

A fumonizin B₁ mikotoxin a táplálékláncban és egészségkárosító hatásai

Fumonisin B₁ mycotoxin in the food chain and its harmful health effects

Kovács Melinda^{1,2}, Horn Péter¹, Magyar Tibor³, Tornyos Gábor², Pósa Roland², Mézes Miklós^{4,1},
Cseh Sándor^{5,1}, Szabó András^{6,1}, Szabó-Fodor Judit¹

¹MTA-KE Mikotoxinok az Élelmiszerláncban Kutatócsoport, Kaposvár

²Kaposvári Egyetem, Agrár- és Környezettudományi Kar, Élettani és Állathigiéniai Tanszék, Kaposvár

³MTA ATK Állatorvos-tudományi Intézet, Budapest

⁴SZIE MKK Takarmányozástani Tanszék, Gödöllő

⁵Állatorvostudományi Egyetem, Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék és Klinika, Budapest

⁶Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézet, Kaposvár

Levelező szerző: Kovács Melinda, kovacs.melinda@ke.hu, Kaposvári Egyetem, 7400 Kaposvár, Guba S. u. 40.

ÖSSZEFOGLALÁS

A takarmány- és élelmiszer-előállítás, tárolás és feldolgozás szinte minden lépésénél számolni lehet a penészgombák toxikus másodlagos anyagcsere-termékeinek, a mikotoxinoknak a jelenlétével, ami jelentős gazdasági veszteségeket, állat- és humán-egészségügyi, valamint élelmiszer-biztonsági kockázatot okoz. A fumonizin B₁ (FB₁) mikotoxint Dél-Afrikában fedezték fel, izolálták, meghatározták kémiai szerkezetét, valamint szoros korrelációt mutattak ki az elmaradott régiókban a nyelősőrök előfordulási gyakorisága és a lakosság által nagy mennyiségben fogyasztott kukorica FB₁-tartalma között. Hazánkban a 90-es években indultak meg a fumonizin kutatások, az akkori felmérések szerint a penészes minták mintegy 70 százalékában fordult elő ez a mikotoxin. Ez indokolta a toxin hatásainak megismerését célzó intenzív, a kockázatbecslést megalapozó kutatómunka elindítását. Választott malacokkal végzett kísérlet sorozatban komputer-tomográfias és mágneses rezonancián alapuló képalkotó diagnosztikai eljárások alkalmazásával meghatároztuk a FB₁ dózistól és expozíciós időtől függő hatását, azt a koncentrációt (no observed adverse effect level, NOAEL), amely nem okoz sem morfológiai, sem funkcionális elváltozást a szervezetben. Kimutattuk a FB₁ méhen belüli magzat-károsító hatását sertésben és házinyúlban, továbbá azt, hogy a FB₁ nagyon kis mennyiségben ugyan, de kiválasztódik a kocatejjel. Magas dózisú FB₁ etetését követően meghatároztuk a toxinnak az egyes szervekben, szövetekben (máj, vese, agyvelő, izom- és zsírszövet) való akkumulálódását, majd átlag-fogyasztást számítva megállapítottuk, hogy ezek

fogyasztása nem jelent számottevő kockázatot az emberre. A FB₁ alacsony felszívódási mértéke és kismértékű akkumulációja indokolta sertésben a FB₁ metabolizmusának, majd a toxin és a metabolitok felszívódásának, az egyes szövetekben való akkumulációjának, majd a bélsárral és a vizelettel történő ürítésének meghatározását. Igazoltuk, hogy a toxin fogyasztása súlyosbíthatja a sertések légúti megbetegedését okozó bakteriális fertőzéseket (*Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma hyopneumoniae*). A FB₁ és más *Fusarium* toxinok (T-2, deoxinivalenol, zearalenon) együttes expozíciója bonyolult interakciókat eredményezhet, a hatás lehet szinergista, additív és antagonistá is. Humán szimulált emésztési modell adaptálásával megállapítottuk, hogy az évtizedek óta állatkísérletekben használt, mesterségesen előállított gombatenyészet a rejtett FB₁ arányának vonatkozásában nem tér el a természetben található fumonizinnal szennyezett mintáktól.

