

Mikotoksykoza fumonizynowa zwierząt i człowieka

Zdzisław Gliński

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Jednym ze skutków skażenia środowiska, niedoboru mikroelementów w paszy i żywności (selen, witaminy A, C, E), nieadekwatnej agrotechniki do wymogów uprawy roślin, nieodpowiedniego przechowywania i przetwarzania zbóż jest ich zanieczyszczenie grzybami pleśniowymi i produkowanymi przez nie mikotoksynami (1). Zanieczyszczenie mikotoksynami żywności i pasz jest obecnie ogólnosiwiatowym problemem m.in. z tych względów, że sposoby dekontaminacji mikotoksyn w żywności i paszach nie zawsze przynoszą zadawalające efekty oraz że mechanizmy obrony przed zakażeniem grzybami i skażeniami mikotoksynami, jakimi dysponuje człowiek i zwierzęta, tylko w ograniczonym zakresie chronią przed chorobą w sytuacji działania czynników ryzyka związanych z mikotoksynami (2). Według Organizacji Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO) corocznie około 25% plonów na świecie jest skażone mikotoksynami. Istnieją przekonujące dane, że wartość ta może nawet przekraczać 50% (3). W Europie zanieczyszczenie kukurydzy waha się od 0,007 do 250 mg/kg, a produktów z niej otrzymanych waha się od 0,008 do 16 mg/kg (4). Obecność fumonizyn w zbożach innych niż kukurydza jest zwykle niska, ale – jak wykazały badania w Polsce – zdarzają się przypadki ich silnego zanieczyszczenia fumonizynami (5). Najbardziej podatne na działanie mikotoksyn są zwierzęta monogastryczne i ludzie. Przeżuwacze są mniej podatne na uszkadzające ich działanie ze względu na możliwość degradowania niektórych mikotoksyn przez mikrobiom żwacza.

Mikotoksykozy są ostrymi lub przewlekłymi zatruciami wrażliwych zwierząt i ludzi toksycznymi metabolitami niektórych gatunków grzybów pleśniowych, głównie z rodzajów *Penicillium*, *Aspergillus* i *Fusarium*, o wielokierunkowym działaniu na organizm już w małych dawkach. W większości są białkami i po zinternalizowaniu przez komórki ich docelowego działania w organizmie gospodarza zmieniają, niekiedy drastycznie, ich metabolizm i strukturę (6). Rozwojowi toksynotwórczych grzybów pleśniowych i produkcji mikotoksyn w materiale roślinnym sprzyjają warunki środowiskowe panujące podczas wegetacji, zbioru, przechowywania i przetwarzania zbóż oraz w procesach przetwarzania i przechowywania otrzymanych półproduktów i produktów końcowych używanych do produkcji pasz (7). Decydującą rolę odgrywa stres związany z temperaturą, wilgotnością, uszkodzeniem przez szkodniki, który predysponuje rośliny do rozwoju grzybów pleśniowych i produkcji mikotoksyn. Te same czynniki decydują o przerastaniu pasz i żywności przez grzyby (8). Optymalna temperatura dla rozwoju grzybów pleśniowych waha się w granicach od 10 do 40°C, pH od 4 do 8, wilgotność powyżej 12–15%. W przypadku kiszzonek stres związany ze

Impact of fumonisins on animals and humans health

Gliński Z. Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

The worldwide contamination of food and feed with mycotoxins is a significant health problem for both, animals and humans. Aflatoxins, ochratoxins, trichothecenes, zearalenone, fumonisins, tremorgenic toxins, and ergot alkaloids are of greatest agro-economic importance. The economic and health impact of mycotoxins include fatal cases in humans and animals, increased health care and veterinary care costs, reduced livestock production, disposal of contaminated foods and feeds, and investment in research and applications to reduce severity of the food contamination. Fumonisins are predominantly produced by *Fusarium moniliforme* and *F. verticilloides*, and can be found as natural contaminants in cereals, mainly in corn and corn by-products. There are 4 types of fumonisins: FB1, FB2, FB3 and FB4. Fumonisins FB1 and FB2 are the most prominent and most toxic. These mycotoxins disrupt sphingolipid metabolism and they have proved to be carcinogenic, hepatotoxic, neurotoxic, pneumotoxic, nephrotoxic, cardiotoxic and immunosuppressive. Fumonisins are correlated with incidence of esophageal cancer in humans, leukoencephalomalacia in horses, pig pulmonary edema and hepatotoxicosis. This article aims at the presentation of risks associated with consumption of contaminated food and feed and also the clinical manifestations of poisoning with fungal toxins in domestic and food animals.

Keywords: mycotoxins, fumonisins, feed contamination, domestic animals.

stosowaniem fungicydów, hamując wzrost grzybów pleśniowych, nie zawsze równocześnie hamuje wytwarzanie mikotoksyn (9).

W skali światowej największe znaczenie odgrywają mikotoksyny o działaniu karcynogennym i cytotoksycznym na określone narządy (10). Zalicza się do nich zwłaszcza aflatoksyny, ochratoksyny, deoksyniwalenol, zearalenon i fumonizyny (mikotoksyny fuzaryjne). Zagrożenie dla ludzi i zwierząt stanowi ciągle akumulacja mikotoksyn fuzaryjnych w żywności i paszach. Zatrucia mają głównie charakter przewlekły i są aktualnie problem ekonomicznym (11).

