



Проблема микотоксинов и подходы к ее решению

Е.Н. Ефременко[✉], И.В. Лягин

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет
119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
✉ e-mail: elena_efremenko@list.ru

Основные моменты

Природные токсины микроскопических грибов (микотоксины) характеризуются широким структурным разнообразием и распространенностью источников их биосинтеза. Подходы к детоксификации микотоксинов основаны на применении физических, химических и биокаталитических методов.

Наиболее перспективным, эффективным и природоподобным способом детоксификации микотоксинов представляется их обработка микробными ферментами.

Актуальность – микотоксины представляют серьезную угрозу для жизни и здоровья людей, сельскохозяйственных животных и могут быть использованы для диверсионных и террористических актов.

Цель работы – провести анализ основных современных направлений детоксификации микотоксинов, уделив особое внимание биологическим (ферментативным) методам.

Источниковая база исследования. Преимущественно англоязычная научная литература, доступная через глобальную сеть Интернет, а также опубликованные экспериментальные исследования авторов.

Метод исследования. Аналитический.

Результаты. Кратко изложена текущая информация о структурах микотоксинов, продуцируемых микроскопическими грибами родов *Aspergillus*, *Fusarium* и *Penicillium*, и объектах для их накопления. Отмечены основные исследуемые способы физического и химического воздействия на микотоксины в средах различного химического состава. Более подробно проанализировано использование ферментов для детоксификации микотоксинов. Особое внимание уделено индивидуальным ферментам, способным катализировать конверсию разных по структуре микотоксинов в составе их смесей. Показано, что для повышения эффективности нейтрализации токсичного действия микотоксинов возможно успешное использование генетически соединенных в одну молекулу разных ферментов (создание фьюжен-белков) или применение смеси ферментов. Отдельно выделен большой потенциал в использовании ферментов, катализирующих детоксификацию микотоксинов при значениях pH ниже нейтральных.

Заключение. Для детоксификации одних и тех же микотоксинов имеются, по крайней мере, несколько разных ферментов, которые могут катализировать реакции с ними. Среди них фьюжен-белки, оксидоредуктазы (глюкозооксидазы, пероксидазы, лакказы). Использование компьютерных моделей и применение методов молекулярного моделирования в перспективе позволит получить ферментные препараты для детоксификации микотоксинов при разных значениях pH.

Ключевые слова: антидоты; биологическое оружие; оксидоредуктазы; рекомбинантные белки; сорбция; ферментативная обработка; химический гидролиз.

Для цитирования: Ефременко Е.Н., Лягин И.В. Проблема микотоксинов и подходы к ее решению. Вестник войск РХБ защиты. 2024;8(4):356–367. EDN:blxmfc.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-356-367>

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: Е.Н. Ефременко является членом редколлегии с 2019 г. Это не повлияло на процесс рецензирования и его результаты.

Финансирование: Работа была выполнена в рамках гранта РНФ (23-14-00092).

Поступила 28.08.2024 г. После доработки 30.09.2024 г. Принята к публикации 27.12.2024 г.

© Е.Н. Ефременко, И.В. Лягин, 2024

Journal of NBC Protection Corps. 2024. V. 8. No 4

The Problem of Mycotoxins and Approaches to Its Solution

Elena N. Efremenko✉, Ilya V. Lyagin

Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
Lenin Hills, 1/3, 119991 Moscow, Russian Federation
✉ e-mail: elena_efremenko@list.ru

Highlights

Mycotoxins are characterized by wide structural diversity and variety of origins.

Various physical and chemical methods are tried for neutralization of mycotoxins.

Enzymatic treatment looks like nature-like and efficient method of detoxification.

Recombinant and fusion enzymes catalyze the detoxification of mixed mycotoxins.

Relevance. Mycotoxins are easily produced by widely spread fungi and possess serious danger for life and wellbeing of humans, as well as farm animals and can be used for sabotage and terrorist acts.

The purpose of the work is analysis of the main up-to-date trends in mycotoxin detoxification, paying special attention to biological (enzymatic) methods.

The source base of the research is mainly English-language scientific literature available via the global Internet network, as well as the authors' own published experimental studies.

The research method is analytical.

Results. The current information on the structures of mycotoxins produced by microscopic fungi of the genera *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Penicillium*, and the objects for their accumulation is summarized. The main investigated methods of physical and chemical effects on mycotoxins in media of various chemical composition are noted. The use of enzymes for the detoxification of mycotoxins is analyzed in more detail. Special attention is paid to individual enzymes capable of catalyzing the conversion of structurally diverse mycotoxins in their mixtures. It is indicated that in order to increase the effectiveness of neutralizing the toxic effects of mycotoxins, it is possible to successfully use different enzymes genetically combined into one molecule (creating fusion proteins) or using a mixture of enzymes. There is a great potential in the use of enzymes that catalyze the detoxification of mycotoxins, possessing different mechanisms of action, at pH values below neutral.

Conclusions. For detoxification of the same mycotoxins, there are at least several different enzymes that can catalyze reactions with them. Among them are fusion proteins, oxidoreductases (glucose oxidase, peroxidase, laccase). The use of computer models and the application of molecular modeling methods will allow us to obtain enzyme preparations for detoxification of mycotoxins at different pH values.

Keywords: antidotes; biological warfare agents; chemical hydrolysis; enzymatic treatment; oxidoreductases; recombinant proteins; sorption

For citation: Efremenko E.N., Lyagin I.V. The Problem of Mycotoxins and Approaches to Its Solution. *Journal of NBC Protection Corps.* 2024;8(4):356–367. EDN:blxmfc.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-356-367>

Financial disclosure: The authors have no financial interests in the submitted materials or methods.

Conflict of interest statement: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The work was realized within Grant of Russian Science Foundation (23-14-00092).