Kulcsszavak: mikotoxin, fumonizin B₁, multitoxikus hatások, „rejtett” fumonizin, sertés, nyúl

SUMMARY

Mycotoxins are toxic secondary metabolites of fungi, which may be introduced into the food chain and cause significant economic losses, animal, human health and food safety problems. Fumonisin B₁ (FB₁) mycotoxin was discovered in South Africa, where close correlation was found between the incidence of oesophageal cancer and the rate of FB₁ contamination in maize consumed in high amount by affected people. Fumonisin research has been started in

Hungary in the early 90s, according to the surveys about 70% of mouldy maize samples contained fumonisins at that time. This justified initiation of comprehensive research to provide scientifically based data for risk assessment.

Experiments were carried out with weaned piglets, in order to study the dose and time dependent effect of FB₁. Non invasive diagnostic tools (computer tomography, magnetic resonance imaging) were introduced to determine the no observed adverse effect level (NOAEL). Fetotoxic effect of FB₁ was established in pigs and rabbits and the toxin was detected in milk samples of the exposed sows. *In vivo* and *in vitro* experiments were carried out aiming the investigation of absorption, distribution, transformation, accumulation and elimination of the toxin. Our results reinforced the view according to which most of the mycotoxins do not pose a risk for humans by consumption of food of animal origin. On the other hand they drew the attention on the relative high rate of metabolism of FB₁.

Porcine respiratory complex is a major health problem in pig production. We examined the interaction of FB₁ and certain bacterial infection (*Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica* and *Pasteurella multocida*) of pigs by computed tomographic (CT) and histopathological examination of the lungs. FB₁ raised the risk of pneumonia and increased extent and severity of the pathological changes. FB₁ in combination with other *Fusarium* toxins (T-2 toxin, deoxynivalenol and zearalenone) even in low concentrations resulted in complex interactions in rabbits. By adapting an *in vitro* human digestion simulation model the occurrence of hidden („masked”) FB₁ was analysed, on two cereal substrates (corn and wheat), inoculated with *Fusarium verticillioides* (MRC 826), in order to determine the ratio of hidden FB₁ produced along laboratory scale for artificial mycotoxin production.

Key words: mycotoxin, fumonisin B₁, multitoxic effects, „masked” fumonisin, pig, rabbit

Bevezetés

A mikotoxinok penészgombák másodlagos anyagcsere termékei, természetes környezetszennyező anyagok. Az élelmiszertermelés teljes vertikumában megtalálhatóak, mennyiségüket számos biológiai, környezeti, technológiai és emberi tényező befolyásolja.

A fumonizinek felfedezése több mint húsz év multidiszciplináris kutatásának eredménye, amelynek előzményei a 19. századra vezetnek vissza. A *Fusarium verticillioides* által előidézett toxikózisokat elsőként az USA-ban észlelték, 1850-ben (‘moldy corn poisoning’). Sheldon azonosította a kórokozó ágenst 1904-ben, amit akkor *F. moniliforme*-nek neveztek el. 1970-ben izolálták a *F. verticillioides*-t olyan penészes kukoricából Dél-Afrikában, amely lovakban agylágyulást (equine leucoencephalomalatia, ELEM) idézett elő. Igazolták az MRC 826-os törzs rákkeltő hatását patkányban (Marasas, 2001). Az fumonizinek kutatásában áttörést jelentett az, amikor izolálták a fumonizineket *F. verticillioides* MRC 826 törzs kukoricán elszaporított tenyészetéből (Gelderblom és mtsai., 1988). A tisztított fumonizin B₁-el (FB₁) a gombatörzs kivonata által előidézett elváltozásokat reprodukálni tudták patkányban. Ugyanabban az évben meghatározták a toxin kémiai szerkezetét.