Zasadniczo każdy typ mikotoksyn charakteryzuje określony zakres działania toksycznego. Mogą działać mutagennie przez spowodowanie mutacji genetycznych, teratogennie, czego następstwem są zaburzenia w rozwoju płodów, karcynogennie, hepatotoksycznie, nefrotoksycznie, immunosupresyjnie i neurotoksycznie. Powodują ostre, podostre lub przewlekłe zatrucia, które występują najczęściej, prowadzące do rozwoju objawów i zmian chorobowych, w skrajnych przypadkach nawet do zgonów (8, 12, 13, 14). Mikotoksyny zmniejszają współczynnik wykorzystania paszy, hamują absorpcję składników pokarmowych z przewodu pokarmowego, zaburzają metabolizm organizmu, rozregulowują układ hormonalny, wpływają negatywnie na mikrobiom (11, 15, 16). Bardzo

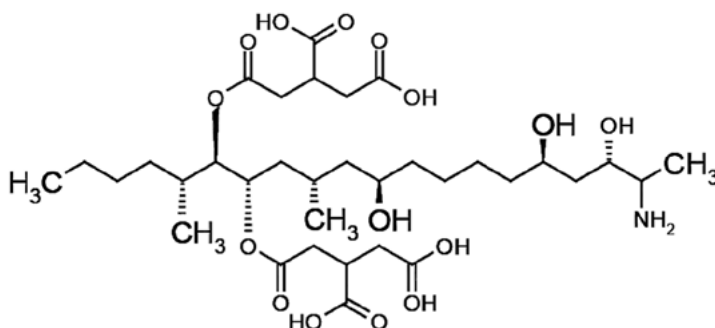
często występują zatrucia kilkoma rodzajami mikotoksyn produkowanymi przez grzyby zanieczyszczające rośliny i produkty spożywcze, w związku z czym zarówno objawy, jak i zmiany anatomopatologiczne i histopatologiczne typowe dla zatrucia określonym rodzajem mikotoksyny z reguły nie występują (16).

Występowanie i mechanizm działania fumonizyn

Pod względem chemicznych fumonizyny są wielowodorotlenowymi alkiloaminami estryfikowanymi dwoma kwasami karboksylowymi (17; ryc. 1). W zależności od podstawników występujących przy atomach węgla (C-1, C-2, C-4, C-5, C-10, C-14 i C-15) w cząsteczce wyróżnia się fumonizyny serii A, B, C i P. Wyodrębniono 4 fumonizyny serii B: FB1, FB2, FB3 i FB4, przy czym najbardziej toksyczną jest FB1 i FB2 (18). Źródłem fumonizyn są produkty spożywcze i pasze pochodzenia roślinnego, a ich najważniejszym producentem są grzyby pleśniowe: *Fusarium proliferatum* i *F. verticilloides*, mniejsze znaczenie odgrywiają *F. napiforme*, *F. anthophilum*, *F. dlamini* i *F. nygamai*. Ponadto FB1 syntetyzuje *Alternaria alternata* f. sp. *lycopersici* (19), a FB2 *Aspergillus niger* (20).

Fumonizyny występują niemal wszędzie tam, gdzie uprawia się kukurydzę. Skażają one powszechnie ziarna kukurydzy i produkty zawierające kukurydzę (21). Zawartość w ziarnie kukurydzy FB1 wynosi 0,02–25,9 mg/kg, a FB2 wynosi 0,05–13,3 mg/kg (22). Według ustawodawstwa Unii Europejskiej dopuszczalna zawartość fumonizyn w kukurydzy i jej produktach w dodatkach paszowych i paszach dla świń i koni wynosi 60 ppm, w przypadku drobiu i cieląt poniżej 4 mies. – 6 ppm, w przypadku jagniąt i koźląt – 20 ppm oraz 50 ppm dla przeżuwaczy powyżej 4 mies. życia.

Fumonizyny hamują aktywność syntetazy ceramidu odgrywającej kluczowe znaczenie w biosyntezie sfingolipidów i reacetylacji wolnej sfingozy w hepatocytach, neuronach i komórkach nerek (18, 23, 24). Drugi mechanizm ich działania dotyczy zaburzenia syntezy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w komórkach zaatakowanego organizmu przez zmiany w szlakach metabolicznych D6 desaturazy i cyklooksygenazy (25), co wpływa na utlenianie lipidów, hamuje mitozę, działa hepatotoksycznie, powoduje wzrost ekspresji czynnika wzrostu hepatocytów (HepGF), TGF α i TGF β 1, protoonkogenu c-myc, deregulację cyklu komórkowego przez zwiększenie poziomu cykliny D1, hepatokarcynogenność i karcynogenność (26, 27).



