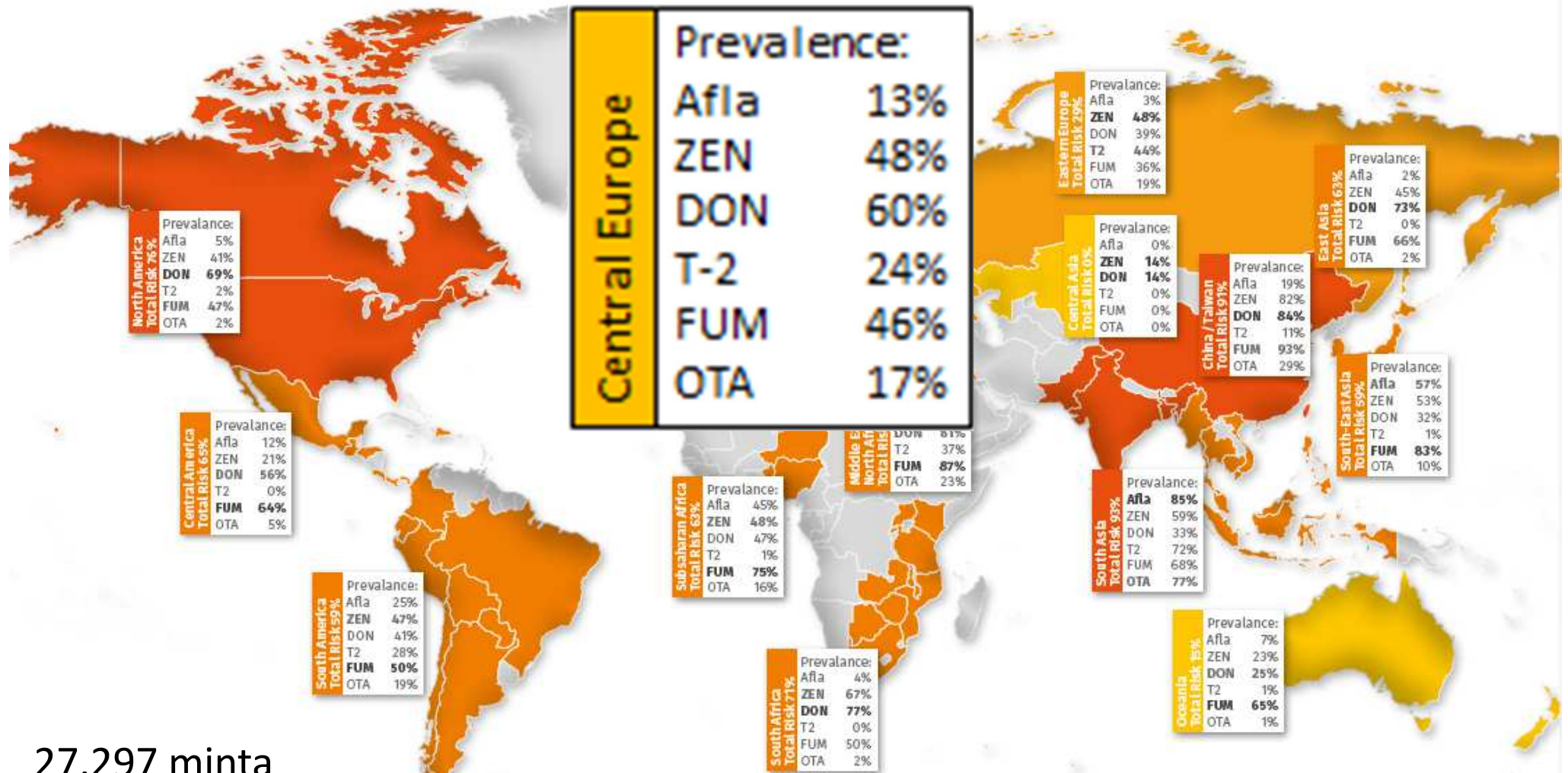
One Health Munkacsoport

ELKH-MATE Mikotoxinok az Élelmiszerláncban Kutatócsoport

DSM World

Myxomatosis Survey

World Overview



27.297 minta

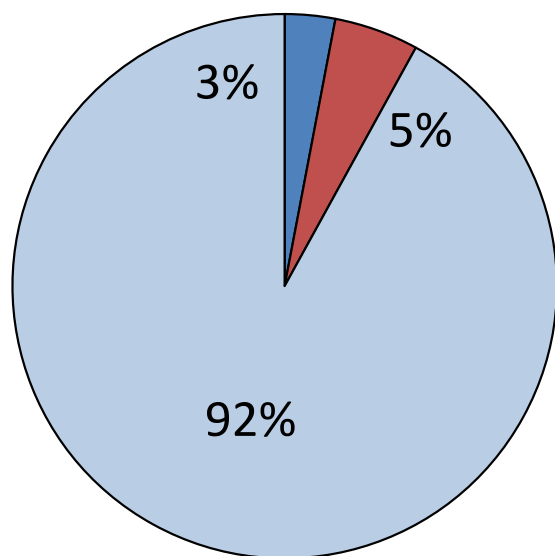
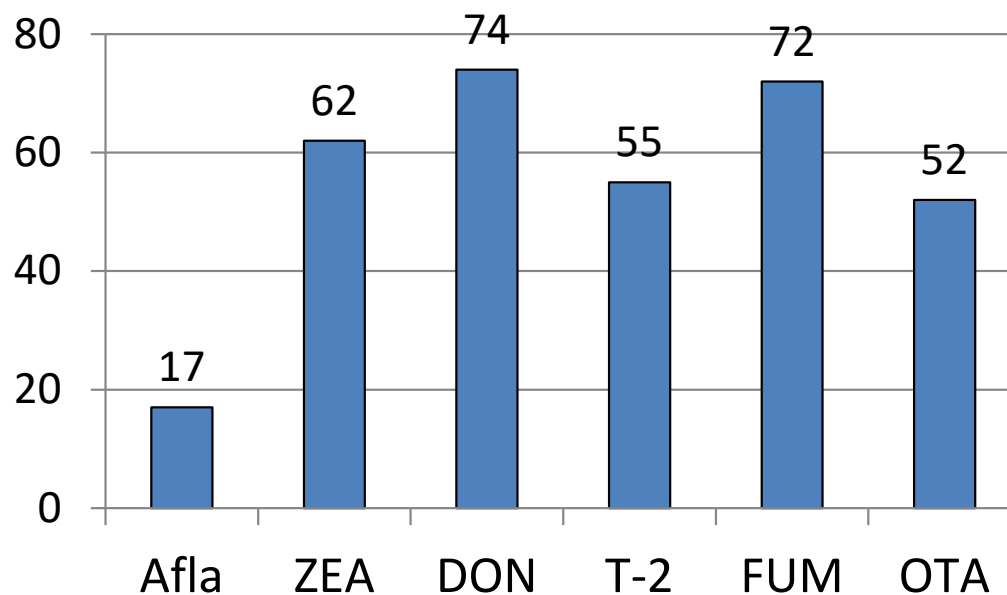
122.240 analízis

