



PREGLEDNI RAD / REVIEW

Toksičnost *Fusarium* toksina

Toxicity of *Fusarium* Toxins

Gabriella Kanižai Šarić¹, Zlata Milaković¹, Vinko Krstanović²

¹Poljoprivredni fakultet, Trg Sv. Trojstva 3, Osijek, HR-31000 Osijek

²Prehrambeno-tehnološki fakultet, Osijek, HR-31000 Osijek

Sažetak

Plijesni roda *Fusarium* jedni su od najčešćih kontaminanata žitarica u poljoprivrednoj proizvodnji u agroekološkim uvjetima Republike Hrvatske. *Fusarium* sp. metaboliziraju sekundarne toksične metabolite-mikotoksine koji mogu uzrokovati akutna i kronična toksična djelovanja na ljude i životinje. Kontaminacija usjeva *Fusarium* vrstama može nastati prije žetve (na polju), ali i poslije žetve (u skladištima i silosima). Posljedično tome evidentna je i kontaminacija žitarica i uskladištenih proizvoda *Fusarium* toksinima

Ključne riječi: mikotoksini, toksičnost, *Fusarium*, trihoteceni, fumonizini, zearalenon

Summary

Fusarium fungi are among the most common contaminant of cereals in agricultural production in agroecological conditions of the Republic of Croatia. *Fusarium* sp. metabolize toxic secondary metabolites-mycotoxins that can cause acute and chronic toxic effects on humans and animals. *Fusarium* contamination of crop species can occur before harvest (the field), and after harvest (in warehouses and silos). Consequently, contamination of crops and stored products with *Fusarium* toxins is evident.

Key words: mycotoxins, toxicity, *Fusarium*, trichothecenes, fumonisins, zearalenone

Uvod

Gljive u svom razvojnem ciklusu produciraju primarne metabolite koji su im neophodni za rast i razvoj, a neke od njih mogu sintetizirati i sekundarne metabolite – mikotoksine. Biosinteza sekundarnih metabolita ovisna je o vrsti gljivica, o gljivičnom soju i njegovim genetskim osobinama (Kosalec i sur., 2004) a mogu je potaknuti i okolišni uvjeti, odnosno fizikalno-kemijski parametri poput količine slobodne vode (aw), temperature, količine kisika, sastava i pH supstrata, i dr. (Yiannikouris i sur., 2002). Do sada je izolirano više od 300 različitih spojeva mikotoksina (Binder i sur., 2007). Mikotoksini su relativno stabilne molekule, uglavnom niske molekularne mase (Eskola, 2002). Nastanak mikotoksina može započeti predžetveno u inficiranoj biljci koja je još u polju i može biti nastavljena ili inicirana poslije žetve, a može nastati i u uskladištenim proizvodima (Logrieco i sur., 2003). Mikotoksini najčešće ingestijom, vrlo rijetko inhalacijom ili transdermalno, uzrokuju bolesti nazvane mikotoksikoze (Kosalec i sur., 2004). Simptomi mikotoksikoza ovise o nizu čimbenika: koncentraciji i dužini izlaganja mikotoksinu, o vrsti i farmakodinamičkim osobinama mikotoksina (apsorpciji, hidrofilitnosti/lipofilitnosti, distribuciji u tkivima i organima, metabolizmu i poluvremenu raspada te eliminaciji), zatim o vrsti, spolu, starosti i zdravstvenom statusu životinje (Kosalec i sur., 2004). Usljed akutne ili dugoročne izloženosti moguća su teratogena, kancerogena, estrogenska ili imunosupresivna djelovanja (Binder i sur., 2007). Globalna kontaminacija zrna žitarica i stočne hrane *Fusarium* mikotoksinima, posebice trihotecenima, zearalenonom i fumonizinima je evidentna (Placinta i sur., 1999).

Podjela trihotecena

Poznato je oko 180 trihotecena, ali samo njih nekoliko je značajno za ljudsko zdravlje (Murphy i sur., 2006). Glavni