A fumonizinek természetes előfordulását először az USA-ban lovak agylágyulását okozó kukoricában írták le. A FB₁-et egy évvel később kimutatták Dél-Afrikában is, Transkei tartományból származó kukorica mintában (Sydenham és mtsai., 1990). 1990-ben korrelációt állapítottak meg a kukorica természetes FB₁ és FB₂ szennyezettsége, valamint a humán nyelöcsőrák (oesophageal cancer, OC) előfordulási gyakorisága között. Majd 1993-ban a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség lehetséges carcinogénnek deklarálta a FB₁-et (IARC, Class 2B).

A FB₁ a többi mikotoxintól eltérően fajonként nagyon eltérő kórképeket idéz elő. A ló és a sertés a két legérzékenyebb állatfaj. Lovakban agylágyulást, sertésekben tüdőödémát idéz elő, nyulakban, baromfiban máj, vesekárosító, patkányban máj, veseelfajulás és májrák kialakulását írták le (Harrison és mtsai., 1990; Kellerman és mtsai., 1990). Emberben összefüggésbe hozták a nyelöcsőrák (Rheeder és mtsai., 1992), majd később az idegcsőzáródási rendellenesség kialakulásával (Marasas és mtsai., 2004).

A toxin pontos hatásmechanizmusa a mai napig sem ismert minden részletében. A szfinganin szerkezeti analógja, specifikus gátlója a ceramid szintetáz enzimnek, így zavart okoz a komplex szfingolipidek képződésében (Wang és mtsai., 1992, 1999). Ezen kívül megváltoztatja a foszfolipidek és a többszörösen telítetlen zsírsavak metabolizmusát is (Gelderblom és mtsai., 1997). Mindezek által befolyásolja a sejtek növekedésének, differenciálódásá-

nak, a sejtek közötti kommunikáció, valamint a sejten belüli jelátadás folyamatait.

A „Mikotoxinok az élelmiszerláncban” kutatócsoport eredményei a fumonizin kutatásban

A Mikotoxinok az Élelmiszerláncban Kutatócsoport működése az érintett témakörben az 1960-as évekig nyúlik vissza, amikor a MTA céltámogatásával Kovács Ferenc akadémikus vezetésével az Állatorvostudományi Egyetemen megindult a táplálékláncba bekerülő toxikus anyagok (mikotoxinok, nehéz fémek, nitrit/nitrát, növényvédő szerek stb.) élettani veszélyeinek kísérletes munkán alapuló feltárása. Ez Magyarországon egyedülálló multidiszciplináris kutatásokat indított meg. A kutatócsoport 1990 után került a Pannon Agrártudományi Egyetem Állattenyésztési Karára (a Kaposvári Egyetem jogelőd intézményébe), ahol Kovács Ferenc akadémikus a haláláig kutatóprofesszorként segítette a doktoranduszok képzését és kutatási programjait. A csoport vezetését 1996-ban Horn Péter akadémikus, majd 2012-től Kovács Melinda az MTA levelező tagja vette át. Az elmúlt 15 évben több, nemzetközileg is prioritást élvező eredmény született a fumonizin kutatások területén, melyek közül néhányat az alábbiakban ismertetünk.

A FB₁ dózistól és expozíciós időtől függő hatásának kimutatása sertésben

Meghatároztuk a FB₁ ún. NOAEL értékét (No Observed Adverse Effect Level), azaz, azt a toxin-koncentrációt, amelynek nincsen sem morfológiai sem funkcionális károsító hatása.

Vizsgálatainkat megelőzően a FB₁ hatásait más kutatók nagy dózisban vizsgálták. Megállapították, hogy a fumonizin toxikózis sertésben tüdő, szív és keringési, valamint hepatikus tüneteket idéz elő. Megfigyelték még a nyelőcsőgyulladást, a gyomorfekélyt és a szív hipertrófiáját.