Received August 28, 2024. Revised September 30, 2024. Accepted December 27, 2024

Микотоксины составляют большую группу вторичных метаболитов микроскопических грибов, поражающих сельскохозяйственную продукцию (рисунок 1, таблица 1) [1–5]. При этом у грибов есть свои префе-

ренции по синтезу отдельных микотоксинов при поражении определенных видов субстратов (таблица 2).

Микотоксины являются высокостабильными соединениями, не разлагающимися

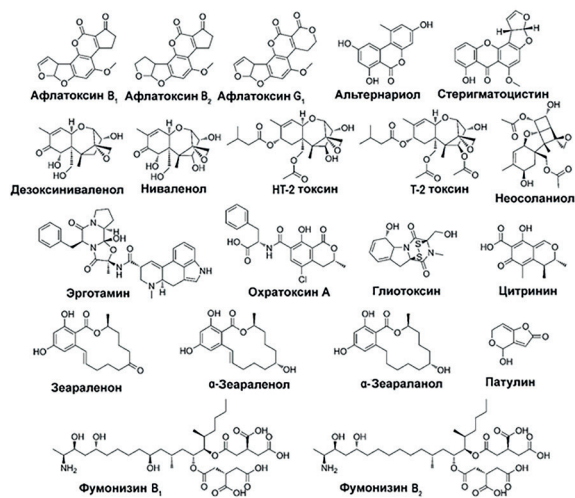


Рисунок 1 – Химические структуры микотоксинов, наиболее часто выявляемых в сельскохозяйственном сырье, кормах и продуктах питания. Рисунок подготовлен авторами на основе опубликованных данных [1–5]
Figure 1: Chemical structures of mycotoxins, most often detected in agricultural raw materials, feed and food products. The picture was prepared by the authors on the basis of published data [1–5]

даже при высоких температурах, поэтому их можно обнаружить в термически обработанных пищевых продуктах. Эти соединения представляют серьезную опасность для человека и животных, обладают канцерогенным, иммунодепрессивным и тератогенным эффектами, вызывая различные виды острых и хронических заболеваний (таблица 1).

Микотоксины представляют собой серьезную проблему для обеспечения химической и биологической безопасности личного состава Вооруженных Сил и населения Российской Федерации, так как могут контаминировать пищевые продукты и корма сельскохозяйственных животных, вызывая массовые отравления. Поскольку эти микотоксины могут быть легко наработаны в больших количествах и обладают высокой стабильностью, их можно рассеивать различными способами (с пылью, каплями воды, аэрозолями, дымом, ракетами, артиллерийскими минами и портативными аэрозольными генераторами), то они обладают высоким потенциалом в качестве поражающих агентов биологического оружия [6–10].

Микотоксины – низкомолекулярные токсичные метаболиты преимущественно

Таблица 1 – Наиболее часто обнаруживаемые микотоксины в различных сельскохозяйственных продуктах
Table 1: The most frequently detected mycotoxins in various agricultural products

Микотоксины и их продуценты / Mycotoxins and their producers	Объекты загрязнения / Pollution objects	Токсичный эффект / Toxic effect
Афлатоксины (AF) / Aflatoxins (AF)		
<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. nigrus</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. pseudotamarii</i>	Зерновые, табак, арахис, фисташки, маниока, семена хлопчатника и масличных культур, молоко / <i>Cereals, tobacco, peanuts, pistachios, cassava, cottonseeds, oilseeds, milk</i>	Повреждение печени, генотоксичность, канцерогенность, онкогенная иммуносупрессия / <i>Liver damage, genotoxicity, carcinogenicity, oncogenic immunosuppression</i>
Охратоксин А / Ochratoxin A		
<i>A. alliaceus</i> , <i>A. auricomus</i> , <i>A. carbonarius</i> , <i>A. glaucus</i> , <i>A. melleus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. ochraceus</i> , <i>Penicillium cyclopium</i> , <i>P. verrucosum</i> , <i>P. viridicatum</i>	Зерновые, виноград, смородина, орехи, сухофрукты, кофе, какао, специи, красное вино / <i>Cereals, grapes, currants, nuts, dried fruits, coffee, cocoa, spices, red wine</i>	Повреждение почек, генотоксичность, иммуносупрессия / <i>Kidney damage, genotoxicity, immunosuppression</i>
Зеараленон / Zearalenone		
<i>Fusarium culmorum</i> , <i>F. crookwellense</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. porotrichioide</i>	Зерновые, грецкие орехи / <i>Cereals, walnuts</i>	Эстрогенный, снижение репродуктивной функции / <i>Estrogenic, decreased reproductive function</i>
Дезоксиниваленол / Deoxynivalenol		
<i>F. culmorum</i> , <i>F. graminearum</i>	Зерновые, хмель / <i>Cereals, hops</i>	Желудочно-кишечные расстройства, снижение репродуктивной функции, иммунодепрессивное действие, нейрохимические нарушения в головном мозге / <i>Gastrointestinal disorders, decreased reproductive function, immunosuppressive effects, neurochemical disturbances in the brain</i>

Продолжение таблицы 1

Микотоксины и их продуценты / Mycotoxins and their producers	Объекты загрязнения / Pollution objects	Токсичный эффект / Toxic effect
Фумонизины / Fumonisin		
<i>F. anthophilum</i> , <i>F. dlamini</i> , <i>F. oniliforme</i> , <i>F. napiformel</i> , <i>F. nygama</i> , <i>F. proliferatum</i> , <i>F. verticillioides</i>	Зерновые, бобовые, спаржа / <i>Cereals, legumes, asparagus</i>	Повреждение центральной нервной системы, поражение печени, генотоксичность, иммунотоксичность / <i>Central nervous system damage, liver damage, genotoxicity, immunotoxicity</i>
Патулин / Patulin		
<i>Penicillium expansum</i> , <i>P. griseofulvum</i> , <i>Aspergillus</i> sp., <i>Byssoschlamys</i> sp.	Яблоки, груши, виноград, вишня, черника, злаки, зелень / <i>Apples, pears, grapes, cherries, blueberries, cereals, greens</i>	Повреждение центральной нервной системы / <i>Damage to the central nervous system</i>
Примечание. Таблица составлена авторами на основе литературных данных [1–5]. Note. The table was compiled by the authors based on the literature data [1–5].		