simptomi otrovanja uključuju abdominalne bolove, mučninu, povraćanje, diareju i vrtoglavicu koji se javljaju otprilike jedan sat nakon ingestije pšenice, kukuruza ili riže kontaminiranih deksinivalenolom, nivalenolom i zearalenonom (Peraica i Domijan, 2001). Trihoteceni su metaboliti seskviterpenoida koje produciraju mnogi rodovi gljiva uključujući *Fusarium*, *Myrothecium*, *Phomopsis*, *Stachybotrys*, *Trichoderma*, *Trichothecium* i drugi (Hussein i sur., 2001; Bennett i sur., 2003). Oni posjeduju tetraciklički 12,13 epoksitrihotecenski kostur. Trihoteceni se klasificiraju kao makrociklički i nemakrociklički. Nemakrociklički trihoteceni su najčešći i dijele se na grupe: tip A, koji imaju vodik ili ester na C-8 poziciji (T2 toksin, neozolaniol, diacetokscirpenol) dok tip grupe B sadrži keton i uključuje deksinivalenol (DON), 3-acetil deksinivalenol (3-AcDON), 15-acetil deksinivalenol (15-AcDON), nivalenol (NIV) i fuzarenon X (Bennett i sur., 2003). Treća kategorija (tip C) ima drugi epoksidni prsten na C-7,8 ili C-9,10 i toksini četvrte grupe (tip D) sadrže makrociklički prsten između C-4 i C-15 s dvije ester-veze (Eriksen, 2004a). Producenti trihotecena tipa A i B, između ostalih, su i *Fusarium graminearum*, *F. culmorum*, *F. pseudograminearum*, *F. sporotrichioides*, *F. acuminatum* i *F. poae* (Glenn, 2007; Placinta i sur. 1999; Eriksen, 2003). Trihotecene tipa C i D ne producira rod *Fusarium* (Eriksen, 2004). Većina trihotecena je topiva u otapalima kao što su aceton, kloroform i etilacetat, dok su visoko hidroksilirani trihoteceni deksinivalenol i nivalenol topivi u polarnim otapalima kao što su acetonitril, metanol, etanol i voda (Eriksen, 2003). Trihoteceni su stabilni pri visokim temperaturama, ne razgrađuju se normalnim procesiranjem hrane i ne hidroliziraju probavom nakon ingestije (Eriksen, 2003; Hazel i sur., 2004).

Toksičnost trihotecena

Trihoteceni su potentni citotoksini (Agag, 2005). Uobičajen učinak trihotecena na životinjsku i biljnu stanicu uključuje inhibiciju proteina i sintezu DNA i RNA, inhibiciju

Corresponding author: gkanizai@pfos.hr



funkcije mitohondrija, dijeljenja stanice i djelovanje membrane (Rocha i sur., 2005). U životinjskoj stanici trihoteceni induciraju apoptozu mitohondrijskim i nemitohondrijskim mehanizmima (Rocha i sur., 2005). Ovisnost svih staničnih metaboličkih procesa o sintezi proteina sugerira da mnogi drugi učinci trihotecena mogu biti sekundarni inhibiciji sinteze proteina (Rocha i sur., 2005).

T-2 toksin je najpotentniji trihotecen koji djeluje citotoksično, imunosupresivno i izaziva niz gastrointestinalnih, dermatoloških i neuroloških simptoma (Bennett i sur., 2003). Simptomi otrovanja svinja hranjenih krmom koja sadrži 0,5 mg čistog T-2 toksina po kilogramu stočne hrane uključuje odbijanje hrane i slabljenje imunog sistema (Eriksen i Pettersson, 2004a). Uz smanjen unos hrane kod pilića i kokoši su utvrđene oralne lezije, depigmentacija kože, smanjena produkcija jaja, manja otpornost na patogene bakterije i nekrotične lezije (Eriksen i Pettersson, 2004a; Sokolović i sur. 2008). T-2 toksin se smatra uzročnikom alimentarne toksične aleukije u humanoj populaciji koju karakteriziraju simptomi povraćanja, dijareje, abdominalnih bolova i oralnog krvarenja (IARC, 1993).