Ryc. 1. Fumonizyna (kwas amino-11,16,18-trihydroksy-5,9-dimetylicosanowo-6,7-diyli) bis[oxy(2-okoethaneano-2,1-diyli)]dibursztynowy)

Ze względu na małą absorpcję z przewodu pokarmowego działają jednak głównie miejscowo i przez dłuższy czas uszkadzając enterocyty (28, 29). U ludzi mniej aniżeli 6% FB1 zostaje wchłonięta z jelit. U szczurów tylko 3,5% dawki FB1 wynoszącej 10 mg/kg masy ciała zostaje zaabsorbowana z przewodu pokarmowego, ale maksymalny czas absorpcji jest krótki, wynosi 1,02 godz. Gromadzi się ona głównie w wątrobie i nerkach człowieka i zwierząt. Przy chronicznym zatruciu fumonizynami ich zawartość w nerkach 10-krotnie przewyższa zawartość w wątrobie (30). FB1 jest eliminowana z organizmu głównie w postaci niezmienionej w ogromnej większości z kałem, w małych ilościach z moczem. Okres biologicznego półtrwania w osoczu szczura wynosi 3,15 godz., w wątrobie 4,07 godz., i w nerkach 7,07 godz. U ssących prosiąt w treści pokarmowej 1,0% FB1 ulega konwersji na aminopentol i 3,9% na częściowo zhydrolizowaną FB1. Natomiast 30% FB1 ulegało konwersji w aminopentol i 20% w częściowo zhydrolizowaną FB1 w płucach, mózgu, wątrobie, nerkach, *m. longissimus dorsi*, *m. psoas major*, tłuszczu jamy brzusznej i w tłuszczu podskórnym (31).

Fumonizyny działają karcynogenicznie, hepatotoksycznie, nefrotoksycznie i immunosupresyjnie (32). Efektem synergistycznego działania z DON jest zahamowanie się szczelności bariery jelitowej, co ułatwia translokację do tkanek i narządów innych mikotoksyn i mikroorganizmów (18). Fumonizyny cechuje też kardiotoxycywność, odpowiadają za spadek konwersji pasz, duszność, osłabienie, zaburzenia nerwowe (33). U prosiąt powodują obrzęk płuc, u koni leukoencefalomalację (34).

Klinika mikotoksykoz fumonizynowych

Zatrucia mikotoksynami fumonizynowymi mogą mieć charakter zarówno ostry, jak i przewlekły, przy czym ostre zatrucia u ludzi i zwierząt występują raczej rzadko, natomiast powszechne są zatrucia przewlekłe. Reakcje ze strony organizmu narażonego na działanie pojedynczej mikotoksyny bądź kilku toksyn są złożone. Mogą wyrażać się upośledzeniem układu immunologicznego, zaburzeniami hormonalnymi, problemami żołądkowo-jelitowymi, nowotworzeniem, uszkodzeniem nerek, wątroby lub układu nerwowego (28, 35). Wyodrębniono 2 jednostki chorobowe u zwierząt spowodowane zatruciem fumonizynami: leukoencefalomalację u koni, a u świń obrzęk płuc.

Konie

Koń należy do zwierząt najbardziej wrażliwych na zatrucie fumonizynami. W mikotoksykozie u koni występują 2 zespoły chorobowe, występująca częściej leukoencefalomalacja (equine leukoencephalomalacia; ELEM) spowodowana uszkodzeniem układu nerwowego oraz rzadziej spotykany hepatotoksyczny zespół wątrobowy (36). Te 2 zespoły występują łącznie lub oddzielnie. W ELEM okres wylegania choroby wynosi 7 dni, może przedłużyć się do 14, rzadko do 90 i więcej dni. Objawy pojawiają się nagle. Występuje utrata apetytu, depresja, ogólne osłabienie,

ataksja, ślepotą, ruchy maneżowe, niedowład kończyn, nadwrażliwość na dotyk i dźwięk, nadmierna pobudliwość, pocenie się i konwulsje. Śmiertelność jest duża i zwierzęta padają w ciągu 24 godz. Czasem konie padają nagle przy braku jakichkolwiek objawów choroby. We krwi wzrasta ogólny poziom białka i albumin, bilirubiny, wartość hematokrytu i występuje azotemia, leukocytoza neutrofilowa i monocytosis. Na sekcji stwierdza się jedno- lub obustronne symetryczne spłaszczenie istoty białej płatów czołowych, ciemieniowych i skroniowych mózgu oraz rozmiękanie istoty białej mózdzku i rdzenia kręgowego. W mózgu występują liczne wybroczyny, obrzęk i rozmiękanie istoty białej i szarej, zaś w wątrobie ogniska martwicy i zwyrodnienie wodniczkowe hepatocytów (37, 38). W stadninie liczącej 100 koni, w której chorowało 21 i padło 15 koni, oprócz powyżej opisanych objawów ELEM z martwicą, naciekiem makrofagów, eozynofili i neutrofilów w wątrobie, towarzyszyły wybroczyny i obrzęk istoty szarej przylegającej do rozległych obustronnych niesymetrycznie usytuowanych ognisk martwicy istoty białej płatów czołowych, ciemieniowych i potylicznych mózgu (39). Hepatotoksyczny zespół występuje rzadziej aniżeli ELEM i zwykle kończy się śmiercią koni 5–10 dni od pojawienia się żółtaczki, która zwykle jest objawem dominującym. Czasami występuje dodatkowo obrzęk głowy i okolicy podżuchwowej. Wzrasta poziom bilirubiny w surowicy i aktywność enzymów wątrobowych. Mogą też wystąpić zaburzenia nerwowe. Często na sekcji wątroba jest pomniejszona i twarda.

Fumonizyny jako czynnik immunosupresyjny, działając w małych dawkach ale długotrwale, zwiększają u koni możliwość rozwoju ostrych lub przewlekłych zakażeń spowodowanych przez drobnoustroje oportunistyczne, wpływają niekorzystnie na efektywność szczepień, a także predysponują do nowotworzenia (40).