Kísérlet sorozatot indítottunk el a dózistól és az expozíciós időtől függő élettani, biokémiai és morfológiai elváltozások feltárására, a szakirodalomban addig fellelhetőhöz képest alacsonyabb toxin koncentrációkat alkalmazva. Komputer-tomográfiai (CT) és mágneses rezonancián alapuló (MRI) képalkotó diagnosztikai eljárásokat vontunk be a vizsgálatokba, a toxinok károsító hatásának korai felismerésére, a kórfejlődés élő állatokban való nyomon követésére, elemzésére.

Megállapítottuk, hogy a toxin már kis koncentrációban (5-20 ppm között) is előidézi tüdőödémát, hosszan tartó toxinfelvétel esetén irreverzibilis tüdőfibrózis alakul ki. Bár a kialakuló tüdőelváltozások a CT felvételeken láthatóak voltak és azokat a kórboncolás és a kórszöveti vizsgálatok szintén igazolták, az állatok nem mutattak klinikai tüneteket és termelési paramétereik sem változtak. A fumonizin toxikózis legérzékenyebb és specifikus biomarkereként számon tartott szfinganin/szfingozin arány (SA/SO) vizsgálatoknál 1 mg/takarmány kg volt az a legkisebb dózis, amely nem okozott szignifikáns emelkedést ebben a paraméterben. Így 1 mg/takarmány kg-ban határoztuk meg a NOAEL értéket, többek között ezen eredmények alapján került be a Magyar Takarmánykódexbe az 5 mg/takarmány kg koncentráció, mint a sertések takarmányában az ajánlott maximális határérték.

A FB₁ magzatkárosító hatásának kimutatása sertésben és nyúlban

Nem állt előzetes adat rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a FB₁ átjut-e a vemhes koca placéntáján, és van-e magzatkárosító hatása. A vemhes kocákkal végzett kísérletünket az indokolta, hogy a toxinnak a sertésstartásban mutatható ki legnagyobb kártétele. A házinyulat placenta szerkezete miatt, mint modellállatot vizsgáltuk, a humán kockázat becslésére.

Munkánkat megelőzően szíriai hörcsögben és patkányban kimutattak, míg nyulakban a korai vemhesség alatti kezelést követően nem találtak fumonizinnal tulajdonítható magzatkárosító hatást.

A vemhes kocákkal ellés előtt 10 nappal kezdtük el etetni a FB₁ tartalmú tápot. Az újszülött malacokat a megszületést követően, még a kolosztrum kiszopása előtt vizsgáltuk, és megállapítottuk, hogy már a méhen belüli életben kialakult bennük a tüdőödéma. Az újszülött nyulakban máj- és veseelfajulás volt jellemző. Mindkét fajban kimutatható volt a FB₁ toxikózis biomarkerének (SA/SO) változása, jelezve a toxin sejtszintű károsító hatását.

A kocatejvel – kismértékben ugyan – de kiválasztódott a FB₁, ennek elsőként történt meg leírása nemzetközi szakfolyóiratban.

A FB₁ megjelenése setés szervekben, ill. szövetekben

Vizsgálataink másik jelentős iránya a FB₁-nek az emberi fogyasztásra kerülő sertés szervekben való

megjelenésének kimutatása volt, élelmiszerbiztonsági kockázat becslése céljából.

Az állati eredetű élelmiszer alapanyagok mikotoxin-nal való szennyeződésének első lépése az állat által elfogyasztott toxinnak a felszívódása, majd a vérkeringésen keresztüli eljutása a perifériás szövetekbe. A FB₁ biológiai hozzáférhetőségét az akkor rendelkezésre álló szakirodalmi adatok alapján 4-6%-ra becsülték. Munkánkat megelőzően olyan vizsgálati eredmények álltak rendelkezésre, amelyek tejelő tehének, tojótyúk és hizómarha toxinexpozícióját követően nézték a toxinnak az állati termékben (tej, tojás, hús) való megjelenését. A mért koncentrációk elhanyagolhatóak voltak, vagy a toxin nem is volt jelen kimutatható mennyiségben.