Iako manje toksičan od drugih trihotecena, deoksinivalenol je mikotoksin koji se najčešće pronalazi u zrnju žitarica, uključujući kukuruz, pšenicu, ječam, zob i druge žitarice, kao i u stočnoj hrani (Visconti, 2001; Bennett i sur., 2003; Morgavi i sur., 2007). Deoksinivalenol može imati štetne učinke na zdravlje nakon kratkoročne ili dugoročne izloženosti. Nakon akutne izloženosti deoksinivalenol izaziva dva karakteristična toksična učinka: smanjen unos hrane (anoreksija) i povraćanje (Creppy, 2002). Akutni simptomi otrovanja uključuju gubitak mase, odbijanje hrane, povraćanje, krvavu dijareju i teške hemoragijske dermatitise (Eriksen, 2003). Povraćanje i anoreksija su posredovani serotonergičkim sustavom centralnog živčanog sustava ili perifernim djelovanjem na serotoninske receptore (Schlatter, 2004). DON inhibira sintezu DNA, RNA i proteina na ribosomskoj razini i ima hemolitični učinak na eritrocite (Schlatter, 2004). Leukociti su centralna meta deoksinivalenola i drugih trihotecena, a ovisno o dozi i učestalosti izloženosti učinak DON-a može biti imunostimulatoran ili imunosupresivan (Pestka i sur., 2004). U životinja glavni učinak niske koncentracije DON-a u hrani (>2 mg g⁻¹ u krmi za svinje) čini se dovodi do smanjenog unosa hrane (anoreksija), a time i smanjenog porasta mase, dok veće doze (>20 mg g⁻¹) induciraju odbijanje hrane, dijareju i povraćanje (Visconti, 2001). Među životinjama svinje su najosjetljivije na DON, dok su perad i preživači manje osjetljivi (Čonková i sur., 2003; Avantageggiato i sur., 2004). Preživači i perad toleriraju do 20 ppm DON-a u krmi, dok 1-2 ppm uzrokuje toksikoze u svinja (Pestka, 2007). Klinički znakovi intoksikacije DON-om u svinja uključuju i blagu bubrežnu nefrozu, reduciranu veličinu štitnjače, želučanu mukozalnu hiperplaziju, povećan omjer albumin/alfa globulin i ponekad blage promjene u drugim hematološkim parametrima (JECFA, 2001). Prehrana pilića pšenicom koja je prirodno kontaminirana s plijesni *F. graminearum* za posljedicu ima smanjeni unos krme, a time i manji prirast mesa pilića (Mannion i sur., 1988). U Aziji su se pojavili mnogi slučajevi akutne humane izloženosti DON-u konzumiranjem inficiranog zrna, a simptomi uključuju mučninu, povraćanje, gastrointestinalne probleme, vrtoglavicu, dijareju i glavobolju (Hussein i sur., 2001; Creppy, 2002). Potencijalan izvor izloženosti ljudi DON-u mogla bi biti jaja, ali razine nisu signifikantne u usporedbi s drugim izvorima (Sypecka i sur., 2004).

Acetilirani derivati DON-a, 3-acetil deoksinivalenol i 15-acetil deoksinivalenol se ponekad pojavljuju u manjoj količini

uz DON na zrnju žitarica. Imaju istu ili manju toksičnost od DON-a i smatra se kako ne predstavljaju dodatni rizik (Pestka, 2007). Acetilirani derivati su prisutni u razini od 10-20% količine DON-a (Schlatter, 2004), a odnos izmenu DON-a i acetiliranih formi varira. Acetilirani toksini se brzo deacetiliraju in vivo (fuzarenon-X u NIV, 3-acetilDON u DON) (Eriksen i sur., 2004a).

Fusarium cerealis i *F. poae* su glavni producenti nivalenola, a mogu ga sintetizirati i *F. culmorum* i *F. graminearum* (Eriksen, 2003). Nivalenol se obično pojavljuje u žitaricama uz DON, ali je pojavnost DON-a učestalija i u većim koncentracijama (Bottalico, 1998). Nivalenol se češće pojavljuje u Europi, Australiji i Aziji negoli u Americi, gdje je pojavnost nivalenola malog opsega (Eriksen, 2003). Toksikološki profil nivalenola je sličan deoksinivalenolu te nema naznaka da bi NIV mogao imati kancerogena svojstva (Schlatter, 2004).

Međunarodna agencija za istraživanje raka 1993. godine je svrstala T-2 toksin i deoksinivalenol u grupu 3 jer se zbog nedovoljno eksperimenata i podataka na pokusnim životinjama ne može klasificirati kao kancerogen za ljude.

Fumonizini

Fumonizini su vodotopivi mikotoksini koje producira nekoliko vrsta roda *Fusarium*, ali prvenstveno *Fusarium verticillioides* i *Fusarium proliferatum* (Krska i sur., 2007). Identificirane su četiri grupe fumonizina na temelju strukturalne sličnosti: A, B, C i P serija, unutar kojih je opisano 28 analoga fumonizina (Abbas i sur., 1998; Rheeder i sur., 2002; Krska i sur., 2007). Fumonizin B (FB) analozi, koje čine toksikološki bitni FB₁, FB₂ i FB₃, su najrašireniji fumonizini u prirodi, dok FB₁ dominira i obično se nalazi u najvišoj koncentraciji (Rheeder i sur., 2002). FB₁ obično čini 70 do 80% ukupnih fumonizina, dok FB₂ čini 15-25% i FB₃ 3-8% kada se uzgajaju na zrnju žitarica (Marin i sur., 1995; Marin i sur., 1995b; Abbas i sur., 1998; Krska i sur., 2007). Uz pretpostavku da je biosintetski put fumonizina sličan biosintezi drugih fungalnih sekundarnih metabolita (aflatoksini i trihoteceni), tada manje oksigenirani homolozi, kao što su FB₄, FB₅, FB₆ predstavljaju biosintetske prekursore najjače oksigeniranog homologa FB₁ (Desjardins i sur., 1996).