87 ország

Baromfi tápok mikotoxin szennyezettsége (2016-2020)

max. konc. ppb	50	4323	9097	302	19360	247
Megengedett / ajánlott	5/20	250	5000	250	20000	100

Az előfordulás aránya és a maximális szennyezettség koncentrációja



- 0 mikotoxin
- 1 mikotoxin
- >1 mikotoxin



Multimikotoxin szennyezettség

Átlagosan 40 mikotoxin vagy metabolit

Mikotoxin forrás szempontjából fontos baromfi takarmány alapanyagok

Takarmány alapanyag	Max. %-os aránya a kész takarmányban	Lehetséges mikotoxin szennyezettség
Kukorica	60	AF, OTA, DON, FB, ZEA
Cirok	60	~, alacsony szennyezettség
Köles	60	~, alacsony szennyezettség
Búza	30 (80)	OTA, DON, ZEA
Árpa	30	~, alacsony szennyezettség
Zab	30	OTA, DON, ZEA, T-2+HT-2
Szójadara	40	AF, OTA, DON, FB, ZEA
Repce	10	~ + fitoösztrogének
Napraforgó	40	~ + fitoösztrogének
DDGS	25	DON, ZEA, FUM, AF

Kukorica helyettesítése búzával & mikotoxin expozíció



(Guerre, 2016 - review)

		median értékek (µg/kg)				
		AF	OTA	DON	FUM	ZEA
É-Amerika	K-Sz	6,9	2,8	411	308	69
	B-Sz	3,2 ↓	1,5 ↓	443	0 ↓	196 ↑
D-Amerika	K-Sz	1,4	44,9	167	1344	79
	B-Sz	2	22,5 ↓	652 ↑	1007 ↓	66
D-Európa	K-Sz	3,1	6,2	430	913	104
	B-Sz	1,4 ↓	0,7 ↓	552 ↑	121 ↓	0 ↓
É-Ázsia	K-Sz	5,2	1,4	434	1049	120
	B-Sz	2,8 ↓	1	310 ↓	265 ↓	39 ↓
DK-Ázsia	K-Sz	61,2	2,6	183	717	72
	B-Sz	0,9 ↓	3,1	180	162 ↓	43 ↓

EU határértékek: AF: 5/20, OTA: 100, DON: 5000, FUM: 20000, ZEA: 250 µg/kg

Gazdasági veszteséget okozó tényezők a baromfitartásban

Növekedés csökkenés, takarmányértékesítés romlása, növekvő morbiditás és mortalitás	AF, OTA, citrinin, T-2, DAS, DON, FB ₁
Végtag problémák	AF
Kobzás (bevérvések)	AF
Ellenállóképesség csökkenése	AF, OTA, T-2, DON
Szaporodásbiológiai zavarok	T-2, ZEA
Tojástermelés csökkenése	AF, OTA, T-2
Tojás minőség romlása (törékenység, bevérvések)	CPA, OTA, T-2
Keltethetőségi problémák, embriotoxicitás	AF, OTA, T-2
Csökkent pigmentáció (bőr, tojássárgája)	AF, OTA
Tollképzési zavar	OTA
Maradványanyag (hús, tojás)	AF, CPA, OTA, DON, ZEA

AF: aflatoxin, CPA: ciklopiazonsav, DAS: diacetoxiscirpenol, DON: deoxinivalenol, FB₁:fumonizin B₁, OTA: ochratoxin-A, ZEA: zearalenon

Néhány mikotoxin p.o. LD₅₀ értéke baromfiban

Mikotoxin	LD ₅₀ (mg/testsúly kg)
Aflatoxin	6,5
Ochratoxin A	3,3
T-2	2-6
DAS	2
Citrinin	95
DON	140
Fumonizin B ₁	218-300



Mikotoxikózis

A közös ismérvek:

- takarmányozás eredetűek,
- nincs a háttérben specifikus kórokozó,
- a betegség nem fertőző,
- a szennyezett takarmány megvonásával a tünetek csökkennek.

A feltételezett diagnózist megerősíti:

- a mikotoxin kimutatása a takarmányból,
- a tünetek a kimutatott mikotoxinra nézve jellemzőek,
- a szennyezett takarmány etetésével a tünetek mesterségesen kiválthatók,
- **biomarkerek** (pl. OTA, DON-3-szulfát).

endémiás járványok
akut / szubkrónikus / krónikus
multitoxikózis

Mikotoxinok hatását befolyásoló tényezők

- a mikotoxin kémiai szerkezete (kumulálódás)
- a mikotoxin koncentrációja
- a hatás időtartama
- **több mikotoxin egyidejű jelenléte** (interakció, szinergizmus, addicionáló hatás) (NOAEL, TDI!)

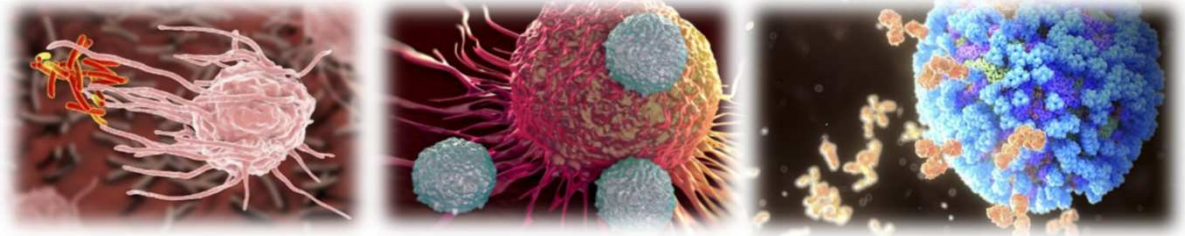
- genotípus
- egyedi érzékenység
- egészségi állapot
- vitamin- és hatóanyag ellátottság
- stresszorok
- egyéb környezetterhelő toxikus anyagok

Immunotoxicitás

AFB₁, FUM, OTA, DON, T-2, ZEA

specifikus/nem specifikus, helyi/általános, humorális/celluláris

Dózis,
expozíciós idő,
faj, életkor,
ivar...



Immunszupresszió

Fertőző betegségekkel szembeni érzékenység ↑
Visszatérő, kiújuló krónikus fertőző betegségek
Csökken a vakcinázás hatékonysága
⇒ Gyógyszer felhasználás ↑