синтезируются грибами таких родов, как *Aspergillus*, *Fusarium* и *Penicillium* (таблица 1) [11, 12]. Загрязнение пищевых продуктов и кормов происходит в процессе подготовки урожая к его сбору, при его транспортировке, в ходе послеуборочной обработки и получения пищевых полуфабрикатов [13, 14].

Более 400 микотоксинов уже выявлены и исследованы, при этом установлено, что при поражении людей и животных микотоксины вызывают некроз тканей, оказывают нефро- и гепатотоксичный эффект, вызывать неврологические расстройства, рак и смерть в тяжелых случаях [11, 15, 16]. Наиболее токсичными и трудно определяемыми среди микотоксинов являются афлатоксины и охратоксин А [13, 17–22].

Цель работы – провести анализ основных современных направлений детоксификации микотоксинов, уделив особое внимание биологическим (ферментативным) методам.

Источниковая база исследования – преимущественно англоязычная научная литература, доступная через глобальную сеть Интернет, а также опубликованные экспериментальные исследования авторов.

Метод исследования – аналитический.

Физические и химические методы детоксификации микотоксинов

Основные физические методы детоксификации микотоксинов, представлены на рисунке 2.

Основные химические методы детоксификации микотоксинов изложены в работах [31–33] и обобщены в таблице 2 [5].

Физические методы (микроволновая обработка, обработка холодной плазмой¹, гамма-облучение, термообработка и др.) и химические подходы к детоксикации микотоксинов могут снижать загрязнение микотоксинами разных сред до безопасного уровня, но и они могут приводить к значительным модификациям в обрабатываемых субстратах – изменять их цвет, вкус, текстуру и содержание питательных веществ [23, 26, 27, 30, 34]. Кроме того, большинство микотоксинов обладают химическими и термическими свойствами, обеспечивающими им стабильность при традиционной обработке пищевых продуктов, включая стерилизацию [24, 25].

Помимо химических методов, перечисленных в таблице 2 и направленных на де-



Рисунок 2 – Основные физические методы воздействия на различные среды и субстраты, содержащие микотоксины. Рисунок подготовлен авторами на основе опубликованных данных [23–30]

Figure 2: The main physical methods of exposure to various media and substrates containing mycotoxins. The picture was prepared by the authors on the basis of published data [23–30]

¹ Холодная плазма или неравновесная плазма – это плазма, которая не находится в термодинамическом равновесии, поскольку температура электронов намного выше температуры тяжелых частиц (ионов и нейтральных атомов).

Таблица 2 – Эффективность различных химических методов детоксификации микотоксинов в составе субстратов, сложных по своему составу
Table 2: Effectiveness of various chemical methods of mycotoxin detoxification in complex substrate

Микотоксины / <i>Mycotoxins</i>	Объекты, зараженные микотоксинами / <i>Contaminated objects</i>					
	Зерновые / <i>Cereals</i>		Яблоки / <i>Apples</i>	Виноград / <i>Grapes</i>	Какао бобы / <i>Cacao beans</i>	Зерна кофе / <i>Coffee beans</i>
Трихотецены / <i>Trichothecenes</i>	2	1, 3, 4, 5	–	–	–	–
Эрготамин / <i>Ergotamine</i>	2, 3		–	–	–	–
Охратоксин А / <i>Ochratoxin A</i>	1, 2, 3	4 5	–	2, 4, 5 1, 3	–	2 3, 5 4
Зеараленон / <i>Zearalenone</i>	2, 3, 5	1 4	–	–	–	–
Афлатоксины / <i>Aflatoxins</i>	1, 2, 3, 4, 5		–	–	2 3, 4, 5	2, 3, 4, 5
Патулин / <i>Patulin</i>	–		1, 2, 5 3	–	–	–
Фумонизины / <i>Fumonisin</i> s	1, 2, 3	4, 5	–	–	–	–

Примечание.

Способы удаления микотоксинов обозначены цифрами: 1 – кислотный гидролиз, 2 – щелочной гидролиз, 3 – окисление; 4 – восстановление; 5 – аммонизация. Цвета: красный – реакция невозможна или нецелесообразна в связи с потерей продукции своей кондиции; желтый – реакция идет медленно, не имеет практического значения; зеленый – продемонстрирована экспериментально; «–» – отсутствие заражений субстратов соответствующими микотоксинами или информации о попытках обработки.

Таблица составлена авторами на основе литературных данных [5].

Note.

The methods of mycotoxin removal are designated by numbers: 1, acid hydrolysis; 2, alkaline hydrolysis; 3, oxidation; 4, reduction; 5, ammoniation. Colors: red, the reaction is impossible or impractical due to the loss of the product's properties; yellow, the reaction is slow and has no practical significance; green, demonstrated experimentally; –, no contamination of substrates with the corresponding mycotoxins or information on attempts at processing.

The table was compiled by the authors based on the literature data [5].

токсификацию микотоксинов в разных средах, сегодня рассматриваются добавки, предотвращающие накопление микотоксинов в этих средах. Среди них: полифенолы и флавоноиды; магнитные материалы и наночастицы; природные эфирные масла; различные антифунгальные препараты; сорбенты; химические добавки, ингибирующие экспрессию генов, ответственных за биосинтез этих токсинов и накопление грибной биомассы; вызывающие окислительную модификацию микотоксинов или окисление ключевых биополимеров, необходимых для построения клеточных стенок и мембран грибов [35–45]. Однако такое воздействие не является специфичным и его трудно контролировать.

Биологические методы детоксификации микотоксинов

Среди биологических методов детоксификации микотоксинов в условиях *in vitro* и *in vivo* особое место занимает ферментативный катализ [46–49].