Toksičnost fumonizina

Prema kemijskoj građi FB₁ je diester propan-1,2,3-trikarboksilne kiseline (Creppy, 2002). Fumonizini su građom slični sfingolipidnim prekursorima (sfinganinu ili drugim sfingoidnim bazama) i uzrokuju inhibiciju ključnog enzima ceramid sintetaze u biosintezi sfingolipida (Ciacci-Zanella i sur., 1999) pa njihova toksičnost može biti uzrokovana povećanjem intracelularne razine sfingolipidnih prekursora (sfinganina i sfingozina) i opadanjem sadržaja sfingolipida (Turner i sur., 1999). Sfingolipidi su vrsta membranskih lipida koji igraju bitnu ulogu u regulaciji stanice kontrolirajući određene funkcije membranskih proteina, pa tako fumonizinsko ometanje normalnog sfingolipidnog metabolizma utječe na veliki broj procesa (Turner i sur., 1999). Druga hipoteza toksičnosti fumonizina uključuje ometanje metabolizma masnih kiselina i glicerofosfolipida (Creppy, 2002). Izazivaju i druge promjene u stanici, poput oksidativnog stresa, koje su, najvjerojatnije, neovisne o učinku na metabolizam lipida. FB₁ je pronađen u biološki značajnoj razini u kukuružu i raznim proizvodima od kukuruza namijenjenim za prehranu ljudi i životinja (Shephard i sur., 1996). Ingestija kukuruza kontaminiranog fumonizinima povezana je s pojavom leukoencefalomalacije u konja, neurološkim sindromom karakteriziranom s centralnom, često



prostranom, likvefakcijskom nekrozom bijele tvari mozga i s akutnim plućnim edemom u svinja s brzim oticanjem pluća u prsnoj šupljini (Marasas, 1995). FB_1 je hepatotoksičan i nefrotoksičan na svim istraživanim pokusnim (štakori, miševi) i domaćim životinjama (konji, svinje, preživači, ovce, janjad, perad, ribe, zečevi, kune) uzrokujući apoptozu kojoj slijedi mitozu u oštećenom tkivu (Voss i sur., 2007). FB_1 je u svinja i konja toksičan i za kardiovaskularni sustav (Voss i sur., 2007). Svinjski plućni edem se razvija kod koncentracija FB_1 od preko 100 ppm, dok su oštećenja jetre vidljiva i u koncentracijama od 23 ppm (Čonková i sur., 2003). Također je utvrđeno kako u završnom tovu svinja već i 1 ppm FB_1 toksina može imati negativan učinak na kakvoću mesa (povećan udio masti i smanjen postotak mesa) i uzrokovati ekonomske gubitke proizvođačima (Rotter i sur., 1996b). Perad je nešto otpornija na fumonizine pa je utvrđena redukcija tjelesne mase u purana hranjenih sa 75 mg FB_1 po kilogramu hrane tijekom 18 tjedana (Čonková i sur., 2003). Fumonizini su povezani s karcinomom jednjaka u ljudi koji su konzumirali kukuruz u Transkei području južne Afrike (Sydenham i sur., 1990), u sjevernoj Italiji, (Franceschi i sur., 1990) i Iranu (Shepard i sur., 2000). Nadalje, povezani su s promocijom primarnog raka jetre u određenim područjima Kine (Chu i sur., 1994; Ueno i sur., 1997). Otkrivena je i povezanost s oštećenjima neuralne cijevi u graničnom području Teksasa i Meksika (Missmer i sur., 2006) u populacijama koje konzumiraju relativno velike količine hrane na bazi kukuruza (Voss i sur., 2007). Postoji rizik izlaganja ljudi fumonizinima kroz rezidue u mesu, mlijeku i jajima (Turner i sur., 1999).

Kliničko-toksikološki odgovor FB_2 prema životinjskim studijama je sličan FB_1 (Bondy i sur., 2000). Međutim, neka su istraživanja pokazala kako je FB_2 citotoksičniji od FB_1 u in vitro pokusu na staničnim linijama hepatoma štakora (Shier i sur., 1991) i primarnih hepatocita u štakora (Gelderblom i sur., 1993).

IARC je svrstao fumonizine u grupu 2B, tj. moguće kancerogene za ljude, temeljem dovoljnih dokaza o kancerogenosti na pokusnim životinjama.

Zearalenon (ZEA)

Zearalenon je sekundarni metabolit brojnih *Fusarium* vrsta uključujući *F. culmorum* i *F. graminearum*, *F. equiseti* i *F. crookwellense* (Bennett and Klich, 2003; Glenn, 2007; Fink-Gremmels i Malekinejad, 2007). Zearalenon se klasificira kao nesteroidni estrogen ili mikoestrogen (Fink-Gremmels i Malekinejad, 2007). Stabilan je i ne razgrađuje se procesiranjem hrane, a ingestijom se veže na estrogene receptore uzrokujući funkcionalne i morfološke poremećaje reproduktivnih organa (Fitzpatrick i sur., 1989; Shier i sur., 2001).