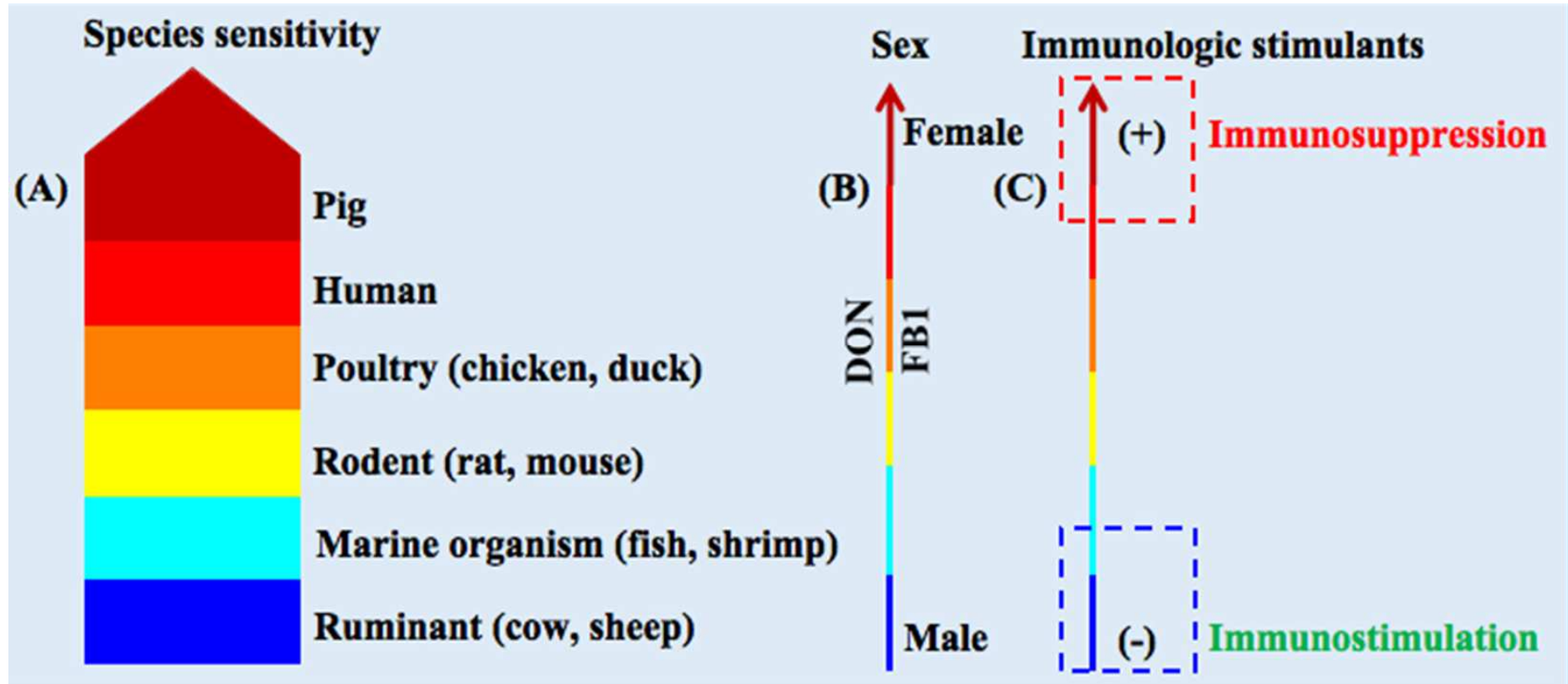
- oxidatív stressz
- apoptózis
- autofágia

Immunistimuláció

Gyulladás
Autoimmun válasz
Allergia

- gyulladásos folyamatok aktiválása (pl. AFB₁, OTA
→ NF-κB → gyulladásos citokinek)
- direkt hatás (pl. AFB₁ → PAMs, OTA → T-sejtek)
- IC Ca ↑ (pl. DON)

Immunotoxicitást befolyásoló tényezők

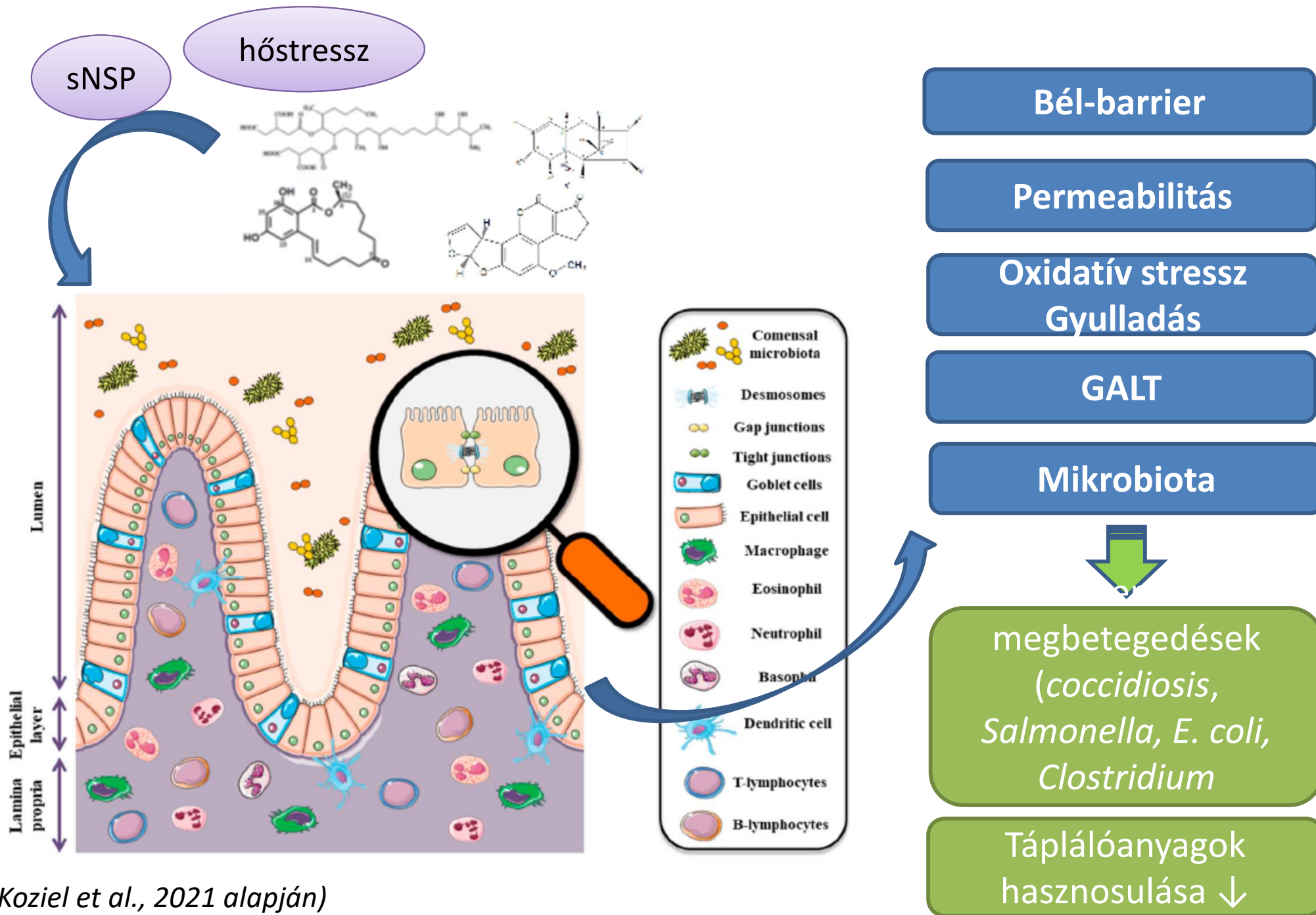


A) Fajok érzékenysége

B) Az ivar hatása DON és FB₁ esetében

C) Antigén jelenlétében általában gátlóak, míg hiányukban serkentőek, gyulladáskeltők.