Отличительная черта ферментативной детоксификации – специфичность действия биокатализаторов [50–53]. Чем более широкий спектр возможных субстратов-мико-

токсинов для воздействия биокатализаторов, тем более перспективным является их практическое применение. Введение одного фермента, характеризующегося возможностью катализа реакций с разными микотоксинами, позволяет избежать необходимости применения нескольких ферментов для детоксификации обрабатываемых сред и подбора условий для совмещения катализа под действием этих ферментов, а также существенно снизить затраты на их получение (рисунки 3).

Применение смесей ферментов для удаления микотоксинов может рассматриваться в качестве эффективного способа решения проблемы их детоксификации на практике [53].

Для стабилизации ферментов в таких средах, где присутствуют смеси микотоксинов, могут эффективно использоваться различные молекулы-стабилизаторы, способные приносить значительную антифунгальную активность и повышать каталитическую эффективность действия обсуждаемых ферментов [54].

Еще одним эффективным решением проблемы получения и применения каталитически активных ферментов, участвующих в реакциях детоксификации микотоксинов,

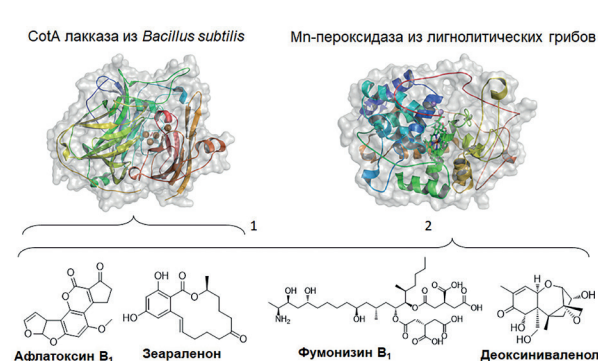


Рисунок 3 – Примеры ферментов, которые могут катализировать детоксификацию нескольких микотоксинов. Рисунок подготовлен авторами на основе опубликованных данных [51, 52]. Структуры ферментов приведены согласно рентгеноструктурным данным, депонированным в базе данных Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org>)

Figure 3: Examples of enzymes that can catalyze the detoxification of several mycotoxins. The picture was prepared by the authors on the basis of published data [51, 52]. Structures of the enzymes are presented according to XRD data deposited in Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org>)

является конструирование рекомбинантных фьюжен-белков, генетически объединяющих биосинтез разных ферментов, катализирующих трансформацию различных микотоксинов, в одну общую молекулу, и их штаммов-продуцентов [58–61] (рисунок 4).

Особый интерес представляют оксидоредуктазы, активные при пониженных значениях pH по отношению к микотоксинам (таблица 3).

Таблица 3 – Известные из литературы примеры оксидоредуктаз, проявляющих активность в отношении микотоксинов при pH ниже нейтральных значений

Table 3: Examples of oxidoreductases known from the literature that are active against mycotoxins at pH which are lower than neutral values

Микотоксины / Mycotoxins	pH _{опт} / pH _{opt}	Фермент / Enzyme	Источник / Source
Афлатоксин В ₁ / Aflatoxin B ₁	6,0	Глюкозооксидаза из <i>Aspergillus niger</i> , иммобилизованная на композите, содержащем наночастицы Fe ₃ O ₄ и металлоорганическое каркасное соединение / Glucose oxidase from <i>Aspergillus niger</i> immobilized on composite containing Fe ₃ O ₄ nanoparticles and metal-organic framework	[62, 63]
Зеараленон / Zearalenone			
Охратоксин А / Ochratoxin A			
Зеараленон / Zearalenone	6,8	Пероксидаза 1АТJ из хрена <i>Armoracia rusticana</i> / Horseradish peroxidase 1АТJ from <i>Armoracia rusticana</i>	[64]
Охратоксин А / Ochratoxin A			
Афлатоксин В ₁ / Aflatoxin B ₁	5,0		[65]

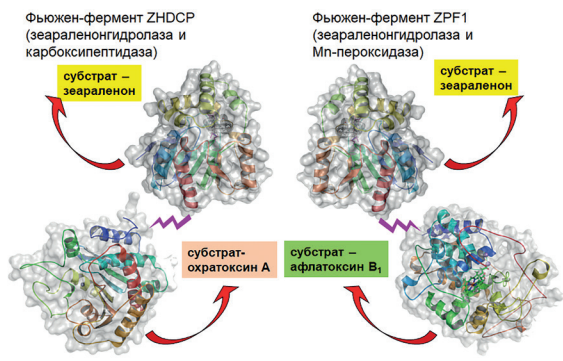


Рисунок 4 – Примеры фьюжен-ферментов, сконструированных для детоксификации разных микотоксинов. Рисунок подготовлен авторами на основе опубликованных данных [55–57]

Figure 4: Examples of fusion enzymes designed to detoxify various mycotoxins. The picture was prepared by the authors on the basis of published data [55–57]

Среди них следует отметить глюкозооксидазу [63, 64], пероксидазу [65, 66] и лакказу [67–68]. Все они могут катализировать химическую модификацию(и) структурно разнообразных микотоксинов (таблица 3).

Как следует из данных, представленных в таблице 3, для детоксификации одних и тех же микотоксинов есть, по крайней мере, несколько разных ферментов, которые могут катализировать реакции с ними.

