

Gljive i mikotoksini – kontaminanti hrane

Sunčica D. Kocić-Tanackov, Gordana R. Dimić

Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet, Novi Sad, Srbija

Izvod

Rast gljiva na/u hrani prouzrokuje fizičke i hemijske promene, koje negativno utiču na senzorni i nutritivni kvalitet. Vrste iz rodova *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Eurotium* i *Emericella* su najčešće utvrđene na/u hrani. Neke od njih predstavljaju potencijalnu opasnost za ljude i životinje jer biosintetišu i izlučuju toksične sekundarne metabolite – mikotoksine (aflatoksine, ohratoksina A, sterigmatocistin, zearalenon, fumonizin, deoksinivalenol, i dr.). Toksični efekti mikotoksina ispoljavaju se u vidu različitih sindroma kod ljudi i životinja, poznati kao mikotoksikoze, a manifestuju se kao citotoksičnost, hepatotoksičnost, neurotoksičnost, teratogenost, mutagenost i kancerogenost prema ciljnom tkivu, organu ili sistemu organa. Ovaj rad daje pregled najznačajnijih mikotoksina, njihove biološke efekte, pod kojim uslovima se sintetišu, rasprostranjenost u hrani, dozvoljeni tolerantni unos, kao i mogućnost njihove razgradnje.

Ključne reči: gljive, mikotoksini, hrana.

Dostupno na Internetu sa adrese časopisa: <http://www.ache.org.rs/HI/>

PREGLEDNI RAD

UDK 579.67:543:616

Hem. Ind. 67 (4) 639–653 (2013)

doi: 10.2298/HEMIND120927108K

GLJIVE U HRANI

Najčešće izolovane vrste gljiva iz hrane pripadaju rodovima *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Eurotium* i *Emericella* (Tabela 1) [1–3].

Vrste rodova *Aspergillus*, *Penicillium* i *Eurotium* su „skladišne“ gljive koje se razvijaju pri aktivnosti vode (a_w vrednosti) 0,85 i nižim, tako da se mogu izolovati iz začina [2–11], sušenog voća, povrća [12–15], semena tikve golice, suncokreta [16] i sličnih proizvoda. Vrste iz rodova *Fusarium* i *Alternaria* su „poljske“ gljive i za njihov razvoj je potreban veći sadržaj vlage u supstratu i niže temperature. Ove vrste se najčešće mogu naći u/na zrnima žita i proizvodima od žita [15–24]. Takođe, navode se kao česti uzročnici oboljenja voća i povrća još u polju, pored vrsta iz rodova *Sclerotinia*, *Botrytis*, *Monillia*, *Rhizopus*, *Mucor* i *Penicillium* [25]. Gljive su česti kontaminanti i proizvoda od mesa i mleka tokom skladištenja. Vrste iz rodova *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Geotrichum*, *Mucor*, *Sporotrichum*, *Trichoderma* su najčešće izolovane iz ovih grupa namirnica [1–3,22,26].

Tokom rasta filamentozne gljive mogu proizvoditi veliki broj enzima (lipaza, proteaza, karbohidrogenaza). U hrani ovi enzimi mogu nastaviti svoje aktivnosti nezavisno od uništenja ili uklanjanja micelije gljiva. Enzimske aktivnosti mogu uticati na promene ukusa i mirisa hrane, kao što su miris na buđ kod vina i suvog voća ili neipična aroma („rioy“) kafe [1,27,28]. Navedene pro-

mene mogu prouzrokovati *Penicillium brevicompactum*, *P. crustosum* i *Aspergillus flavus* transformacijom 2,4,6-trihlorofenola u trihloroanisol (TCA). Neki od ovih mirisa mogu nastati već pri malim količinama TCA (8 ng/L u kafi) ili trans-1,3-pentadiona nastalog transformacijom sorbinske kiseline usled aktivnosti *Penicillium* spp., *Trichoderma* spp. i *Paecilomyces variotii* [1,29,30]. Rezultat enzimske aktivnosti gljiva može biti potpuna dezintegracija strukture hrane, npr. kod pasterezovanih plodova jagode usled rasta *Byssoschlamys fulva* i *B. nivea* koje su otporne na toplotu. Vrste iz rodova *Penicillium*, *Aspergillus* i *Fusarium* mogu proizvoditi isparljiva jedinjenja, kao što su dimetil-disulfid, geosmin i 2-metilisoborneol, koja u veoma malim količinama negativno utiču na kvalitet hrane i pića [31,32].