Kísérletünkben magas dóziszú FB₁ expozíciót követően, a toxin akkumulációját vizsgálva megállapítottuk, hogy a fogyasztásra kerülő termékek közül a máj és a vese tartalmazott a legnagyobb mennyiségben FB₁-et, míg az izom és a zsírszövet toxintartalma elhanyagolható volt.

A sertésszervekben mért maximális FB₁ tartalom alapján modellszámítást végeztünk a humán expozíció becsléshez. A napi FB₁ felvétel még a legmagasabb toxinkoncentráció esetén is mindössze 13%-a volt a tolerálható határértéknek (TDI=2 µg/kg ts/nap; SCF, 2000). Így megállapítható volt, hogy a FB₁ szempontjából a sertés eredetű élelmiszer alapanyagok nem jelentenek kockázatot.

A FB₁ felszívódása, metabolizmusa, akkumulálódása és eliminációja

A FB₁ szervezetbeni útjának követését célzó kísérleteink eredményei és a szakirodalomban megjelenő adatok nagyon sok kérdést vetettek fel, ami a „fumonizin paradoxon” fogalmához vezetett: a FB₁ felszívódása kismértékű, gyorsan eliminálódik a szervezetből, tehát nem akkumulálódik, mégis súlyos kórképeket alakít ki, különösen sertésben és lóban, a két érzékeny háziállatban. Ez felvetette a toxin metabolizációjának és a keletkezett metabolitok toxicitásának, a szervezetbeni sorsának kérdését. A metabolitok vizsgálatát az is indokolta, hogy ezek nemcsak a szervezetben, hanem takarmány- vagy élelmiszertartósítási, feldolgozási eljárások során is keletkezhetnek. Ezek mennyiségét ugyanakkor nem mérjük és toxicitásukat sem ismerjük.

A felszívódás meghatározására bélfisztulával ellátott állatokat használtunk. A FB₁ analízise mellett az irodalomban leírt két fő metabolit meghatározására is

sor került (részlegesen hidrolizált FB₁ [PHFB₁], aminopentol [AP]).

Sertésben a szájon át szervezetbe juttatott intakt és az emésztőcsatornában metabolizálódott FB₁ együttes felszívódása az ileum végéig átlagosan 4% volt. A vékonybél-tartalomban az összes FB₁ kevesebb, mint 5%-a volt jelen hidrolizált formában. A FB₁-nek jelentős mennyisége alakult át, és jelent meg a szervekben hidrolizált formában. A toxin és metabolitjai még a toxinetés megszűntetését követő 10. napon is kimutathatóak voltak a szervekben, ezzel együtt az izomban megnőtt az AP aránya. A bélsár analízise alapján kiderült, hogy a FB₁ 60%-a hidrolizálódott a növendék sertések bélcsatornájában (döntően a vastagbélben). A fő metabolit a részlegesen hidrolizált forma volt, aminopentol kis mennyiségben lehetett csak kimutatni. A vastagbélben lezajló mikrobiális metabolizmust *in vitro* kísérletben modelleztük, a toxint sertés vakbél-tartalommal inkubálva. Ezek az eredmények megerősítették a sertéskísérletben kapottakat. Az intakt FB₁ mennyiségének csökkenésével párhuzamosan nő a PHFB₁ (mint fő metabolit) mennyisége, az AP ugyanakkor kis koncentrációban volt kimutatható.

A FB₁ és egyes légzőszervi patogén baktériumok kölcsönhatása

A nagy gazdasági veszteséget előidéző, összetett okú betegségek közül azt vizsgáltuk, hogy a FB₁ szerepelhet-e hajlamosító tényezőként a sertések légúti megbetegedését okozó fontosabb baktériumokkal kölcsönhatásban.