Toksičnost zearalenona

Simptomi otrovanja uzrokuju hiperestrogenizam koji se najčešće uočava u svinja, a manje u drugih životinja (Fink-Gremmels i Malekinejad, 2007). Konzumiranje hrane kontaminirane zearalenonom dovodi do induciranog pobačaja u svinja (Morgavi i Riley, 2007). Nadalje, zabilježena su otekuća mamarne regije i vulve u krmača, dok u mužjaka svinja ZEA smanjuje koncentraciju testosterona, masu testisa i spermatogenezu te potiče feminizaciju i smanjuje libido (Pepeljnjak i sur. 2008). Zabilježeni su slučajevi izloženosti djece zearalenonu uz simptome preuranjenog puberteta (Peraica i Domijan, 2001).

Prema IARC-u zearalenon se svrstava u grupu 3, tj. ne smatra se uzročnikom humanog karcinoma.

Strategije prevencije nastanka mikotoksina

Razvoj preventivnih strategija nastanka mikotoksina bazira se na HACCP pristupu tj. identificiranju ključnih kritičnih kontrolnih točaka prije i poslije žetve tj. berbe u lancu od polja do stola. Predžetvena strategija prevencije nastanka mikotoksina u žitaricama obuhvaća sjetvu otpornijih sorti (hibrida). Poštivanje plodoreda, zatim kultivaciju tla uz preporuku oranja i unošenja žetvenih ostataka u tlo jer se u reduciranoj obradi i u gospodarenju bez obrade značajno povećava opasnost od kolonizacije usjeva plijesnima i mikotoksinima u usporedbi s oranjem (Kabak i sur., 2006). Bitna je i izbalansirana gnojidba jer dokazano je kako povećana gnojidba dušikom povećava rizik kontaminacije zrna rodom *Fusarium* (Kabak i sur., 2006; Magan i sur., 2007). Prevencija može uključivati korištenje bioloških i kemijskih agenasa jer je poznato da se pojavnost toksikogenih plijesni povećava s povećanjem oštećenja od insekata, ptica ili glodavaca (Kabak i sur., 2006; Magan i sur., 2007). Žetvena strategija podrazumijeva odabir pravog vremena za žetvu koje se utvrđuje određivanjem vlažnosti zrna, izbjegavanje mehaničkog oštećenja zrna koje otvara put infekciji i izbjegavanje kontakata s tlom (Kabak i sur., 2006). Posliježetvena strategija uključuje smanjenje vremena od žetve (berbe) do sušenja, zatim efikasno sušenje zrna na $\leq 14\%$ vlage, učinkovitu higijenu skladišta, odsustvo štetočina u skladištu koji mogu osigurati vodu od vlastitog metabolizma i inicijalno zagrijavanje (Magan i sur., 2007), korištenje prikladnih konzervansa u prevenciji nastanka mikotoksina (Kabak i sur., 2006), i dr. Primjena fungicida i herbicida također se iskorištava u cilju prevencije rasta plijesni i biosinteze mikotoksina (Kabak i sur., 2006). Neka su istraživanja pokazala kako uporaba niskih doza fungicida može smanjiti porast vrsta roda *Fusarium*, ali ujedno i stimulirati produkciju DON-a i do 20 puta više u usporedbi s kontrolom (Magan i sur., 2002). Iskorištavaju se i antimikrobna svojstva sorbinske i benzojeve kiseline u skladištima. Ispituje se i korištenje konzervansa na bazi propionata na akumulaciju FB_1 u uskladištenom zrnu, ali se nisu pokazali efikasnim (Marin i sur., 2000). Kako su konzervansi na bazi alifatskih kiselina fungistatici (za razliku od mogućeg fungicidnog i fungilitičkog djelovanja), ispituje se učinkovitost alternativnih komponenti kao što su eterična ulja i antioksidansi u spriječavanju rasta plijesni i akumulacije mikotoksina u proizvodima uskladištenima u skladištima i silosima (Magan i sur., 2007). Pri formuliranju antifungalnih kombinacija (npr. kombinacije eteričnih ulja s antioksidansima) također treba uzeti u obzir sastav uskladištenih proizvoda (npr. krmnih smjesa), naročito obzirom na lipofilnost antifungalnih sastojaka i udio masnoća u krmivima (Kanižai Šarić, 2009). Osim toga, postoji i pritisak smanjenja uporabe kemijskih aditiva općenito u industriji hrane i okretanje alternativnim pristupima kao što su već spomenuti antioksidansi, eterična ulja biljaka, ali i uporaba bakterija i gljiva (Aldred i sur., 2004).