U poslednjih 50 godina gljive u hrani su privukle posebnu pažnju zbog sposobnosti da proizvode mikotoksine. Prisustvo toksigenih gljiva i mikotoksina u namirnicama biljnog i životinjskog porekla, kao i u hrani za životinje, dokumentovano je od strane mnogih autora kod nas u i svetu [4,5,7,10,14,15,19,21,33–46].

MIKOTOKSINI U HRANI

Mikotoksini, kao sekundarni produkti metabolizma nekih vrsta filamentoznih gljiva, sintetišu se od velikog broja biohemijski jednostavnih međuprodukata primarnog metabolizma (acetata, malonata, mavalonata i nekih aminokiselina – fenilalanina, serina, triptofana, alanina) usled aktivnosti različitih enzima. Glavne biosintetske reakcije uključuju kondenzaciju, oksido-redukciju, alkiliranje i halogeniranje, u kojima nastaje veliki broj različitih jedinjenja.

Glavni biohemijski putevi uključeni u nastajanje mikotoksina su poliketidni (aflatoksini, sterigmatocistin, ohratoksini, zearalenoni, citrinin, patulin), terpenski

Prepiska: S. Kocić-Tanackov, Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet, Bulevar cara Lazara 1, 21000 Novi Sad, Srbija.

E-pošta: suncicat@uns.ac.rs

Rad primljen: 27. septembar, 2012

Rad prihvaćen: 6. novembar, 2012

Tabela 1. Najčešće vrste gljiva izolovane iz hrane (modifikovano prema Filtenborg i sar. [1])
Table 1. The most common species of fungi isolated from foods (modified by Filtenborg et al. [1])