Более широкая субстратная специфичность некоторых ферментов, например, пероксидаз и лакказ (в среднем активность имеет величину нмоль/(ч×мг белка)), может компенсироваться низкой удельной актив-

Продолжение таблицы 3

Микотоксины / Mycotoxins	pH _{опт} / pH _{opt}	Фермент / Enzyme	Источник / Source
Афлатоксин В ₁ / Aflatoxin B ₁	6,5	Лакказа 1KYA из <i>Trametes versicolor</i> / Laccase 1KYA from <i>Trametes versicolor</i>	[66]
Афлатоксин G ₂ / Aflatoxin G ₂			
Дезоксиниваленол / Deoxynivalenol	5,0		[67]
Афлатоксин В ₁ / Aflatoxin B ₁	5,7		[68]
Афлатоксин В ₂ / Aflatoxin B ₂			
Афлатоксин G ₁ / Aflatoxin G ₁			
Афлатоксин G ₂ / Aflatoxin G ₂			

ностью по сравнению с высокоактивными образцами ферментов (до ммоль/(ч×мг белка)), но имеющими ограниченный спектр субстратов [49]. Это означает, что для некоторых ферментов может быть достигнут компромисс между достаточно широким спектром субстратов [69] и хорошими скоростями их конверсии.

Для выявления возможных партнеров для этих ферментов в составе биомолекулярных комплексов, стабилизирующих их активность при пониженных значениях pH, применение методов молекулярного моделирования представляется весьма привлекательным и эффективным [70]. Например, оно позволяет исследовать отдельные биокаталитические системы [54], а также извлекать их из баз данных [71].

На основе такого прогноза в последующих экспериментах *in vitro* становится довольно легко комбинировать отобранных партнеров. Хотя существует вероятность ложноположительных и/или ложноотрицательных предсказаний, их можно еще больше минимизировать, когда (если) будет накоплено достаточно много эмпирических данных и будут получены нужные компьютерные модели [72]. Однако именно таким путем могут быть получены в перспективе ферментные

антидоты для детоксификации разных микотоксинов при разных значениях pH.

Заключение

До сих пор ни одна из инновационных стратегий не достигла 100 % эффективности и не стала универсальной для детоксификации всех сред и микотоксинов как объектов воздействия. Действие химических и физических методов инактивации микотоксинов не является специфичным и его эффективность трудно контролировать. Более эффективным решением проблемы их инактивации может быть применение каталитически активных ферментов, участвующих в реакциях детоксификации микотоксинов. Для детоксификации одних и тех же микотоксинов есть, по крайней мере, несколько разных ферментов, которые могут катализировать реакции с ними. Среди них рекомбинантные фьюжен-белки (генетически соединенные в одну молекулу разные ферменты), оксидоредуктазы (глюкозооксидазы, пероксидазы, лакказы). Использование компьютерных моделей и применение методов молекулярного моделирования в перспективе позволит получить ферментные антидоты для детоксификации микотоксинов при разных значениях pH.

Ограничения исследования / Limitations of the study

Данный аналитический обзор имеет ряд ограничений, а именно: 1) в качестве источников рассмотрены лишь англоязычные статьи или переводные варианты (например, русскоязычных статей); 2) рассматриваемые работы опубликованы в открытых источниках, индексируемых Google, Scopus, Web of Science, eLibrary; 3) не было введено критерия на исключение работ из рассмотрения ввиду недостоверности, невоспроизводимости, необъективности и т.д. представленных в них данных. / This analytical review has several limitations, namely: (1) only English language articles and those translated to English (e.g., Russian language studies) were considered; (2) the considered works were published in open sources indexed by Google, Scopus, Web of Science, eLibrary; (3) the criterion on exclusion of articles from consideration (due to data uncertainty, irreproducibility, preconception, etc.).

Список источников/References

1. Alshannaq A, Yu JH. Occurrence, toxicity, and analysis of major mycotoxins in food. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(6):632.
<https://doi.org/10.3390/ijerph14060632>
2. Zain ME. Impact of mycotoxins on humans and animals. *J Saudi Chem Society*. 2011;15:129–44.
<https://doi.org/10.1016/J.JSCS.2010.06.006>
3. Da Rocha MEB, Freire FDO, Maia FBF, Guedes MIF, Rondina D. Mycotoxins and their effects on human and animal health. *Food Control*. 2014;136:159–65.
<https://doi.org/10.1016/J.FOODCONT.2013.08.021>
4. Islam T, Danishuddin TNT, Matin MN, Barai HR, Haque MA. Resistance mechanisms of plant pathogenic fungi to fungicide, environmental impacts of fungicides, and sustainable solutions. *Plants*. 2024;13(19):2737.
<https://doi.org/10.3390/plants13192737>
5. Karlovsky P, Suman M, Berthiller F, De Meester J, Eisenbrand G, Perrin I, et al. Impact of food processing and detoxification treatments on mycotoxin contamination. *Mycotoxin Res*. 2016;32:179–205.
<https://doi.org/10.1007/s12550-016-0257-7>
6. Venkataramana M, Chandranayaka S, Prakash HS, Niranjana SR. Mycotoxins Relevant to Biowarfare and Their Detection. In: Gopalakrishnakone P, Eds, *Biological Toxins and Bioterrorism*. Dordrecht: Toxinology. Springer; 2014.
https://doi.org/10.1007/978-94-007-6645-7_32-1
7. Casadevall A, Pirofski L-A. The weapon potential of human pathogenic fungi. *Medical Mycology*. 2006; 44(8):689–96.
<https://doi.org/10.1080/13693780600928503>
8. Zhang X, Kuča K, Dohnal V, Dohnalová L, Wu Q, Wu C. Military potential of biological toxins. *J Appl Biomed*. 2014;12(2):63–77.
<https://doi.org/10.1016/j.jab.2014.02.005>
9. Ludovici GM, Cenciarelli O, Carestia M, Gabbarini V, Malizia A, Gaudio P. Mycotoxins: A New Concern for Biosecurity? *Biomed Prevention*. 2017;3:140–2.
10. Ruggeberg KG, O'Sullivan P, Kovacs TJ, Dawson K, Capponi VJ, Chan PP, et al. Hemoadsorption Improves Survival of Rats Exposed to an Acutely Lethal Dose of Aflatoxin B₁. *Sci Rep*. 2020;10:799.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-57727-y>
11. Adebo OA, Molelekoa T, Makhuvele R, Adebisi JA, Oyedele AB, Gbashi S, et al. A review on novel non-thermal food processing techniques for mycotoxin reduction. *Intern J Food Sci Technol*. 2021;56(1):13–27.
<https://doi.org/10.1111/ijfs.14734>
12. Moretti A, Pascale M, Logrieco AF. Mycotoxin risks under a climate change scenario in Europe. *Trends Food Sci Technol*. 2019;84:38–40.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.03.008>
13. Emmanuel KT, Els VP, Bart H, Evelyne D, Els VH, Els D. Carry-over of some *Fusarium* mycotoxins in tissues and eggs of chickens fed experimentally mycotoxin-contaminated diets. *Food Chem Toxicol*. 2020;145:111715.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111715>
14. Gavahian M, Sheu SC, Magnani M, Mousavi Khaneghah A. Emerging technologies for mycotoxins removal from foods: Recent advances, roles in sustainable food consumption, and strategies for industrial applications. *J Food Process Preserv*. 2021; e15922.
<https://doi.org/10.1111/jfpp.15922>
15. Milicevic D, Nesic K, Jaksic S. Mycotoxin contamination of the food supply chain – implications for one health programme. *Procedia Food Sci*. 2015;5:187–90.
<https://doi.org/10.1016/j.profoo.2015.09.053>
16. Luo Y, Liu X, Li J. Updating techniques on controlling mycotoxins – A review. *Food Control*. 2018;89:123–32.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.01.016>
17. Hamad GM, Mohdaly AAA, El-Nogoumy BA, Ramadan MF, Hassan SA, Zeitoun AM. Detoxification of aflatoxin B₁ and ochratoxin A using *Salvia farinacea* and *Azadirachta indica* water extract and application in meat products. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2021;193(10):3098–120.
<https://doi.org/10.1007/s12010-021-03581-1>
18. Bangar SP, Sharma N, Kumar M, Ozogul F, Purewal SS, Trif M. Recent developments in applications of lactic acid bacteria against mycotoxin production and fungal contamination. *Food Biosci*. 2021;44:101444.
<https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101444>