Świnie

Dystrybucja FB1 w organizmie świni w 72 godz. przedstawia się w sposób następujący: wątroba > nerki > jelita grube > mózg > płuca, serce, nadnercza i śledziona (41). FB1 zwiększa u świń, ludzi i drobiu przepuszczalność komórek nabłonka jelitowego (42), zmniejsza ekspresję IL-8 w hodowli komórek nabłonka jelita prosięcia – IPEC-1 (43), zaburza czynności makrofagów i neutrofilów, obniża aktywność limfocytów T i B oraz produkcję przeciwciał (44). Osłabia też aktywność komórek prezentujących antygen (APC), redukuje działanie MHC-II, zróżnicowanie markerów CD 80/6 i ekspresję genu cytokiny IL-12p49 (45), co ułatwia zasiedlanie jelit przez szczepy ETEC *Escherichia coli* (46). U prosiąt eksponowanych przez 6 tyg., na paszce z dodatkiem FB1 (6 mg/kg) zostaje osłabiona ekspresja genów dla IL-1 β i IL-6 w śledzionie (47, 48).

U świń w następstwie intoksykacji fumonizynami występują 2 jednostki chorobowe – obrzęk płuc i hepatotoksykoza. Obrzęk płuc (porcine pulmonary edema, PPE) jest ostrą i śmiertelną chorobą, w której wzrost ciśnienia w krążeniu płucnym powoduje obrzęk płuc i gromadzenie się 200–350 ml przesięku w jamie klatki

piersiowej. Obrzęk tkanki międzyzrazikowej wynosi 5–10 mm, zwiększa się przy tym ilość makrofagów w naczyniach włosowatych pęcherzyków płucnych i występują zakrzepy. Fumonizyny przez zwiększenie poziomu sfingozyny i sfinganiny hamują kanały wapniowe typu L, co powoduje zaburzenia sercowo-naczyniowe i przerost prawej komory serca. Świnie chorują już po 3–6 dniach skarmiania paszy o zawartości powyżej 100 ppm fumonizyny. Przy zachorowalności 50% śmiertelność wynosi 50–100%. Choroba rozpoczyna się nagle, a wśród objawów dominuje silna duszność, zasinienie błon śluzowych. Śmierć następuje w ciągu 24 godz. po wystąpieniu pierwszych objawów. Prośne maciory w późnym okresie ciąży, które przeżyły, ronią po 2–3 dniach, prawdopodobnie na skutek niedotlenienia płodów. Występujące w ostrych zatruciach FB1 ogniskowa lub rozlana martwica trzustki ma znaczenie diagnostyczne (49).

Następstwem długotrwałej ekspozycji świń na subletalne dawki fumonizyny jest hepatotoksykoza polegająca na apoptozie, martwicy i pojawieniu się rozrostowych guzków w wątrobie i rozrost tętniczek w płucach. Wzrost zostaje zahamowany, występuje żółtaczka, we krwi zwiększa się poziom cholesterolu i bilirubiny oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej, γ -glutamyltransferazy i aminotransferazy asparaginianowej (50). Przy przewlekłym zatruciu ma miejsce zwłóknienie wątroby, występują guzki rozrostowe w wątrobie, w płucach obserwuje się rozrost tętniczek.

Bydło i owce

Bydło i owce są mniej wrażliwe na toksyczne działanie fumonizyn, aniżeli konie i świnie (51). Stężenie FB1 w karmie wynoszące 100 ppm zwykle tolerują i dopiero przy stężeniu 150–200 ppm w paszy występuje utrata apetytu, spadek masy ciała i mleczności oraz mierne uszkodzenie wątroby. Bydło ras mlecznych jest bardziej wrażliwe na fumonizyny, aniżeli ras mięsnych (52). Opisano przypadek zwyrodnienia nerwu wzrokowego u ciężarnych krów na tle zatrucia fumonizyną, charakteryzujący się chwiejnym lub wolnym chodem, sztywnością zadu i ślepotą. Po ustaniu ekspozycji na kukurydzę skażoną fumonizynami objawy ustąpiły w ciągu 2 tygodni. Część chorych krów rodziła martwe cielęta lub padały one wkrótce po urodzeniu. U cieląt po dożylniej iniekcji FB1 w dawce 1 mg/kg m.c. i poddanych ubojowi po 7 dniach stwierdzono zwiększony poziom sfinganiny i sfingozyny w wątrobie, nerkach, płucach, sercu i mięśniach szkieletowych, apoptozę różnego stopnia hepatocytów, rozrost hepatocytów i komórek przewodów żółciowych, apoptozę i rozrost komórek nabłonka części bliższej kanalików nerkowych, ich rozszerzenie oraz nagromadzenie białek i produktów rozpadu komórek (53).