Vrsta hrane	Vrste gljiva
Citrusno voće	<i>Alternaria citri</i> , <i>A. tangelonis</i> , <i>A. turkisafrica</i> , <i>A. colombiana</i> , <i>A. perangusta</i> , <i>A. interrupta</i> , <i>A. dumosa</i> , <i>Penicillium digitatum</i> , <i>P. italicum</i> , <i>P. ulaiense</i>
Kaša od jabuke i koštičavo voće	<i>Penicillium expansum</i> , <i>P. crustosum</i> , <i>P. solitum</i> , <i>Alternaria gaisen</i> , <i>A. mali</i> , <i>A. tenuissima</i> group, <i>A. arborescens</i> group, <i>A. infectoria</i> group, <i>Cladosporium</i> spp.
Beli i crni luk	<i>Penicillium allii</i> , <i>P. albocoremium</i> , <i>P. glabrum</i> , <i>Petromyces alliaceus</i> , <i>Botrytis aclada</i>
Krtola krompira	<i>Fusarium sambucinum</i> , <i>F. coeruleum</i>
Paradajz	<i>Alternaria arborescens</i> , <i>Stemphylium</i> spp., <i>Penicillium olsonii</i>
Pšenica i raž u polju	<i>Fusarium culmorum</i> , <i>F. graminearum</i> , <i>F. avenaceum</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>F. poae</i> , <i>F. tricinctum</i> , <i>Alternaria triticimaculans</i> , <i>A. infectoria</i> , <i>A. oregonensis</i> , <i>A. triticina</i> , <i>A. triticicola</i> , <i>A. tenuissima</i> group, <i>Cladosporium herbarum</i> , <i>Epicoccum nigrum</i> , <i>Stemphylium</i> spp., <i>Ulocladium</i> spp., <i>Drechslera</i> spp., <i>Botrytis</i> spp., <i>Penicillium</i> spp., <i>Claviceps purpurea</i>
Pšenica i raž u skladištu	<i>Penicillium aurantiocandidum</i> , <i>P. cyclopium</i> , <i>P. frei</i> , <i>P. hordei</i> , <i>P. melanoconidium</i> , <i>P. polonicum</i> , <i>P. verrucosum</i> , <i>P. aurantiogriseum</i> , <i>P. viridicatum</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. candidus</i> , <i>Eurotium</i> spp., <i>Alternaria infectoria</i> group
Žita u skladištu	<i>Paecilomyces variotii</i> , <i>Scopulariopsis candida</i> , <i>Penicillium roqueforti</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Byssoschlamys fulva</i> , <i>B. nivea</i> , <i>Fusarium</i> spp., <i>Alternaria</i> spp., <i>Cladosporium</i> spp.
Začini	<i>A. flavus</i> , <i>A. tamarii</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. ochraceus</i> , <i>A. candidus</i> , <i>A. versicolor</i> , <i>Eurotium</i> spp., <i>Wallemia sebi</i> , <i>P. islandicum</i> , <i>P. neopurpurogenum</i> , <i>P. citrinum</i> , <i>P. aurantiogriseum</i>
Orašasto voće	<i>P. commune</i> , <i>P. crustosum</i> , <i>P. discolor</i> , <i>P. solitum</i> , <i>P. funiculosum</i> , <i>P. oxalicum</i> , <i>P. citrinum</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. wentii</i> , <i>A. versicolor</i> , <i>Eurotium</i> spp., <i>Alternaria infectoria</i> group
Raženi hleb	<i>Penicillium roqueforti</i> , <i>P. paneum</i> , <i>P. carneum</i> , <i>P. corylophilum</i> , <i>Eurotium repens</i> , <i>E. rubrum</i> , <i>Paecilomyces variotii</i> , <i>Monascus ruber</i>
Sir	<i>Penicillium commune</i> , <i>P. nalgiovense</i> , <i>P. atramentosum</i> , <i>P. nordicum</i> , <i>Aspergillus versicolor</i> , <i>Scopulariopsis fusca</i> , <i>S. candida</i> , <i>S. brevicaulis</i>
Masti, margarin i slični proizvodi	<i>P. echinulatum</i> , <i>P. commune</i> , <i>P. solitum</i> , <i>P. spinulosum</i> , <i>Cladosporium herbarum</i>
Fermentisane kobasice	<i>Penicillium nalgiovense</i> , <i>P. olsonii</i> , <i>P. chrysogenum</i> , <i>P. nordicum</i> , <i>P. solitum</i> , <i>P. oxalicum</i> , <i>P. commune</i> , <i>P. expansum</i> , <i>P. miczynskii</i> , <i>P. brasilianum</i> , <i>P. aurantiogriseum</i>
Pasterizovana hrana	<i>Byssoschlamys fulva</i> , <i>B. nivea</i> , <i>Hamigera reticulata</i> , <i>Neosartorya fischeri</i> , <i>N. glabra</i> , <i>N. spinosa</i> , <i>Eupenicillium lapidosum</i> , <i>Talaromyces macrosporus</i> , <i>T. bacillisporus</i> , <i>Paecilomyces variotii</i>
Hrana sa niskim sadržajem a_w	<i>Eurotium chevalieri</i> , <i>E. herbariorum</i> , <i>E. amstelodami</i> , <i>Wallemia sebi</i> , <i>Aspergillus penicillioides</i> , <i>A. restrictus</i> , <i>Eremascus albus</i> , <i>E. fertilis</i> , <i>Xeromyces bisporus</i> , <i>Scopulariopsis halophilica</i> , <i>Chrysosporium inops</i> (sensu Pitt), <i>C. farinicola</i> , <i>C. fastidium</i> , <i>C. xerophilum</i> , <i>Polypaecilum pisce</i>

(trihoteceni), aminokiselinski (gliotoksini, ergotamin, sporidezmin, malformin C, ciklohlortin, ksantocilin, ksantoascin) i put trikarbonskih kiselina (rubratoksini) [47–50]. Neki mikotoksini (npr. ciklopiazonična kiselina, alfatrem, rokfortin) nastaju iz dva ili više prekursora poreklom iz različitih puteva biosinteze. Postoji nekoliko hipoteza o fiziološkoj funkciji sekundarnih metabolita kod gljiva koje ih proizvode. Najverovatnija je da ovi metaboliti poseduju zaštitnu i regulatornu ulogu. Pretpostavlja se da sekundarni metabolizam predstavlja neku vrstu „sigurnosnog ventila“ kojim se međuprodukti, nastali primarnim metabolizmom, uklanjaju iz ćelije u momentu kada se prekida faza optimalnog rasta gljiva [50].