Intestinalis hatások – mikrobiota és bél integritás



(Koziel et al., 2021 alapján)

Oxidatív stressz és gyulladásos markerek baromfi bélrendszerében DON és FUM expozícióban

Ross 308 brojler, 5 ppm DON*, 20 ppm FUM*, 1-39 napos korban (*EU határérték) magas NSP tartalmú takarmány

Marker	<i>duodenum</i>		<i>jejunum</i>		<i>ileum</i>		<i>caecum</i>	
	DON	FUM	DON	FUM	DON	FUM	DON	FUM
AhR	Ahr1↑ AhR2↑ CYP1B1↑		CYP1A1↑		ARNT↑ XAP2↑	CYP1A2↑		CYP1A2↑
Nrf2 és HSP			Tünetek nélkül Testsúly-gyarapodás (-7%) és takarmányfelvétel (6-10%) csökkenés				KEAP1↑ HSP90↑	KEAP1↑ NQO1↓ HSP70↑
NF-κB	NF-κB↑	TRL4↑ NF-κB↑						
Barrier integritás	MUC2↓		MUC2↓		CLDN1↓	CLDN1↓		

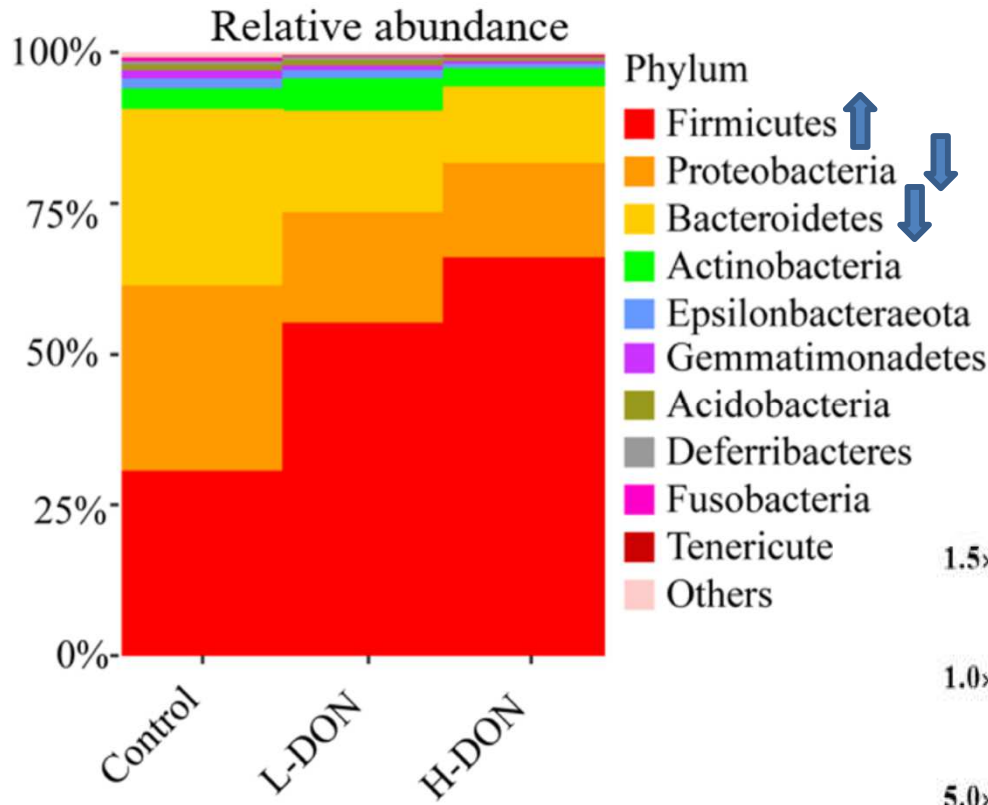
aryl hydrocarbon receptor (AhR), nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2), heat shock proteins (HSPs), nuclear transcription factor-κB (NF-κB), tight junction (TJ) proteins: claudins (CLDNs), mucin 2 (MUC2)

Toll-like receptors (TLRs), cytochrome P450 enzyme (CYP), glutathione peroxidase 2 (GPX2), glutathione S-transferase alpha 2 (GSTA2), kelch like ECH associated protein 1 (KEAP1), aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT), NAD(P)H quinone dehydrogenase 1 (NQO1)

(Paraskeuas et al., 2021)

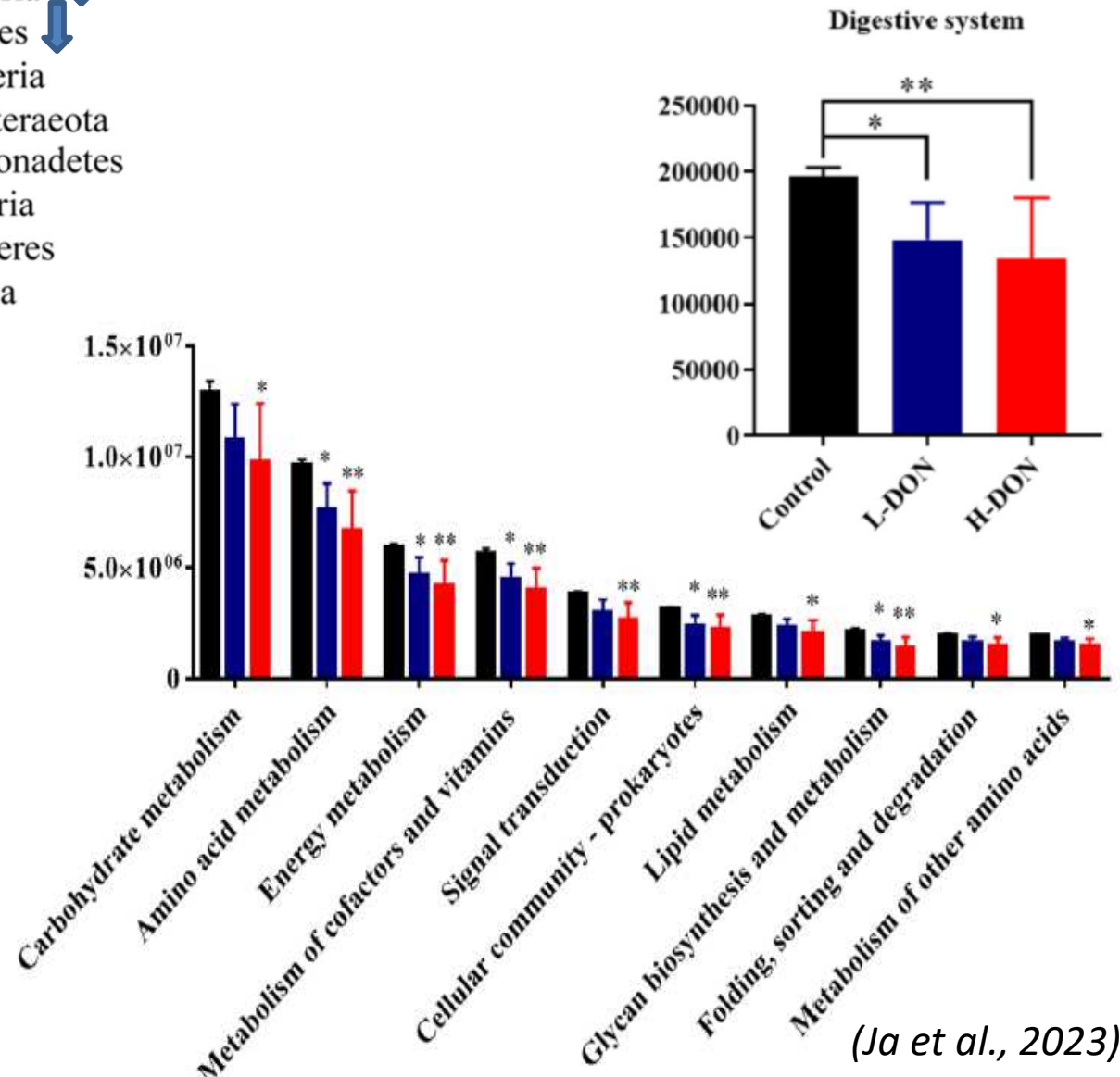
DON hatása brojler csirkék vékonybél (jejunum) mikrobiota összetételére