Drób

Drób – w porównaniu do koni i świń – jest mniej wrażliwy na zatrucie fumonizynami, co jest efektem albo różnic w absorpcji toksyn, albo w toksykokinetyce pomiędzy tymi gatunkami zwierząt. Drób absorbuje

z jelit fumonizyny 3–10 razy słabiej, aniżeli świnie (54). Występują przy tym wyraźne różnice we wrażliwości wśród drobiu. Kury nioski są mniej wrażliwe na działanie fumonizyn niż indyki i kaczki (55). Po 21-dniowej ekspozycji kurcząt, kacząt i indycząt na dawkę 75–400 mg FB1/kg paszy pojawiają się objawy intoksykacji, których nasilenie zależy od wielkości dawki FB1, w postaci spadku masy ciała i wieloogniskowej martwicy wątroby, rozrostu hepatocytów i przewodów żółciowych (56). Zmiany w wątrobie indukują u indyków dawka 150–300 FB1/kg karmy, u kacząt, które są mniej wrażliwe na fumonizyny, aniżeli indyczęta, dawka 400 mg/kg karmy (57). Kurczęta tolerują skarmianie przez 7 dni karmą z dodatkiem 50 mg/kg, podczas gdy indyczęta przy dawce 25 mg/kg tracą apetyt. Według Broomheada i wsp. (57) dawka 75–100 mg FB1/kg karmy nie wpływa na wzrost kurcząt brojlerów. U jednodniowych kurcząt brojlerów oprócz zmian w wątrobie zatrucie FB1 >100 mg/kg karmy powoduje obniżenie masy ciała, zwiększenie masy żołądka gruczołowego i mięśniowego, biegunkę o kale barwy czarnej i kleistej konsystencji, zanik grasicy i krzywicę. W zatruciu wyższymi dawkami FB1 wzrasta poziom wapnia i cholesterolu oraz aktywność transaminazy asparaginianowej w surowicy (58). Jednym z objawów zatrucia może być niezborność ruchowa, porażenia lub duszność, zmiany martwicze w mięśni sercowym i mięśniach szkieletowych, u niosek spadek nieśności o około 10%, a także działanie karcynogenne i teratogenne (59). Fumonizyny zmieniają strukturę nabłonka jelit i wpływają negatywnie na mikrobiom jelit, przyczyniając się do nadmiernego namnożenia *Clostridium perfringens* (7,5 ± 0,30, w kontroli 6,3 ± 0,24 log₁₀ kopii/g treści jelitowej), czego następstwem jest martwicze zapalenie jelit (60).

Mikotoksykoza fumonizynowa u człowieka

Grzyby pleśniowe są wszechobecne w środowisku człowieka. Ze względu na łatwą rozsiewalność kontakt człowieka z mikotoksynami przez nie produkowanymi jest powszechny zarówno przez konsumpcję skażonej żywności, jak i inhalację oraz przez skórę. Zarodniki grzybów znajdujące się w powietrzu wchodzą w skład bioareozolu (61). Ponadto coraz powszechniejsza klimatyzacja pomieszczeń prowadzi do wzrostu stężenia zarodników grzybów pleśniowych z rodzajów *Fusarium*, *Aspergillus* i *Penicillium*. Produkty zakażone tymi grzybami nie zawsze zawierają mikotoksyny. Często natomiast żywność, na której nie obserwuje się strzępek grzybów pleśniowych, jest zanieczyszczona mikotoksynami. Fumonizyny występują w kukurydzy, mące, kaszach, płatkach kukurydzianych (62). Na ziarnach kukurydzy lub pszenicy grzyby produkują FB1 w ilości przekraczającej nawet 2,0 g/kg substratu (63). Fumonizyny produkowane przez *A. niger* zanieczyszczają ziarna kawy, winogrona, rodzynki i wino (64, 65). FB1 rzadko występuje w mleku i produktach mlecznych, mięsie i produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego.

Według danych Wspólnego Komitetu Ekspertów FAO/WHO ds. Dodatków do Żywności (JECFA) z 2016 r. w Europie średnia ekspozycja człowieka na wszystkie

rodzaje fumonizyn, łącznie z FB1, nie przekracza 250 ng/kg m.c./dzień, podczas gdy dla Gwatemali, Zimbabwe i Chin wielokrotnie przewyższa tę wartość. W Chinach maksimum dla osób dorosłych z wiejskich obszarów wynosi 7700 ng/kg m.c./dzień. Według danych z 2000 r. w USA ekspozycja ta wynosi 0,08 µg/kg m.c./dzień, Szwajcarii 0,03 µg/kg m.c./dzień, Holandii 0,006–7,1 µg/kg m.c./dzień, a w Afryce Południowej wynosi od 14,0 do 440,0 µg/kg m.c./dzień.

U ludzi fumonizynom przypisuje się udział w wywoływaniu nowotworów przewodu pokarmowego, zwłaszcza raka przełyku (66), indukując one stres oksydacyjny i apoptozę, działają cytotoksycznie oraz wpływają na ekspresję cytokin (67). U płodów matek ekspozycjonowanych na żywność skażoną fumonizynami występują zaburzenia rozwojowe kręgosłupa i mózgu (neural tube defect). Mają one charakter epidemiczny u mieszkańców pogranicza Meksyku i USA (68). Najczęstszą zmianą jest rozszczep kręgosłupa i bezmózgowie. Zmiany te rozpoczynają się w pierwszych tygodniach życia płodu (69). W Gwatemali, Chinach i Afryce Południowej z konsumpcją kukurydzy porażonej fumonizynami związane są częste zachorowania na raka przełyku i raka wątroby.