Vrste iz rodova *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* i *Alternaria*, kao i teleomorfi klase *Ascomycetes* (*Petromyces alliaceus*, *Emericella nidulans*, i dr.) najčešće se navode kao potencijalni proizvođači mikotoksina [51].

Biogenetski i strukturno, mikotoksini pripadaju različitim vrstama prirodnih jedinjenja. Njihova biološka aktivnost na ljude i životinje obuhvata akutnu i hroničnu toksičnost (citoksičnost, hepatotoksičnost, neurotoksičnost, teratogenost, mutagenost i kancerogenost), poznata kao mikotoksikoza. Prema stepenu toksičnosti mikotoksini se dele na tri grupe. Prvu grupu čine izrazito toksični kao što su ciklohlortin i rubratoksin B, sa letalnim efektom u količinama manjim od 1 mg/kg TM. Drugu grupu čine vrlo toksični mikotoksini (aflatoksin B₁, trihoteceni i citreoviridin) koji su letalni pri koncentracijama od 1 do 10 mg/kg TM. Treću grupu čine svi ostali toksični metaboliti sa letalnim efektom pri koncentracijama većim od 10 mg/kg TM [48,49].

Na ćelijskom nivou neki mikotoksini reaguju sa nukleinskim kiselinama i inhibiraju biosintezu makromolekula DNK i RNK ili proteina. Drugi deluju na strukture i funkcije bioloških membrana ili na nivou energetskog metabolizma [24,52–54]. Stepenu osetljivosti organizma

zavisi od pola, starosti, ishrane, stanja organizma, količine i vrste, kao i dužine perioda njihovog unošenja.

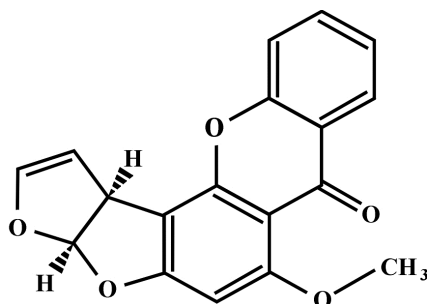
U istoriji se nailazi, ne retko, na podatke o masovnim trovanjima ljudi i životinja koja se povezuju sa konzumiranjem hrane kontaminirane gljivama i mikotoksinima. Jedna od prvih poznatih mikotoksikoza je ergotizam, prouzrokovana ergot alkaloidima koje biosintetišu vrste roda *Claviceps*. Ergotizam je bio odgovoran za smrt hiljada ljudi srednjovekovne Evrope [48,54]. U 20. veku opisana je pojava nekoliko mikotoksikoza životinja i ljudi: bolest konja i svinja u SAD, povezana sa uzimanjem raži koja je bila kontaminirana sa *Fusarium graminearum*; stahibotrikoza konja u bivšem SSSR-u i ovaca u Slovačkoj i Mađarskoj; facijalni ekcem ovaca na Novom Zelandu; tumori jetre indukovani „žutim pirinčanim toksinom“ u Japanu nakon II svetskog rata; alimentarna toksična aleukija (ATA) u Sibiru 1913. godine; balkanska endemska nefropatija, i dr. Međutim, mikotoksinima i mikotoksikozama se nije pridavala velika pažnja sve do 1960. godine, kada je „X“-bolest ćurana, pačića i fazana prouzrokovala velike ekonomske štete u Engleskoj i dovela do otkrića uzročnika – aflatoksina. Ovaj mikotoksin je dobio ime po vrsti koja ga je sintetisala, *Aspergillus flavus*, izolovanoj iz kikirikijevog brašna kojim su hranjene živine [51,52,54].