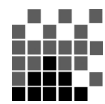
Zaključak

Rod *Fusarium* pripada u globalne fitopatogene koji mogu umanjiti prinose i kvalitetu usjeva, financijski ugroziti poljoprivredne proizvođače i izazvati poskupljenje sirovina i glavnih prehrambenih proizvoda (kruh, brašno). Osim financijskog rizika postoji, potencijalno značajniji, zdravstveni rizik. Navedeni patogeni imaju sposobnost akumulacije u zrnu žitarica otrovnih produkata svoga metabolizma – mikotoksina, ponajviše trihotecena, fumonizina i zearalenona koji mogu ugroziti zdravlje ljudi i životinja ako konzumiraju takvu hranu. Stoga je u cilju prevencije kontaminacije usjeva fitopatogenima i mikotoksinima neophodno pridržavanje načela dobre poljoprivredne prakse.



Literatura

- Abbaas HK, Shier WT, Seo JA, Lee YW, Musser, SM. (1998) Phytotoxicity and cytotoxicity of the fumonisin C and P series of mycotoxins from *Fusarium* spp. fungi. *Toxicon* 36: 2033-2037.
- Agag BI. (2005) Mycotoxins in foods and feeds, 5-trichothecenes, T-2 Toxin. *Assiut University Bulletin for Environmental Researches* 8: 107-124.
- Aldred D, Magan N. (2004) Prevention strategies for trichothecenes. *Toxicology Letters* 153:165-171.
- Avantaggiato G, Havenaar R, Visconti A. (2004) Evaluation of the intestinal absorption of DON and NIV by an *in vitro* gastrointestinal model, and the binding efficacy of activated carbon and other adsorbent materials. *Food and Chemical Toxicology* 42: 817-24
- Bennett JW, Klich M. (2003) Mycotoxins. *Clinical Microbiology Review* 16: 497-516.
- Binder EM, Tan LM, Chin LJ, Handl J, Richard J. (2007) Worldwide occurrence of mycotoxins in commodities, feeds and feed ingredients. *Animal Feed Science and Technology* 137: 265-282.
- Bondy GS, Barker MG, Lombaert GA, Armrstrong Cl, Fernie SM, Gurofsky S, Huzel V, Savard ME, Curran IHA. (2000) A comparison of clinical, histopathological and cell-cycle markers in rats receiving the fungal toxins fumonisin B₁ or fumonisin B₂ by intraperitoneal injection. *Food and Chemical Toxicology* 38: 873-886.
- Bottalico A. (1998) *Fusarium* disease of cereals: Species complex and related mycotoxins profiles in Europe. *Journal of Plant Pathology* 80: 85-103.
- Boutigny AL, Forget FR, Barreau C. (2008) Natural mechanisms for cereal resistance to the accumulation of *Fusarium* trichothecenes. *European Journal of Plant Pathology* 121: 411-423.
- Chu FS, Li GY. (1994) Simultaneous occurrence of FB₁ and other mycotoxins in moldy corn collected from the People's Republic of China in regions with high incidences of esophageal cancer. *Applied and Environmental Microbiology* 60: 847-852.
- Ciacci-Zanella JR, Jones C. (1999) FB₁, a mycotoxin contaminant of cereal grains, and inducer of apoptosis via the tumor necrosis factor pathway and caspase activation. *Food and Chemical Toxicology* 37: 703-712.
- Creppy EE. (2002) Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicology Letters* 127: 19-28.
- Čonkova E, Laciakova A, Kováč G, Seidel H. (2003) Fusarial toxins and their role in animal diseases. *Veterinary Journal* 165: 214-220.
- Čosić J, Jurković D, Drezner G. (1999) *Fusarium* vrste utvrđene na korijenu i vlati pšenice u istočnoj Hrvatskoj. *Poljoprivreda* 5: 7-12.
- Čosić J, Vrandečić K, Svitlica B. (2004) *Fusarium* vrste izolirane s pšenice i kukuruza u istočnoj Hrvatskoj. *Poljoprivreda* 10: 9-14.
- Desjardins AE, Plattner RD, Proctor RH. (1996) Linkage among genes responsible for fumonisin biosynthesis in *Gibberella fujikuroi* mating population A. *Applied and Environmental Microbiology* 62: 2571-2576.