Piśmiennictwo

1. D'Mello J.P.F., MacDonald A.M.C.: Mycotoxins. *Anim. Fed. Sci. Technol.* 1977, 69, 155–166.
2. Ciegler A., Bennett J.W.: Mycotoxins and mycotoxicoses. *BioScience*. 1980, 30, 512–515.
3. Stanciu O., Banc R., Cozma A., Filip L., Miere D., Mañes J., Loghin F.: Occurrence of *Fusarium* mycotoxins in wheat from Europe – A review. *Food Technol.* 2015, 19, 35–60.
4. European Commission Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on *Fusarium* toxins part 3: Fumonisin B1 (FB1). 2000 (https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/cs_contaminants_catalogue_out73_en.pdf)
5. Bryła M., Waśkiewicz A., Podolska G., Szymczyk K., Jędrzejczak R., Damaziak K., Sułek A.: Occurrence of 26 mycotoxins in the grain of cereals cultivated in Poland. *Toxins* 2016, 8, 160–171.
6. Zain M.E.: Impact of mycotoxins on humans and animals. *J. Saudi Chem. Soc.* 2011, 15, 129–144.
7. Bennett J.W., Klich M.: Mycotoxins. *Clin. Microbiol. Rev.* 2003, 16, 497–516.
8. Coulombe R.A.: Biological action of mycotoxins. *J. Dairy Sci.* 1993, 76, 880–891.
9. Simpson D.R., Weston G.E., Turner J.A., Jennings P., Nicholson P.: Differential control of head blight pathogens of wheat by fungicides and consequences for mycotoxin contamination of grain. *Eur. J. Plant Pathol.* 2001, 107, 421–431.
10. WHO-IARCT: Toxins derived from *Fusarium moniliforme*: fumonisin B1 and fusarin C. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1993, 55, 445–462.
11. Marroquín-Cardona A. G., Johnson N. M., Phillips T. D., Hayes A. W.: Mycotoxins in a changing global environment: a review. *Food Chemical Toxicol.* 2014, 69, 220–230.
12. Wentzel J.F., Lombard M.J., Du Plessis L.H., Zandberg L.: Evaluation of the cytotoxic properties, gene expression profiles and secondary signaling responses of cultured cells exposed to fumonisin B1, deoxynivalenol and zearalenone. *Arch. Toxicol.* 2017, 91, 2265–2282.
13. Wild C.P., Gong Y.Y.: Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. *Carcinogenesis* 2010, 31, 71–82.
14. Adam M.A.A., Tabana Y.M., Musa K.B., Sandai D.A.: Effects of different mycotoxins on humans, cell genome and their involvement in cancer. *Oncology Rep.* 2017, 37, 1321–1336.
15. Pier A.C., Richard J.L., Cysewski S.J.: The implication of mycotoxins in animal disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1980, 176, 719–722.
16. Galvano F., Piva A., Ritieni A., Galvano G.: Dietary strategies to counteract the effects of mycotoxins: a review. *J. Food Prot.* 2001, 64, 120–131.
17. Lazzaro I., Falavigna C., Dall'Asta C., Proctor R. H., Galaverna G., Battilani P.: Fumonisin B, A and C profile and masking in *Fusarium verticillioides* strains on fumonisin-inducing and maize-based media. *Int. J. Food Microbiol.* 2012, 159, 93–100.
18. Masching S., Naehrer K., Schwartz-Zimmermann H.E., Särjändam M., Schaumberger S., Dohnal I., Schatzmayr D.: Gastrointestinal