Danas je poznato više od 400 vrsta mikotoksina, ali njihov broj se stalno povećava. Međutim, svega nekoliko mikotoksina je veoma dobro opisano u toksikologiji. Aflatoksini su najviše istraživani.

S obzirom na značaj, u ovom radu posebna pažnja biće posvećena aflatoksinima, sterigmatocistinu, ohratoksinima, fuzariotoksinima, *Alternaria* toksinima i patulinu.

Aflatoksini

Aflatoksini su veoma toksični kumarinski derivati koje uglavnom biosintetišu *A. flavus* i *A. parasiticus*. Najvažniji mikotoksini iz ove grupe su aflatoksini B₁ (AB₁) (Slika 1), B₂ (AB₂), G₁ (AG₁), G₂ (AG₂), M₁ (AM₁) i M₂ (AM₂). Aflatoksini B₂ i G₂ su dihidroderivati aflatoksina B₁ i G₁. Aflatoksini M₁ i M₂ su dihidroderivati aflatoksina B₁ i B₂ i izlučuju se mlekom, urinom i fecesom [51,55].



Slika 1. Strukturna formula aflatoksina B₁.
Fig. 1. The structural formula of aflatoxin B₁.

Ove mikotoksine gljive biosintetišu u/na velikom broju supstrata, kao što su semena uljarica, žita i njihovi proizvodi, koštičavo voće, suptropsko voće, začini [56]. Najčešće se nalaze u proizvodima koji nisu dovoljno osušeni posle žetve ili tokom skladištenja pri relativno visokim temperaturama. Iz ove grupe mikotoksina AB₁ je najjači kancerogen, slede AG₁, AM₁ i AB₂. Kod sisara aflatoksini prouzrokuju akutne aflatoksikoze, koje se manifestuju pre svega oštećenjem jetre, mada mogu biti oštećeni i bubrezi, pluća i slezina. AB₁ opisan je kao najsnažniji potencijalni hepatokancerogen [57]. Da bi izazvali reakciju u živom organizmu moraju se biotransformisati u visokoreaktivne metabolite. Tako, specifične monooksigenaze u mitohondrijama prevode AB₁ u AB₁-2,3-epoksid koji reaguje sa nukleofilnim mestima u makromolekulama i na taj način inhibira replikaciju DNK i RNK i sintezu proteina [48,49]. Takođe su dokazana i delovanja ovog mikotoksina na citoplazmatičnu membranu i na put oksidativne fosforilacije [54].

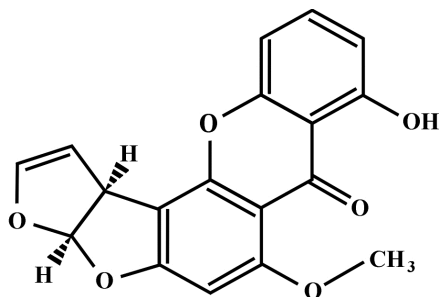
Letalna doza (LD₅₀) za životinje varira od 0,3 do 10 mg/kg telesne mase (TM) [48]. U Indiji je kod 647 pacijenata iz 150 gradova, koji su konzumirali plesnivi kukuruz, utvrđen AB₁ u koncentracijama od 0,25 do 5,6 mg/kg [52].

Za biosintezu aflatoksina optimalna temperatura je 30 °C i relativna vlažnost između 88 i 95% [58,59]. Pokazuju veliku stabilnost na uticaj visokih temperatura (razgrađuju se na temperaturi višoj od 250 °C), na promene koncentracije vodonikovih jona, na UV i gama zračenje. Zagrevanjem na 100 °C u kiseloj sredini oko 90% AB₁ prelazi u AB₂, dok se na 160 °C razgrađuje samo 20% AB₁. Mogu se razgraditi pod dejstvom hromsumporne kiseline, natrijumhipohlorita, koncentrovanog natrijumhidroksida, dužim izlaganjem svetlosti, pri temperaturama od 268 do 269 °C, kao i pod uticajem bakterija mlečne kiseline (*Lactobacillus rhamnosus*, *L. delbrueckii*, *L. plantarum*, *L. lactis* i *L. casei*), bifidobakterija (*Bifidobacterium bifidum* i *B. longum*), *Flavobacterium aurantiacum* i *Saccharomyces cerevisiae* [48,49,54].