- Eriksen GS. (2003) Metabolism and toxicity of trichothecenes. Doctoral thesis. Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala.
- Eriksen GS, Pettersson H. (2004a) Toxicological evaluation of trichothecenes in animal feed. *Animal Feed Science and Technology* 114: 205-239.
- Eriksen GS, Pettersson H. Lund T. (2004b) Comparative cytotoxicity of DON, NIV and their acetylated derivatives and de-epoxy metabolites. *Food and Chemical Toxicology* 42: 619-624.
- Eskola M. (2002) Study on trichothecenes, zearalenone and ochratoxin A in Finnish cereals: occurrence and analytical techniques. PhD thesis. University of Helsinki, Helsinki.
- Franceschi S, Bidoli E, Baron AE, LaVecchia C. (1990) Maize and risk of cancers of the oral cavity, pharynx and esophagus in Northeastern Italy. *Journal of National Cancer Institute* 82: 1407-1411.
- Fink-Gremmels J., Malekinejad H. (2007) Clinical effects and biochemical mechanisms associated with exposure to the mycoestrogen zearalenone. *Animal Feed Science and Technology* 137: 326-341.
- Fitzpatrick D.W., Picken C.A., Murphy L.C., Buhr M.M. (1989) Measurement of the relative binding affinity of zearalenone, alpha-zearalenol and beta-zearalenol for uterine and oviduct estrogen receptors in swine, rats and chickens: an indicator of estrogenic potencies. *Comparative Biochemistry and Physiology* 94: 691-694.
- Hazel CM, Patel S. (2004) Influence of processing on trichothecene levels. *Toxicology Letters* 153: 51-59.
- Gelderblom WCA, Cawood ME, Snyman SD, Vleggaar R, Marasas WFO. (1993) Structure-function activity relationships of fumonisins in short-term carcinogenesis and cytotoxicity assays. *Food and Chemical Toxicology* 31: 407-414.
- Glenn AE. (2007) Mycotoxigenic *Fusarium* species in animal feed. *Animal Feed Science and Technology* 137: 213-240.
- Hussein HS, Brasel JM. (2001) Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology* 167:101-134.
- IARC. (1993) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: some naturally occurring substances. Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. Vol. 56: 397-444. Lyon, France.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives and Contaminants. (2001) Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food. WHO Food additives Series, No. 47, Geneva.
- Kabak B, Dobson ADW, Var I. (2006) Strategies to prevent mycotoxin contamination of food and animal feed: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 46: 593-619.
- Kanižai G., Klapac T., Pavlović H., Šarkanj B. (2009) Accumulation of trichothecenes and fumonisins in feeds in response to treatment with acetic acid and antioxidants. Proceedings of the 5th International Congress and 7th Croatian Congress of Cereal Technologists: 308-313.
- Klapac T., Pavlović H., Kanižai G., Milaković Z. (2007) Use of synergistic mixtures for protection of feeds against growth of selected *Fusarium* species and production of their toxins. The 44th Congress of the European Societies of Toxicology. Vol. 172, Supplement 1, Elsevier: S196.
- Klapac T., Pavlović H, Kanižai G., Šarkanj B. (2010) Medium-chain fatty acids prevent accumulation of fumonisins in feeds. The World Mycotoxin Forum - 6th conference: 129
- Kosalec I, Pepeljnjak S. 2004. Najznačajniji mikotoksini i mikotoksikoze. *Praxis Veterinaria* 52: 169-181.
- Krska R, Welzig E, Boudra H. (2007) Analysis of *Fusarium* toxins in feed. *Animal Feed Science and Technology* 137: 241-264.
- Logrieco A, Bottalico A, Mulé G, Moretti A, Perrone G. (2003) Epidemiology of toxigenic fungi and their associated mycotoxins from some Mediterranean crops. *European Journal of Plant Pathology* 109: 645-670.