- degradation of Fumonisin B1 by carboxylesterase FumD prevents fumonisins induced alteration of sphingolipid metabolism in turkey and swine. *Toxins* 2016, **8**, 84–89.
19. Chen J., Mirocha, C. J., Xie W., Hogge L., Olson D.: Production of the mycotoxin fumonisin B1 by *Alternaria alternata* f. sp. *lycopersici*. *Appl. Environ. Microbiol.* 1992, **58**, 3928–3931.
 20. Frisvad J. C., Smedsgaard J., Samson R. A., Larsen T. O., Thrane U.: Fumonisin B2 production by *Aspergillus niger*. *J. Agricult. Food Chem.* 2007, **55**, 9727–9732.
 21. Grenier B., Schwartz-Zimmermann H.E., Caha S., Moll W.D., Schatzmayer G., Applegate T.J.: Dose-dependent effects on sphingoid base and cytokines in chickens fed diets prepared with *Fusarium verticilloides* culture material containing fumonisins. *Toxins* 2015, **7**, 1253–1272.
 22. Gliński Z., Kostro K., Gajęcki M. (red): *Mikozyzy i mikotoksykozy zwierząt*. Wyd. UP w Lublinie, 2011.
 23. Wang E., Norred W.P., Bacon C.W., Riley R.T., Merrill A.H. Jr.: Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisins: Implications for disease associated with *Fusarium moniliforme*. *J. Biol. Chem.* 1991, **266**, 14486–14490.
 24. Antonissen G., Martel A., pasman F., Ducatelle R., Verbrugge E., Vandenbrouke V., Shaoji L., Haesebrouck F., Van Immerseel F., Croubels S.: The Impact of *Fusarium* mycotoxins on human and animal host susceptibility to infectious diseases. *Toxins* 2014, **6**, 430–452.
 25. Šegvić M., Pepiljnjak S.: Fumonisin and their effects on animal health – a brief review. *Vet. Archiv* 2001, **71**, 299–323.
 26. Gelderblom, W. C., Abel A., Smuts C. M., Marnewick J., Marasas W.F.O., Lemmer E.R., Ramljak D.: Fumonisin – induced hepatocarcinogenesis: Mechanisms related to cancer initiation and promotion. *Environ. Health Perspect.* 2001, **109**, 291–300.
 27. Gelderblom W.C., Marasas W.F., Lebepe-Mazur S., Swanevelder S., Abel S.: Cancer initiating properties of fumonisin B1 in a short-term rat liver carcinogenesis assay. *Toxicology* 2008, **250**, 89–95.
 28. Escrivá L., Font G., Maynes L.: In vivo toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: A review. *Food Chemical Toxicol.* 2015, **78**, 185–206.
 29. Duncan K.E., Howard R.J.: Biology of maize kernel infection by *Fusarium verticillium*. *Molecular Plant-Microbe Int.* 2010, **23**, 6–16.
 30. Riley R.T., Voss K.A.: Differential sensitivity of rat kidney and liver to fumonisin toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and sphingoid base metabolism. *Toxicol. Sci.* 2006, **92**, 335–345.
 31. Fodor J., Balogh K., Weber M., Miklós M., Kametler L., Pósa R., Marnet R., Bauer J., Horn P., Kovács F., Kovács M.: Absorption, distribution of fumonisin B (I) metabolites in weaned piglets. *Food Addit. Contam. Part A. Chem. Anal. Control Risk Assess.* 2008, **25**, 88–96.
 32. Voss K.A., Smith G.W., Haschek W.M.: Fumonisin: Toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. *Animal Feed Sci. Techn.* 2007, **137**, 299–325.
 33. Marin S., Ramos A.J., Cano-Sancho G., Sanchis V.: Mycotoxins: Occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food Chemical Toxicol.* 2013, **60**, 218–237.
 34. Dilkin P., Zorzete P., Mallmann C.A., Gomes J.D.F., Utiyama C.E., Oetting L.L., Corréa B.: Toxicological effects of chronic low doses of aflatoxin B1 and fumonisin B1-containing *Fusarium moniliforme* culture material in weaned piglets. *Food Chemical Toxicol.* 2003, **41**, 1345–1353.
 35. Howard P.C., Eppley R.M., Stack M.E., Warbritton A., Voss K.A., Lorentzen R.J., Kovach R.M., Bucci T.J.: Fumonisin B1 carcinogenicity in a two-year feeding study using F344 rats and B6C3F1 mice. *Environ. Health Perspect.* 2001, **109**, suppl 2, 277–282.
 36. Riet-Correa F., Rivero R., Odriozola E., Adrien Mde L., Medeiros R.M., Schild A.L.: Mycotoxins of ruminants and horses. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2013, **25**, 692–708.
 37. Kellerman, T.S., Marasas, W.F., Thiel, P.G., Gelderblom, W. C., Cawood, M., Coetzer, J.A.: Leukoencephalomalacia in two horses induced by oral dosing of fumonisin B1. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 1990, **57**, 269–275.
 38. Vevndruscolo C.P., Frias N.C., de Carvalho C.B., de Sá L.R.M., Belligli C.B., Baccarin R.Y.A.: Leukoencephalomalacia outbreak in horses due to consumption of contaminated hay. *J. Vet. Intern. Med.* 2016, **30**, 1879–1881.
 39. Jovanović M., Kukolij V., Trailovic D., Nestic S.: An outbreak of fumonisin toxicosis in horses in Serbia. *World Mycotox. J.* 2015, **8**, 1–6.
 40. Segovic M., Pepiljnjak S.: Fumonisin and their effects on animal health. *Vet. Archiv.* 2001, **71**, 299–323.
 41. Prelusky D.B., Trenholm H.L., Savard M.E.: Pharmacokinetic fate of 14C-labelled fumonisin B1 in swine. *Nat. Toxins* 1994, **2**, 73–80.
 42. Devreese M., de Backer P., Croubels S.: Overview of the most important mycotoxins for the pig and poultry husbandry. *Vlaams Diergeneesk. Tijdsch.* 2013, **82**, 171–180.
 43. Bouhet S., Oswald I.P. The effects of mycotoxins, fungal food contaminants, on the intestinal epithelial cell-derived innate immune response. *Vet. Immunol. Immun.* 2005, **108**, 199–209.