SPF brojler, 7 napos, 8 hét DON expozíció
L-DON: 5 ppm, H-DON: 10 ppm



A baktérium törzsek relatív abundanciája a jejunumban

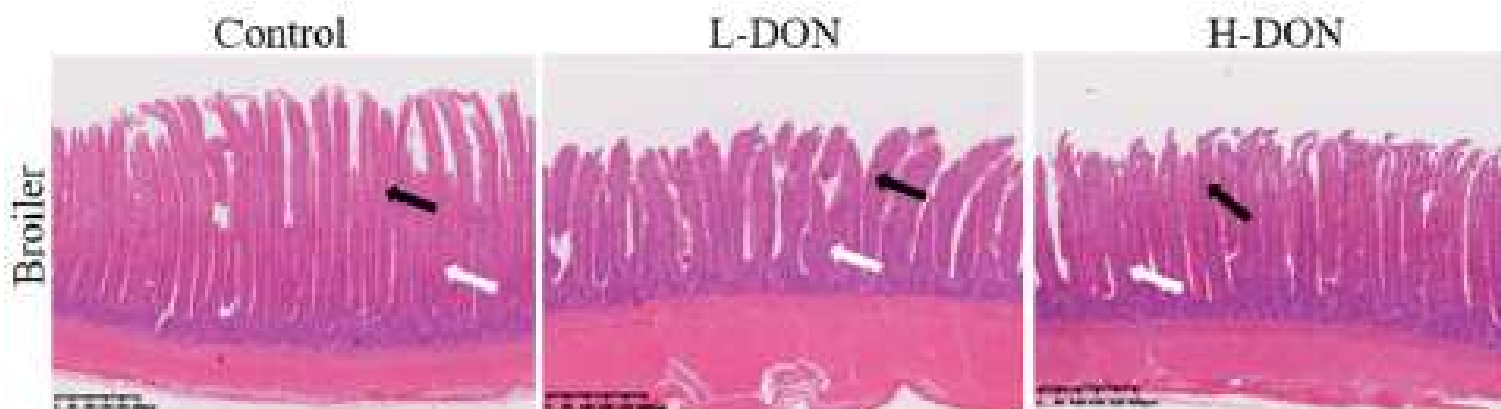
A mikrobiota funkcionális analízise (PICRUSt2) →



DON hatása brojler csirkék vékonybél mikrobiota összetételére – egyéb hatások

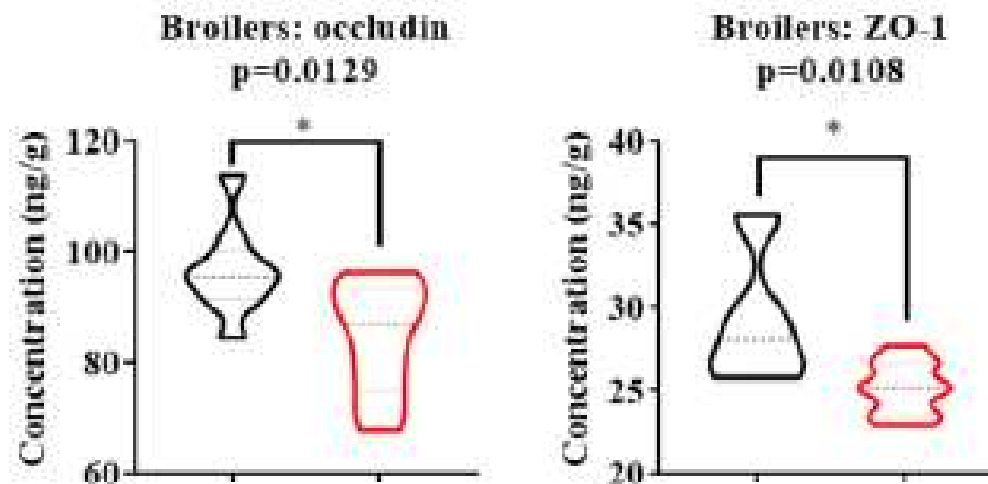
Tünetek nélkül

Testsúly-gyarapodás ↓ takarmányfelvétel ↓



VH / CD ↓

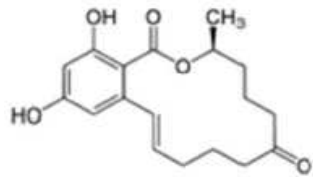
*A zonula occludens
fehérjéinek
expressziója ↓*



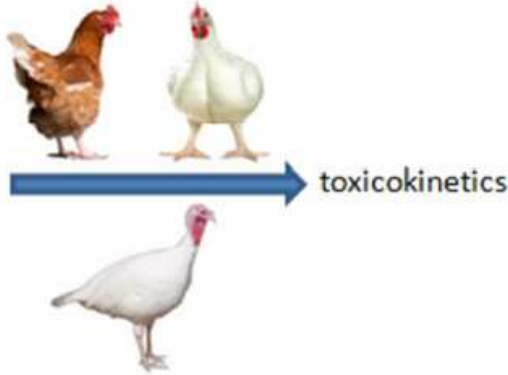
Mikotoxinok hatása fertőző betegségekre brojler csirkében

Mikotoxin	Dózis (ppm)	Expozíciós idő	Kórokozó	Hatás
DON, ZEA, FUM	6,5 / 0,59 / 0,37	6 hét	<i>Eimeria maxima</i>	CD4 ⁺ és CD8 ⁺ T sejtek száma ↓ jejunum mucosa-ban
DON, ZEA	3,8 / 0,2	10 hét	<i>E. acervulina</i> , <i>E. maxima</i> , <i>E. tenella</i>	vér: monocyta ↓ és CD8 ⁺ T sejtek száma ↓ IFN-γ ↑ lassította a gyógyulás folyamatát (VH↓)
T-2	2 mg/kg bw	2 nap	<i>Salmonella Typhimurium</i>	elhullás ↑ kolonizáció ↑
OTA	3	3 hét	<i>Salmonella Typhimurium</i>	kolonizáció ↑
DON, FB ₁ , T-2	0,6 / 14 / 0,6		<i>Salmonella enteritidis</i>	S. abundancia ↑ occludin és claudin ↓ (FUM: IL-10↑ TNF-α↓)
moniliformin	75-100	3 hét	<i>E. coli</i>	baktérium kiürülése ↓
DON	4-5	3 hét	<i>Clostridium perfringens</i>	morbiditás ↑
FUM	18,6		<i>Clostridium perfringens</i>	morbiditás ↑
DON	5	5 hét	<i>Campylobacter jejuni</i>	bél permeabilitás (Ussing) ↑ kolonizáció ↑ transzlokáció ↑