A kísérleteket a kolosztrum kiszopása után elválasztott és mesterségesen felnevelt malacokkal végeztük, amelyeket FB₁-el szennyezett takarmánnyal etettünk, és mesterségesen fertőzünk *Bordetella bronchiseptica*-val, *Pasteurella multocida*-val, illetve *Mycoplasma hyopneumoniae*-vel. A vizsgálatokban CT képalkotó eljárást alkalmazunk a kórfejlődés nyomonkövetésére.

Pasteurella multocida és *Bordetella bronchiseptica* együttes fertőzést követően megállapítottuk, hogy a FB₁ kezelés hatására megnőtt a fertőzött állatokban a tüdőelváltozások előfordulásának aránya, kiterjedésének nagysága, valamint súlyossága a toxinnal nem kezelt csoportokhoz képest. Fertőzött állatokban hurutos tüdőgyulladás alakult ki, elhalásos góccokkal, míg FB₁ hatására enyhe tüdőödéma fejlődött ki.

Mycoplasma hyopneumoniae-vel történő fertőzés során az állatok a 17. naptól kapták a FB₁ tartalmú

tápot és a 30. napon fertőztük őket. A fertőzést követő 14. napon mindkét fertőzött csoportban láthatóak voltak a tüdőelváltozások, ezt követően azonban a csak fertőzött állatokban gyógyulási folyamat indult meg, míg a toxint is fogyasztó állatokban a tüdőelváltozások további súlyosbodása volt kimutatható. A *Mycoplasma hyopneumoniae*-re jellemző elváltozás hurutos broncho-intersticiális tüdőgyulladás volt, míg a FB1 hatására itt is tüdőödéma alakult ki.

A FB₁ és más Fusarium toxinok kölcsönhatása

Adott természeti adottságok általában több penészgomba egyidejű elszaporodásának kedveznek, és egy-egy penészgomba több toxint is termelhet. Így a gyakorlatban a mikotoxinok nem önmagukban, hanem másokkal együtt fordulnak elő, multitoxikus hatást előidézve. Ezek, a toxinok közötti szinergista, antagonista, vagy additív hatások ma még kevésbé ismertek.

Kísérleteinkben *Fusarium* mikotoxinok viszonylag alacsony (határérték közeli) dózisokban való együttes hatásait vizsgáltuk nyulakban. Igazoltuk, hogy az interakció komplex, nehezen előrejelezhető, jellegét számos tényező befolyásolja: állatfaj, életkor, ivar, toxinkoncentráció, hatás időtartama, takarmányozás, stb., még ugyanazon kísérleten belül is változhat a vizsgált paramétertől függően. Az együttes hatás az esetek többségében jelentősebb, mint két toxin külön-külön kifejtett hatása (1. és 2. táblázat).

1. táblázat. 10 mg/kg FB₁ és 2 mg/kg T-2 toxin interakciója nyulakban

Paraméter	Interakció
Takarmányfeltétel, testsúly	antagonizmus
Klinikai kémiai paraméterek (TP, ALB, CREA)	antagonizmus
Lipid peroxidáció (GSH, GPx, MDA)	szinergizmus / additív
Máj, vese kórszövetten	szinergizmus / additív
Na/K ATP-áz aktivitás (RBC)	antagonizmus
Genotoxicitás	antagonizmus

2. táblázat. 5 mg/kg FB₁, 1 mg/kg DON és 0.25 mg/kg zearalenon interakciója baknyulakban

Paraméter	Interakció
Lipid peroxidáció (MDA, GPx, CD, CT)	antagonizmus
Tesztoszteron termelés	szinergizmus
Spermatogenezis	additív
Spermium morfológia	kiseb mint additív
Lép súlya	antagonizmus
Genotoxicitás	antagonizmus

A „rejtett” fumonizin B1

A FB1 különböző kémiai formákban fordulhat elő a természetben: szabad, intakt (FB₁), matrixhoz kötött (kovalens vagy nem kovalens kötésben keményítővel, fehérjével), kémiailag (Maillard típusú reakció redukáló cukrokkal, hidrolizált) vagy biológiailag módosított (hidrolizált, zsírsav észter) formában (Rychlik és mtsai., 2014).