- Magan N, Aldred D. (2007) Post-harvest control strategies: Minimizing mycotoxins in the food chain. *International Journal of Food Microbiology* 119: 131-139.
- Mannion PF, Blaney BJ. (1988) Responses of meat chickens offered 4-deoxynivalenol and zearalenone containing wheat, naturally infected with *F.graminearum*. *Australian Journal of Agricultural Research* 9: 533-540.
- Marasas WFO. (1995) Fumonisin: their implications for human and animal health. *Natural Toxins* 3: 193-198.
- Marin S, Sanchis V, Vinas I, Canela R, Magan N. (1995a) Effect of water activity and temperature on growth and fumonisin B₁ and B₂ production by *F. proliferatum* and *F. moniliforme* on maize grain. *Letters in Applied Microbiology* 21: 298-301.
- Marin S, Sanchis V, Magan N. (1995b) Water activity, temperature, and pH effects on growth of *F. moniliforme* and *F. proliferatum* isolates from maize. *Canadian Journal of Microbiology* 41:1063-1070.
- Marin S, Magan N, Abellana M, Canela R, Ramos AJ, Sanchis V. (2000) Selective effect of propionates and water activity on maize mycoflora and impact on fumonisin B₁ accumulation. *Journal of Stored Products Research* 36: 203-214.
- Missmer S.A, Suarez L, Felkner M, Wang E, Merrill A.H.Jr., Rothman K. J, Hendricks K.A. (2006) Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube defects along the Texas-Mexico border. *Environmental Health Perspectives* 114: 237-241.
- Morgavi DP, Riley RT. (2007) An historical overview of field disease outbreaks known or suspected to be caused by consumption of feeds contaminated with *Fusarium* toxins. *Animal Feed Science and Technology* 137: 201-212.
- Murphy PA, Hendrich S, Landgren C, Bryant CM. (2006) Food Mycotoxins: An Update. *Journal of Food Science* 71: 51-65.
- Pepeljnjak S., Cvetnić Z., Šegvić Klarić M. (2008) Okratoksin a i zearalenon: kontaminacija žitarica i krmiva u Hrvatskoj (1977-2007) i utjecaj na zdravlje životinja i ljudi. *Krmiva* 50: 147-159.
- Pestka JJ, Zhou H-R, Moon Y, Chung YC. (2004) Cellular and molecular mechanisms for immune modulation by DON and other trichothecenes: unraveling a paradox. *Toxicology Letters* 153: 61-73.
- Peraica M., Domijan A. 2001. Contamination of food with mycotoxins and human health. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* 52: 23-35.
- Pestka JJ. (2007) DON: Toxicity, mechanisms and animal health risks. *Animal Feed Science and Technology* 137: 283-298.
- Placinta CM, D'Mello JPF, Macdonald AMC. (1999) A review of worldwide contamination of cereal grains and animal feed with *Fusarium* mycotoxins. *Animal Feed Science and Technology* 78: 21-37.
- Rheeder JP, Marasas WFO, Vismer HF. (2002) Production of fumonisin analogs by *Fusarium* species. *Applied and Environmental Microbiology* 68: 2101-2105
- Rocha O, Ansari K, Doohan FM. (2005) Effects of trichothecene mycotoxins on eukaryotic cells: A review. *Food Additives and Contaminants* 22: 369-378.
- Rotter BA, Thompson BK, Prelusky DB, Trenholm HL, Stewart B, Miller JD, Savard ME. (1996b) Response of growing swine to dietary exposure to pure fumonisin B₁ during an eight-week period: growth and clinical parameters. *Natural Toxins* 4: 42-50.
- Schlatter J. (2004) Toxicity data relevant for hazard characterization. *Toxicology Letters* 153: 83-89.
- Shephard GS, Thiel PG, Stockenström S, Sydenham EW. (1996) Worldwide survey of fumonisin contamination of corn and corn-based products. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists* 79: 671-687
- Shepard GS, Marasas WF, Leggott NL, Yazzdanpanah H, Rahimian H, Safavi N. (2000) Natural occurrence of fumonisins in corn from Iran. *J. Agric. Food Chemistry* 48: 1860-1864.
- Shier WT, Abbas HK, Mirocha CJ. (1991) Toxicity of the mycotoxins FB₁ and FB₂ and *Alternaria alternata* f. sp. *lycopersici* toxin (AAL) in cultured mammalian cells. *Mycopathologia* 116: 97-104.
- Shier W.T., Shier A.C., Xie W., Mirocha C.J. (2001) Structure-activity relationships for human estrogenic activity in zearalenone mycotoxins. *Toxicol* 39: 1435-1438.
- Sokolović M, Garaj-Vrhovac V., Šimpraga B. (2008) T2 toxin: incidence and toxicity in poultry. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* 59: 43-52.
- Sydenham EW, Thiel PG, Marasas WFO, Shepard GS, Schalkwyk DJ, Koch KR. (1990) Natural occurrence of some *Fusarium* mycotoxins in corn from low and high esophageal cancer prevalence areas of Transkei, Southern Africa. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 38: 1900-1903.
- Sypecka Z, Kelly M, Brereton P. (2004) Deoxynivalenol and zearalenone residues in eggs of laying hens fed with a naturally contaminated diet: effects on egg production and estimation of transmission rates from feed to eggs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 52: 5463-5471.
- Turner PC, Nikiema P, Wild CP. (1999) Fumonisin contamination of food: progress in development of biomarkers to better assess human health risks. *Mutation Research* 443: 81-93.
- Ueno J, Iijima K, Wang S-D, Sugiura Y, Sekijima M, Tanaka T, Chen C, Yu S-Z. (1997) Fumonisin as a possible contributory risk factor for primary liver cancer: a 3-year study of corn harvested in Haimen, China, by HPLC and ELISA. *Food and Chemical Toxicology* 35: 1143-1150.
- Visconti A. (2001) Problems associated with *Fusarium* mycotoxins in cereals. *Bulletin of the Institute for Comprehensive Agricultural Sciences*, 9: 39-55.
- Voss KA, Smith GW, Haschek WM. (2007) Fumonisin: toxicokinetics, mechanisms of action and toxicity. *Animal Feed Science and Technology* 137: 299-325.
- Yiannikouris AJ, Jouany P. (2002) Mycotoxins in feed and their fate in animals: a review. *Animal Research* 51: 81-99.