Szaporodásbiológiai hatások



Zearalenon



Gyors felszívódás ($T_{max} = 30-60$ perc)

Gyors kiürülés ($T_{1/2el} = 30-45$ perc)

Alacsony 'bioavailability' po (~10%)

$iv: \alpha = \beta$

$po: \beta > \alpha$ (broiler, tojó) $\alpha > \beta$ (pulyka)

400 ppm alatt nincs reprodukciós zavar tyúokban

100 ppm: tojástermelés \downarrow spermiumszám és fertilitás \downarrow pulykában

Trichotecének: ♀ tojásképződés zavara (vékony méshéj, tojáshozam \downarrow temékenyülés \downarrow keltethetőség \downarrow , tüsző degeneráció, petevezető involúció ♂ motilitás és a mozgó spermiumok aránya \downarrow tesztoszteron \downarrow)

Moniliformin: tojástermelés \downarrow tojás súlya \downarrow (tojótyúk)

AFB_1, FB_1 : tojástermelés \downarrow

Az Európai Unió rendelkezése a takarmány alapanyagok
és teljes értékű keveréktakarmányok aflatoxin B₁
tartalmára vonatkozóan baromfi fajokban
(2002/32/EK; 574/2011/EU)

12% nedvesség tartalmú takarmányra vonatkozóan	Maximális mennyiség µg/kg
Takarmány alapanyagok	20
Kiegészítő és teljes értékű takarmányok kivéve:	10
- ... <u>növendék baromfiknak</u> szánt összetett takarmányok	5
- ... <u>baromfinak</u> (a növendék állatok kivételeivel) szánt összetett takarmányok.	20

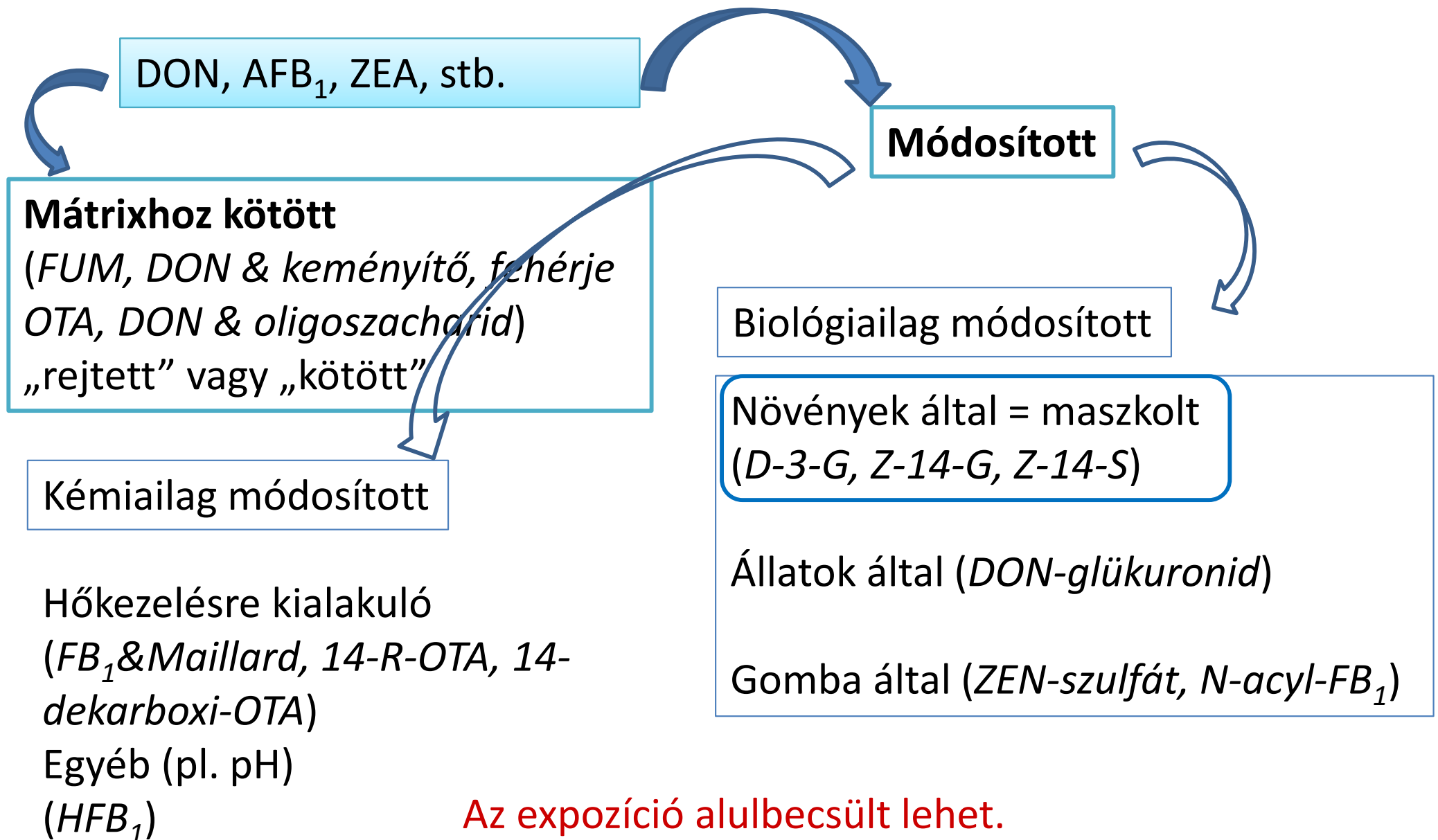
Az Európai Unió javaslata a takarmány alapanyagok és teljes értékű keveréktakarmányok javasolt maximális mikotoxin tartalmára gazdasági állatfajokban (2006/576/EK, *2013/165/EU)

Mikotoxin	Takarmány alapanyag/takarmány (12% nedvesség tartalmú takarmányra vonatkozóan)	Javasolt maximális mennyiség (mg/kg takarmány)
T-2 és HT-2 toxin*	Gabona és gabona termékek	0,5
	Keveréktakarmányok	0,25
Dezoxinivalenol (+ 3AcDON + 15AcDON)	Gabonafélék és gabona-készítmények, kivéve kukorica melléktermékek	8
	Kukorica melléktermékek	12
	Kiegészítő és teljes értékű takarmányok	5
	Sertéstakarmányok	0,9
	Borjú (<4 hónap), bárány és gida takarmányok	2
Zearalenon	Gabonafélék és gabona-készítmények, kivéve a kukorica melléktermékeket	2
	Kukorica melléktermékek	3
	Malac és kocasüldő takarmányok	0,1
	Tenyézkoca, kan és hízósertés takarmányok	0,25
	Borjú, tejelő tehén, bárány, juh, gida és kecske takarmányok	0,50
	Fumonizin B ₁ +B ₂	Kukorica és kukorica készítmények
Fumonizin B ₁ +B ₂	Sertés, ló és nyúl takarmányok	5
	Haltakarmányok	10
	Baromfi , borjú, bárány és gida takarmányok	20
	Felnőtt kérődző takarmányok	50
Ochratoxin A	Gabonafélék és gabonakészítmények	0,25
	Sertéstakarmányok	0,05
	Baromfi takarmányok	0,10