Az *in vitro* módszert adaptáltunk, amelyben humán emésztési körülményeket szimulálva vizsgálható az ilealis chymusban mérhető, tehát „hozzáférhető” mikotoxinok mennyisége. A modellben vizsgálható az a mikotoxin mennyiség, amely rutin analitikai eljárásokkal nem mutatható ki, az emésztőkészülékben azonban felszabadul, felszívódik, így esetenként lényegesen magasabb expozíciót eredményez, mint ahogy az, az analitikai eredmény alapján előre jelezhető.

Meghatároztuk az állatkísérletekben rendszeresen használt, mesterséges fertőzéssel kukorica és búza matrixon előállított *F. verticillioides* gombatenyészet biológiailag hozzáférhető FB₁ koncentrációját szimulált humán emésztést követően; továbbá az így kapott eredményeinket összevetettük az extrahálással kinyert és LC-MS/MS-el meghatározott FB₁ mennyiségével. Kukorica esetében a rejtett FB₁ aránya 38,6% volt, míg búzánál ez az arány 28,3%, az összes FB₁ százalékos arányában kifejezve. Adatainkat nemzetközi adatokkal összevetve megállapítható volt, hogy az évtizedek óta állatkísérletekben használt, mesterségesen előállított gombatenyészet a rejtett FB₁ arányának vonatkozásában nem tér el a természetben található fumonizinnal szennyezett mintáktól.

Irodalom

1. GELDERBLOM W.C.A. - JASKIEWICZ K., et al. Fumonisin-novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. Appl. Environ. Microb., 1988. 54. 1806-1811.
2. GELDERBLOM W.C.A. - SMUTS C.M., et al. Effect of fumonisin B₁ on the levels and fatty acid composition of selected lipids in rat liver *in vivo*. Food Chem. Toxicol., 1997. 35. 647-656.
3. HARRISON L.R. - COLVIN B.M., Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B₁, a toxic metabolite of *Fusarium moniliforme*. J. Vet. Diagn. Invest., 1990. 2. 217-221.
4. KELLERMAN T.S. - MARASAS W.F.O., et al. Leukoencephalomalacia in two horses induced by oral dosing of fumonisin B₁. Onderstepoort J. Vet. Res., 1990. 57. 269–275.
5. MARASAS W.F.O. Discovery and occurrence of the fumonisins: A historical perspective. Environ. Health Persp., 2001. 109. Suppl. 2, 239-243.
6. MARASAS W.F.O. - RILEY R.T., et al. 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.
7. RHEEDER J.P. - MARASAS W.F.O., et al. *Fusarium moniliforme* and fumonisins in corn in relation to human esophageal cancer in Transkei. Phytopathol., 1992. 82. 353–357.
8. RYCHLIK M. - HUMPF H.U., et al. Proposal of a comprehensive definition of modified and other forms of mycotoxins including „masked” mycotoxins. Mycotoxin Res., 2014. 30. 197-205.
9. SYDENHAM E.W. - GELDERBLOM W.C.A. et al. Evidence for the natural occurrence of fumonisin B₁, a mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme*, in corn. J. Agric. Food Chem., 1990. 38. 285–290.
10. WANG E. - ROSS P.F., et al. Increases in serum sphingosine and sphinganine and decreases in complex sphingolipids in ponies given feed containing fumonisins, mycotoxins produced by *Fusarium moniliforme*. J. Nutr., 1992. 122. 1706 –1716.
11. WANG E. - RILEY R.T., et al. Fumonisin B₁ consumption by rats causes reversible, dose-dependent increases in urinary sphinganine and sphingosine. J. Nutr., 1999. 129. 214 – 220.