19. Gacem MA, Ould E, Hadj-Khelil A. Toxicology, biosynthesis, bio-control of aflatoxin and new methods of detection. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2016;6(9):808–14.
<https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.07.012>
20. Thiye VC, Keyster M, Katti KV. Sustainable Nanotechnology: Mycotoxin Detection and Protection. *Nanobiotechnology Applications in Plant Protection.* 2018;323–49.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-91161-8_12
21. Rai M, Jogee PS, Ingle AP. Emerging nanotechnology for detection of mycotoxins in food and feed. *Int J Food Sci Nutr.* 2015;66(4):363–70.
<https://doi.org/10.3109/09637486.2015.1034251>
22. Bhardwaj H, Rajesh SG. Recent advances in nanomaterials integrated immunosensors for food toxin detection. *J Food Sci Technol.* 2022;59(1):12–33.
<https://doi.org/10.1007/s13197-021-04999-5>
23. Luo Y, Zhou Z, Yue T. Synthesis and characterization of nontoxic chitosan-coated Fe₃O₄ particles for patulin adsorption in a juice-pH simulation aqueous. *Food Chem.* 2017;221, 317–23.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.008>
24. Xue Z, Zhang Y, Yu W, Zhang J, Wang J, Wan F, et al. Recent advances in aflatoxin B₁ detection based on nanotechnology and nanomaterials-A review. *Anal Chim Acta.* 2019;1069:1–27.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.04.032>
25. Haque MA, Wang Y, Shen Z, Li X, Saleemi M.K, He C. Mycotoxin contamination and control strategy in human, domestic animal and poultry: A review. *Microbial Pathogenesis.* 2020;142:104095.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104095>
26. Zhang ZH, Wang LH, Zeng XA, Han Z, Brennan CS. Non-thermal technologies and its current and future application in the food industry: a review. *Int J Food Sci Technol.* 2019;54(1):1–13.
<https://doi.org/10.1111/ijfs.13903>
27. Okeke CA, Ezekiel CN, Sulyok M, Ogunremi OR, Ezeamagu CO, Šarkanj B, et al. Traditional processing impacts mycotoxin levels and nutritional value of ogi – A maize-based complementary food. *Food Control.* 2018;86:224–33.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.11.021>
28. Mokhtarian M, Tavakolipour H, Bagheri F, Oliveira CAF, Corassin CH, Khaneghah AM. Aflatoxin B₁ in the Iranian pistachio nut and decontamination methods: A systematic review. *Quality Assurance and Safety of Crops and Foods.* 2020;12(4):15–25.
<https://doi.org/10.15586/qas.v12i4.784>
29. Sen Y, Onal-Ulusoy B, Mutlu M. Detoxification of hazelnuts by different cold plasmas and gamma irradiation treatments. *Innovative Food Science and Emerging Technologies.* 2019;54:252–59.
<https://doi.org/10.1016/j.ifset.2019.05.002>
30. Wielogorska E, Ahmed Y, Meneely J, Graham WG, Elliott CT, et al. A holistic study to understand the detoxification of mycotoxins in maize and impact on its molecular integrity using cold atmospheric plasma treatment. *Food Chemistry.* 2019;301:125281.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125281>
31. Zhang Y, Li M, Liu Y, Guan E, Bian K. Reduction of aflatoxin b₁ in corn by water-assisted microwaves treatment and its effects on corn quality. *Toxins.* 2020;12(9):605.
<https://doi.org/10.3390/toxins12090605>
32. Jebali A, Yasini Ardakani SA, Sedighi N, Hekmatimoghaddam S. Nanocellulose conjugated with retinoic acid: its capability to adsorb aflatoxin B₁. *Cellulose.* 2015;22(1):363–72.
<https://doi.org/10.1007/s10570-014-0475-0>
33. Kiš M, Milošević S, Vulić A, Herceg Z, Vukušić T, Pleadin J. Efficacy of low pressure DBD plasma in the reduction of T-2 and HT-2 toxin in oat flour. *Food Chemistry.* 2020;316:126372.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126372>
34. Chen X, Qiu Y, Zhang J, Guo Y, Ding Y, Lyu F. Degradation efficiency and products of deoxynivalenol treated by cold plasma and its application in wheat. *Food Control.* 2022;136:108874.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.108874>
35. Ahmed OS, Tardif C, Rouger C, Atanasova V, Richard-Forget F, Waffo-Tégou P. Naturally occurring phenolic compounds as promising antimycotoxin agents: Where are we now? *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2022;21(2):1161–97.
<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12891>
36. Cai J, Yan R, Shi J, Chen J, Long M, Wu W, et al. Antifungal and mycotoxin detoxification ability of essential oils: A review. *Phytotherapy Research.* 2022;36(1):62–72.
<https://doi.org/10.1002/ptr.7281>