Az MTA Agrártudományok Osztálya javaslata baromfifajok takarmánykeverékeinek mikotoxin szennyezettség alapján történő takarmánybiztonsági besorolására

Mikotoxin (<u>mg/kg</u> takarmány; 88% szárazanyag tartalom)		Alacsony kockázat	Közepes kockázat	Nagy kockázat
T-2 + HT-2 (<u>μg/kg</u>)	brojler, tojó	<250	250-1000	>1000
	kacsa, pulyka	<250	250-800	>800
DON + 3-ac-DON + 15-ac-DON	brojler, tojó, kacsa, pulyka	<4	4-10	>10
Zearalenon	jérce, tojó, brojler, kacsa, pulyka	<1	1-4	>4
Ochratoxin A (<u>μg/kg</u>)	brojler, tojó, kacsa, pulyka	<100	100-400	>400
Fumonizin B ₁ +B ₂	brojler, tojó, jérce, kacsa, pulyka	<20	20-80	>80
Aflatoxin B ₁ +B ₂ +G ₁ +G ₂ (<u>μg/kg</u>)	brojler, tojó, jérce, kacsa, pulyka	<10	10-50	>50

Rutin analitikai módszerekkel nem kimutatható mikotoxinok



A módosított mikotoxinok jelenlétének kockázata

[ZEA 100%, NIV 30%, T-2 + HT-2 10%, FUM 60 %, DON 30%]

Átlag feletti gabonaféle fogyasztása megnöveli a ZEA felvétel kockázatát emberben (TDI \times 2,2)

Gyerekekben a FUM felvétel elérheti a TDI-t.

Egyes esetekben a krónikus expozíció DON + metabolitjai (3-Ac-DON, 15-Ac-DON and DON-3-Glu) esetében meghaladhatja a TDI-t.

Állategészségügyi szempontból a ZEA és a FUM esetében javasolt felülvizsgálni a NOAELs/LOAELs értékeket.

A háziállatok közül a sertés esetében reális a krónikus DON expozíció kockázata.

EFSA Journal, 2014.12(12):3916 (FUM, ZEA, NIV, T-2, HT-2)

EFSA Journal, 2016.14(4):4425 (ZEA)

EFSA Journal, 2017.15(9):4718(DON)

EFSA Journal, 2017.15(7):4851 (ZEA)

EFSA Journal, 2018.16(2):5172 (FUM)

Az expozíció becslés szennyezettségi és fogyasztási adatok alapján történt !

EFSA Journal, 2018.16(5):5242 (rejtett FUM)

Rutin analitikai módszerekkel nem kimutatható FUM, DON és ZEA kockázata baromfiban

A becsült expozíció a NOAEL / LOAEL %-ában kifejezve

	brojler		pulyka		kacsa	
	P95*	átlag*	P95*	átlag*	P95*	átlag*
FUM + kötött (rejtett)	12,3	4,0	2,7	1,9	8,0	5,5
DON+3-Ac-DON+15-Ac- DON+DON-3-G	20,0	66,0	21,0	57,0	14,0	41,0
ZEA**	0,2	0,1	na	0,0	na	na

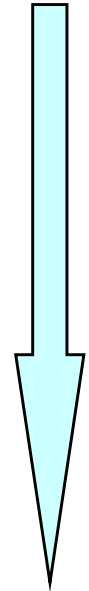
**Upper bound scenario-ra számítva*

*** nem volt elegendő adat a módosított formák előfordulására vonatkozóan*

(P95: 95 percentilis)

3-acetil-DON teljesen, 15-acetil-DON részlegesen hidrolizálódik DON-ra
DON-3-glükózid – nem hidrolizálódik – felszívódás: DON-3-G < DON

Takarmánybiztonság



„transzfer faktor”



- A molekula lipofil tulajdonsága ($P_{o/w}$)
- Akkumuláció
- Koncentráció
- Expozíciós idő

Élelmiszerbiztonság

Mikotoxin koncentrációja az állati termékben

Mikotoxin koncentrációja a takarmányban

*Mikotoxinok „carry over”
kockázata szakirodalmi
adatok metaanalízise
alapján (Leeman et al. 2007)*



Állati eredetű élelmiszer	n	Mikotoxinokra vonatkozó transzfer faktor		
		Mértani átlag	maximális	P95
Hús	126	0,006	0,24	0,021
Tej	20	0,0018	0,005	0,0046
Zsír	62	0,0051	0,042	0,021
Tojás	66	0,0068	0,11	0,018
Ehető belsőség	184	0,024	2,76	0,047



A global systematic review and meta-analysis of concentration and prevalence of mycotoxins in birds' egg

Yadolah Fakhri¹ • Mansour Sarafraz² • Amene Nematollahi³ • Vahid Ranaei⁴ • Moussa Soleimani-Ahmadi⁴ • Van Nam Thai⁵ • Amin Mousavi Khaneghah⁶

Mycotoxin	Number study	Pooled	Lower		Upper
			μg/kg		
DON	7	20.083	15.803	24.364	
ZEN	7	2.065	2.025	2.106	
ENN	8	1.120	1.098	1.141	
AFT	36	0.371	0.365	0.378	
BEA	3	0.223	0.161	0.284	
OT	4	0.087	0.080	0.094	
CTN	1	< Lod			
Overall	66	0.456	0.452	0.461	

← *A metaanalízis eredménye*

2000-2020

Kína > Kameron > Thaiföld > Finnország > Irán > Jordánia > Belgium > Spanyolország, dél-Korea (<LOD)