 44. Oswald I., Marin D., Bouhet S., Pinton P., Taranu I., Accensi F.: Immunotoxicological risk of mycotoxins for domestic animals. *Food Addit. Contam.* 2005, **22**, 354–360.
 45. Devriendt B., Verdonck F., Wache Y., Bimczok D., Oswald I.P., Goddeeris B.M., Cox E.: The food contaminant fumonisin B1 reduces the maturation of porcine CD11r1+ intestinal antigen presenting cells and antigen-specific immune responses, leading to a prolonged intestinal ETEC infection. *Vet. Res.* 2009, **40**, 1–14.
 46. Oswald I.P., Desautels C., Laffitte J., Fournout S., Peres S.Y., Odin M., Le Bars P., Le Bars J., Fairbrother J.M.: Mycotoxin fumonisin B1 increases intestinal colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003, **69**, 5870–5874.
 47. Grenier B., Laureiro-Bracarense A.P., Lucio J., Pacheco G.D., Cossalter A.M., Moll W.D., Schatzmayer G., Oswald I.P.: Individual and combined effect of subclinical doses of deoxynivalenol and fumonisins in piglets. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011, **55**, 761–771.
 48. Pierron A., Allasane-Kpembé I., Oswald I.P.: Impact of mycotoxin in immune response and consequences for pig health. *Animal Nutr.* 2016, **2**, 63–68.
 49. Harrison L.R., Colvin B/M., Greene J.T., Newan L.E., Cole jr. J.R.: Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B1, a toxic metabolite of *Fusarium moniliforme*. *J. Vet. Diagn. Invest.* 1990, **2**, 217–221.
 50. Haschek W.M., Gumprecht L.A., Smith G., Tumbleson M.E., Constable P.D.: Fumonisin toxicosis in swine: an overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. *Environ. Health Perspect* 2001, **105**, 251–257.
 51. Diaz G., Boermans H.J.: Fumonisin toxicosis in domestic animals: a review. *Vet. Hum. Toxicol.* 1994, **36**, 548–555.
 52. Diaz D.E., Hopkins B.A., Leonard L.M., Hagler Jr. W.M., Whitlow L.W.: 2000. Effect of fumonisin on lactating dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2000, **83**, 1171–1182.
 53. Mathur S., Constable P.D., Eppley R.M., Waggoner A.L., Tumbleson M.E., Haschek W.M.: Fumonisin B1 is hepatotoxic and nephrotoxic in milk-fed calves. *Toxicol. Sci.* 2001, **60**, 385–396.
 54. Guerre P.: Fusariotoxins in avian species: Toxicokinetics, metabolism and persistence in tissues. *Toxins* 2015, **7**, 2289–2305.
 55. Tran S.T., Auvergne A Bernard G., Bailly J.D., Tardieu D., Babile R., Guerre P.: Chronic effects of fumonisin B1 on ducks. *Poultry Sci.* 2005, **84**, 22–28.
 56. Weibking T.S., Ledoux D.R., Bermudez A.J., Turk J.R., Rottinghaus G.E.: Effects on turkey poults of feeding *Fusarium moniliforme* M-1325 culture material grown under different environmental conditions. *Avian Dis.* 1995, **39**, 32–38.
 57. Broomhead J.N., Ledoux D.R., Bermudez A.J., Rottinghaus G.E.: Chronic effects of fumonisin B1 in broilers and turkeys fed dietary treatments to market age. *Poult. Sci.* 2002, **81**, 56–61.
 58. Ledoux D.R., Brown T.P., Weibking T.S., Rottinghaus G.E.: Fumonisin toxicity in broiler chicks. *J. Vet. Diagn. Invest.* 1992, **4**, 330–333.
 59. Sharby T.F., Templeton G.E., Beasley J.N., Stephenson E.L.: Toxicity resulting from feeding experimentally molded corn to broiler chicks. *Poult. Sci.* 1972, **52**, 1007–1014.
 60. Antonissen G., Croubels S., Pasmans F., Ducatelle R., Eeckhaut V., Devreese M., Verlinden M., Haesebrouck F., Eeckhaut M., De Saeger S., Antlinger B., Novak B., Martel A., van Immerseel F.: Fumonisin affects the intestinal microbial homeostasis in broiler chickens, predisposing to necrotic enteritis. *Vet. Res.* 2015, **46**, 98–112.
 61. Bogacka E.: Alergia na grzyby pleśniowe: diagnostyka i leczenie. *Pol. Merk. Lek.* 2008, **24**, 11–14.
 62. Grajewski J., Twarużek M.: Zdrowotne aspekty oddziaływania grzybów pleśniowych i mikotoksyn. *Alergia* 2004, **3**, 45–49.
 63. Wróbel B.: Zagrożenia zwierząt i ludzi toksynami grzybów pleśniowych zawartych w paszach i żywności. *Woda-Środowisko-Obszary Wiejskie.* 2014, **14**, 159–176.
 64. Knudsen P.B., Mogensen J.M., Lrsen T.O., Nielsen K.F.: Occurrence of fumonisin B(2) and B (4) in retail resin. *J. Agric. Food. Chem.* 2001, **26**, 772–776.
 65. Perrone G., Gallo A.: *Aspergillus* species and their associated mycotoxins. *Methods Mol. Biol.* 2017, **1542**, 33–49.
 66. Nair M.G.: Fumonisin and human health. *Ann. Trop. Pediatr.* 1998, **18**, 47–52.
 67. Kouzi S.A., Nicholas J.D., Wright I., Amie J., Dirks-Nayrol I., Uddin M.N.: Fumonisin: Effect on human and animal health and mechanisms of toxicity. *EC Pharmacol. Toxicol.* 2018, **64**, 187–208.
 68. Missmer S., Hendricks K., Suarez L., Larsen R., Rothman I.: Fumonisin and neural tube defects. *Epidemiology* 2000, **11**, 183–184.
 69. Marasas W.F., Riley R.T., Hendricks K.A., Stevens V.L., Sadler T.W., Gelineau-van-Waes J., Missmer S.A., Cabrera J., Torres O., Gelderblom W.C., Allegood J., Martinez C., Maddox J., Miller J.D., Starr L., Sullards M.C., Roman A.V., Voss K.A., Wang E., Merrill A.H. jr.: Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *J. Nutr.* 2004, **134**, 711–716.