37. Chtioui W, Balmas V, Delogu G, Migheli Q, Oufensou S. Bioprospecting phenols as inhibitors of trichothecene-producing *Fusarium*: sustainable approaches to the management of wheat pathogens. *Toxins*. 2022;14(2):72.
<https://doi.org/10.3390/toxins14020072>
38. Diao E, Ma K, Qian S, Zhang H, Xie P, et al. Removal of patulin by thiol-compounds: A review. *Toxicon*. 2022;205:31–7.
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.11.010>
39. Guimarães A, Venâncio A. The potential of fatty acids and their derivatives as antifungal agents: a review. *Toxins*. 2022;14(3):188.
<https://doi.org/10.3390/toxins14030188>
40. Telles AC, Kupski L, Furlong EB. Phenolic compound in beans as protection against mycotoxins. *Food Chemistry*. 2017;214:293–9.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.07.079>
41. Zahoor M, Ali Khan F. Aflatoxin B1 detoxification by magnetic carbon nanostructures prepared from maize straw. *Desalination and Water Treatment*. 2016;57(25):11893–903.
<https://doi.org/10.1080/19443994.2015.1046147>
42. Mutlu-Ingok A, Devocioglu D, Dikmetas DN, Karbancioglu-Guler F, Capanoglu E. Antibacterial, antifungal, antimycotoxigenic, and antioxidant activities of essential oils: An updated review. *Molecules*. 2020;25(20):4711.
<https://doi.org/10.3390/molecules25204711>
43. Hu Y, Zhang J, Kong W, Zhao G, Yang M. Mechanisms of antifungal and anti-aflatoxigenic properties of essential oil derived from turmeric (*Curcuma longa* L.) on *Aspergillus flavus*. *Food Chemistry*. 2017;220:1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.179>
44. Efremenko E, Aslanli A, Stepanov N, Senko O, Maslova O. Various biomimetics, including peptides as antifungals. *Biomimetics*. 2023;8:513.
<https://doi.org/10.3390/biomimetics8070513>
45. Lyagin I, Aslanli A, Domnin M, Stepanov N, Senko O, Maslova O, Efremenko E. Metal nanomaterials and hydrolytic enzyme-based formulations for improved antifungal activity. *Int J Mol Sci*. 2023;24:11359.
<https://doi.org/10.3390/ijms241411359>
46. Liu L, Xie M, Wei D. Biological detoxification of mycotoxins: Current status and future advances. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1064.
<https://doi.org/10.3390/ijms23031064>
47. Ben Taheur F, Kouidhi B, Al Qurashi YMA, Ben Salah-Abbès J, Chaieb K. Review: Biotechnology of mycotoxins detoxification using microorganisms and enzymes. *Toxicon*. 2019;160:12–22.
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.02.001>
48. Perczak A, Goliński P, Bryła M, Waśkiewicz A. The efficiency of lactic acid bacteria against pathogenic fungi and mycotoxins. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2018;69(1):32–45.
<https://doi.org/10.2478/aiht-2018-69-3051>
49. Lyagin I, Efremenko E. Enzymes for detoxification of various mycotoxins: Origins and mechanisms of catalytic Action. *Molecules*. 2019;24:2362.
<https://doi.org/10.3390/molecules24132362>
50. Wang Y, Chen Y, Jiang L, Huang H. Improvement of the enzymatic detoxification activity towards mycotoxins through structure-based engineering. *Biotechnol Adv*. 2022;56:107927.
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.107927>
51. Wang X, Bai Y, Huang H, Tu T, Wang Y, Wang Y, et al. Degradation of aflatoxin B₁ and zearalenone by bacterial and fungal laccases in presence of structurally defined chemicals and complex natural mediators. *Toxins*. 2019;11(10):609.
<https://doi.org/10.3390/toxins11100609>
52. Wang X, Qin X, Hao Z, Luo H, Yao B, Su X. Degradation of four major mycotoxins by eight manganese peroxidases in presence of a dicarboxylic acid. *Toxins*. 2019;11(10):566.
<https://doi.org/10.3390/toxins11100566>
53. Lyagin I, Stepanov N, Maslova O, Senko O, Aslanli A, Efremenko E. Not a mistake but a feature: promiscuous activity of enzymes meeting mycotoxins. *Catalysts*. 2022;12:1095.
<https://doi.org/10.3390/catal12101095>
54. Lyagin I, Maslova O, Stepanov N, Efremenko E. Degradation of mycotoxins in mixtures by combined proteinous nanobiocatalysts: *In silico*, *in vitro* and *in vivo*. *Int J Biol Macromol*. 2022;218:866–77.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.179>
55. Azam MS, Yu D, Liu N, Wu A. Degrading ochratoxin A and zearalenone mycotoxins using a multifunctional recombinant enzyme. *Toxins*. 2019;11(5):301.
<https://doi.org/10.3390/toxins11050301>