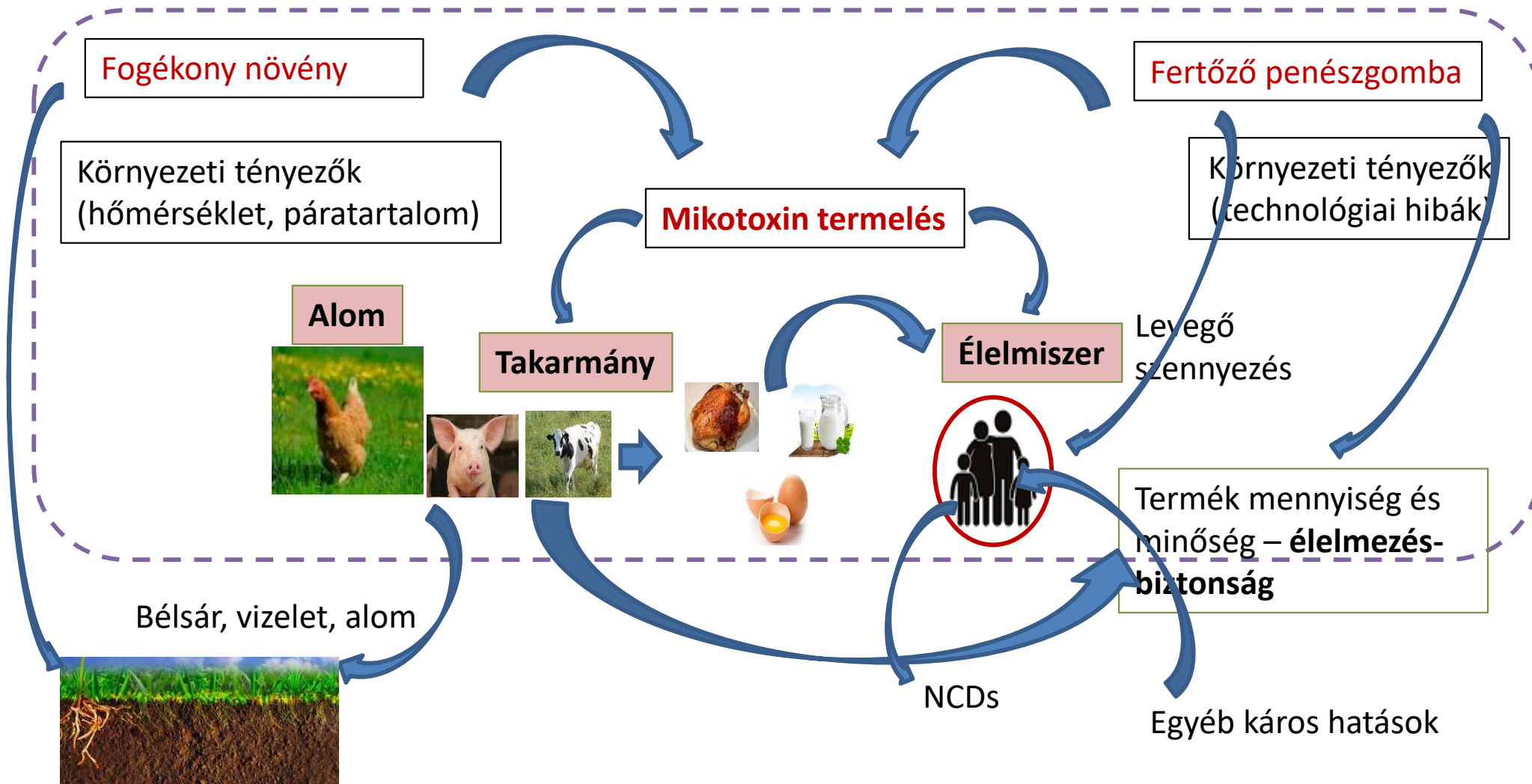
előford (%): BEA (99,7) > DON (85) > AF (20) > OTA (16)

szik > teljes tojás (kb. 7x)

Néhány példa baromfi termékek szennyezettségére kísérletesen előidézett mikotoxin expozíciót követően

Baromfi	Expozíció	Vizsgált termék és mikotoxin tartalom	Referencia
Tenyészállat	3 és 5 ppm OTA, 5 ppm AFB1, és kombinálva	0,56–22,54 µg/kg OTA, 0,03–1,44 µg/kg AF mell, vese máj, tojás	Hassan et al (2012)
Tojótyúk	AF (123,0 ppb), vagy AF + ZEA (123 ppb, 260 ppb)	0,01–0,21 µg/kg AF a tojásban	Jia et al (2016)
Tojótyúk	25–100 ppb AF	0,04–0,07 µg/kg AFB1 a tojásban	Aly és Anwer (2009)
Brojler	6400 ppb AFB1	6,97 és 3,27 µg/kg a májban és az izomban	Hussain et al (2010)

A mikotoxin kérdéskör One Health szemléletben



NCDs (non communicable diseases)
= idült, nem fertőző betegségek

Egészségügyi költségek
Egyéb gazdasági, társadalmi következmények

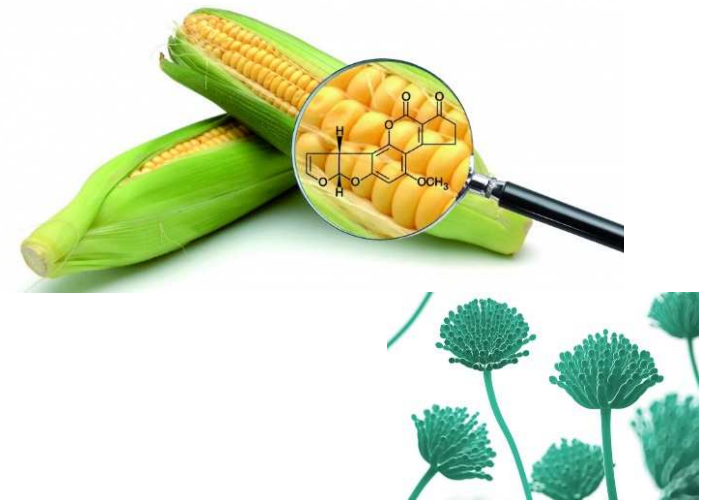
MIKOTOXIN PLATFORM

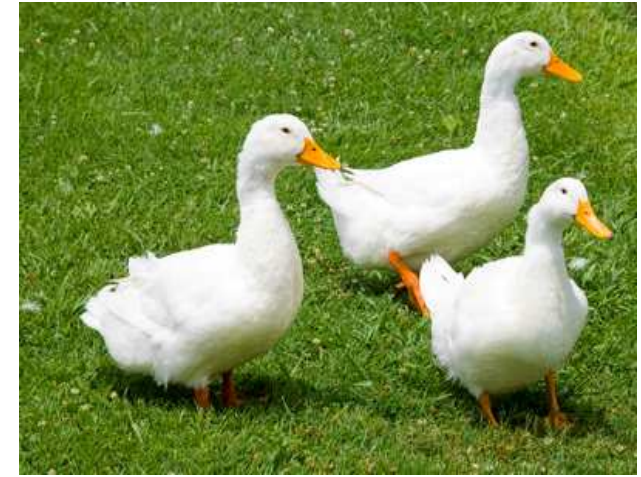
Célja: a takarmány- és élelmiszerbiztonság szolgálatában álló szakmai együttműködés, szervezet, amely Magyarország mikotoxin terhelésének és kockázatának csökkentését és a mikotoxinok okozta károk megelőzését tűzi ki célul.

Tagok: NÉBIH, felsőoktatási intézmények, kutatóintézetek, laboratóriumok, szervezetek

Munkacsoportjai:

1. Növényvédelem, rezisztencianemesítés
2. Analitika
3. Mikrobiológia, a toxikus gombák monitorozása
4. Molekuláris biológia
5. Toxikológia
6. Kockázatértékelés, kockázatmenedzsment
7. Dekontaminációs technológiák, ipari kapcsolatok
8. Mikotoxintermelő gombák kontrollja szántóföldön (=természetes közösségek védelme)
9. Nemzetközi kapcsolatok; kommunikáció, edukáció





Köszönöm a figyelmet !



GINOP 2.3.2-15-2016-00046
RRF-2.3.1-21-2022-00007
TKP2020-NKA-16