56. Xia Y, Wu Z, He R, Gao Y, Qiu Y, Cheng Q, et al. Simultaneous degradation of two mycotoxins enabled by a fusion enzyme in food-grade recombinant *Kluyveromyces lactis*. *Bioresour Bioprocess*. 2021;8(1):62. <https://doi.org/10.1186/s40643-021-00395-1>
57. Xia Y, Qiu Y, Wu Z, Cheng Q, Hu X, Cui X, et al. Preparation of recombinant *Kluyveromyces lactis* agents for simultaneous degradation of two mycotoxins. *AMB Express*. 2022;12(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13568-022-01361-6>
58. Qiu Y, Xu H, Ji Q, Xu R, Zhu M, Dang Y, et al. Mutation, food-grade expression, and characterization of a lactonase for zearalenone degradation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2023;107(16):5107–18. <https://doi.org/10.1007/s00253-023-12638-6>
59. Yang WC, Hsu TC, Cheng KC, Liu JR. Expression of the *Clonostachys rosea* lactonohydrolase gene by *Lactobacillus reuteri* to increase its zearalenone-removing ability. *Microb Cell Fact*. 2017;16(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0687-8>
60. Liu M, Zhang X, Luan H, Zhang Y, Xu W, Feng W, et al. Bioenzymatic detoxification of mycotoxins. *Front Microbiol*. 2024;15:1434987. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1434987>
61. Sun Z, Fang Y, Zhu Y, Tian W, Yu J, Tang J. Biotransformation of zearalenone to non-estrogenic compounds with two novel recombinant lactonases from *Gliocladium*. *BMC Microbiol*. 2024;24(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03226-3>
62. Fu C, Hou L, Chen D, Huang T, Yin S, Ding P, et al. Targeted Detoxification of aflatoxin B₁ in edible oil by an enzyme-metal nanoreactor. *J Agric Food Chem*. 2024;72:5966–74. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c09094>
63. Fu C, Lu T, Dai X, Ding P, Xiong Y, Ge J, et al. Co-immobilization of enzymes and metals on the covalent-organic framework for the efficient removal of mycotoxins. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2023;15:6859–67. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c20302>
64. de Oliveira Garcia S, Sibaja KVM, Nogueira WV, Feltrin ACP, Pinheiro DFA, Cerqueira MBR, et al. Peroxidase as a simultaneous degradation agent of ochratoxin A and zearalenone applied to model solution and beer. *Food Res Int*. 2020;131:109039. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109039>
65. Zhou F, Luo J, Song S, Wan Y. Nanostructured polyphenol-mediated coating: a versatile platform for enzyme immobilization and micropollutant removal. *Ind Eng Chem Res*. 2020;59:2708–17. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b05708>
66. Zaccaria M, Dawson W, Kish DR, Reverberi M, di Patti MCB, Domin M, et al. Experimental-theoretical study of laccase as a detoxifier of aflatoxins. *Sci Rep*. 2023;13:860. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27519-1>
67. Shanakhat H, McCormick SP, Busman M, Rich JO, Bakker MG. Modification of deoxynivalenol by a fungal Laccase paired with redox mediator TEMPO. *Toxins*. 2022;14:548. <https://doi.org/10.3390/toxins14080548>
68. Liu Y, Mao H, Hu C, Tron T, Lin J, Wang J, et al. Molecular docking studies and in vitro degradation of four aflatoxins (AFB1, AFB2, AFG1, and AFG2) by a recombinant laccase from *Saccharomyces cerevisiae*. *J Food Sci*. 2020;85:1353–60. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15106>
69. Lyagin I, Efremenko E. Enzymes for Detoxification of Various Mycotoxins: Origins and Mechanisms of Catalytic Action. *Molecules*. 2019;24:2362. <https://doi.org/10.3390/molecules24132362>
70. Hu Y, Priya A, Chen C, Liang C, Wang W, Wang Q, et al. Recent advances in substrate-enzyme interactions facilitating efficient biodegradation of lignocellulosic biomass: A review. *Int Biodeterior Biodegrad*. 2023;180:105594. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2023.105594>
71. Leitão AL, Enguita FJ. Systematic structure-based search for ochratoxin-degrading Enzymes in proteomes from filamentous fungi. *Biomolecules*. 2021;11:1040. <https://doi.org/10.3390/biom11071040>
72. Lyagin I, Maslova O, Stepanov N, Senko O, Efremenko E. Reassessing of enzymes degrading mycotoxins at acidic pH. *Int Biodeter Biodegr*. 2025;198:105994. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2024.105994>

Вклад авторов / Authors contributions

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: концептуализация, анализ литературы, написание оригинального текста, рецензирование и редактирование текста – Е.Н. Ефременко; анализ литературы, написание оригинального

текста и подготовка рисунков – **И.В. Лягин**. Оба автора внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию рукописи. / All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Conceptualization, literature analysis, writing of the original text, reviewing and editing of the text – **E.N. Efremenko**; literature analysis, writing of the original text and preparation of drawings – **I.V. Lyagin**. Both authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version of the manuscript.

Сведения о рецензировании / Peer review information

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе / The article has been doubleblind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Об авторах / Authors

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

Ефременко Елена Николаевна. Зав. лабораторией, д-р биол. наук, профессор, руководитель коллектива, выполняющего исследование.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6992-854X>

Лягин Илья Владимирович. Старший научный сотрудник, канд. хим. наук, член коллектива, выполняющего исследование.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3970-4334>

Контактная информация для всех авторов: elena_efremenko@list.ru

Контактное лицо: Ефременко Елена Николаевна, elena_efremenko@list.ru

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry. Lenin Hills 1/3, Moscow 119991, Russian Federation.

Elena N. Efremenko. Laboratory Chief. Dr Sci. (Biol.). Professor. Grant supervisor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6992-854X>

Ilya V. Lyagin. Senior Researcher, PhD (Chem.). Grant team member.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3970-4334>

Contact information for all authors: elena_efremenko@list.ru

Contact person: Elena N. Efremenko; elena_efremenko@list.ru