Kuiper-Gudman [60] je ustanovio tolerantni dnevni unos od 0,15 ng/kg TM za AB₁ i 0,20 ng/kg TM za AM₁.

Sterigmatocistin

Sterigmatocistin (STC) je sekundarni metabolit nekih vrsta iz rodova *Aspergillus* (*A. versicolor*, *A. ustus*, *A. rugulosus*, *A. bipolaris*, *A. aurantio-brunens*, *A. quadrilineatus*), *Eurotium* (*E. herbariorum*), *Emericella* (*E. nidulans*), *Drechslera*, *Bipolaris* i *Penicillium* [45,61]. Kao najvažniji proizvođač ovog toksičnog metabolita navodi se *A. versicolor* [45]. U hemijskoj strukturi ima difuro-metoksinbenzenski prsten (Slika 2), kao i AB₁, te se smatra da bi ova dva mikotoksina mogla imati zajednički itermedijer (norsolorinična kiselina) u njihovoj biosintezi [62,63].



Slika 2. Strukturna formula sterigmatocistina.
Fig. 2. The structural formula of sterigmatocystin.

Iako je STC oko 100 puta slabiji kancerogen od AB₁, njegova široka rasprostranjenost i znatno veće količine u namirnicama [56] i stočnoj hrani, navode na zaključak da bi on mogao biti štetniji od AB₁ [64]. U prilog ovoj tvrdnji govori i činjenica da je iz 100 g suvog *A. versicolor* izolovano čak 1,3 g STC. Istraživanja ukazuju da se u određenim uslovima STC može transformisati u AB₁. Internacionalna agencija za istraživanje kancera (International Agency for Research on Cancer, IARC) svrstala je STC u 2B grupu kancerogena, na osnovu komparacije njegove akutne toksičnosti, kancerogenosti i metabolizma sa AB₁ i drugim hepatotoksičnim mikotoksinima [65–67].

Dovodi do oštećenje jetre i renalne nekroze kod pacova. Smatra se da je uključen u etiologiji hronične bolesti jetre kod ljudi u Africi [52,68]. Zabeleženi su i slučajevi miokardijalne nekroze srca i pulmonalnih tumora kod eksperimentalnih životinja [69].

Opisana je toksičnost i derivata STC. Istraživanja ukazuju da je dimetilsterigmatocistin kancerogen, a da dihidrosterigmatocistin inhibira mitozu i spajanje markiranih timidina i uridina, što upućuje na inhibiciju sinteze DNK i RNK. Suprotno tome, dihidro-*O*-metilsterigmatocistin ispoljava slab inhibitorni uticaj na mitozu i sintezu DNK i RNK [54,70]. Lipidna peroksidacija se javlja kao sekundarni mehanizam toksičnosti STC [71].

Optimalni uslovi za biosintezu STC od strane *A. versicolor* i *Bipolaris sorokiniana* su temperatura između 23 i 29,1 °C, *a_w* 0,76 i sadržaj vlage 5% [45].

STC je detektovan u žitima, hlebu, siru, začinima, kafi, pasulju, soji, pistačima, koštičavom voću, pivu, povrću, stočnoj hrani i silaži [45,46,56,72].

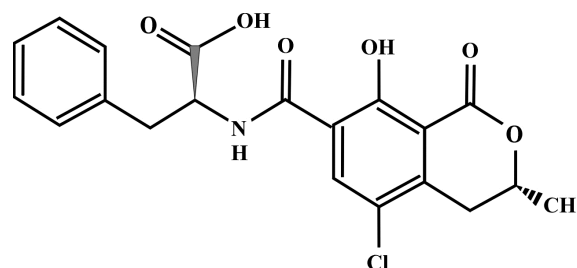
Stabilan je 60 min na temperaturi od 115 °C. Nakon pečenja hleba, pripremljenog od pšenice kontaminirane sa 83 µg/kg STC, sadržaj ovog mikotoksina je bio 48 µg/kg, što je ekvivalentno 78 µg/kg u pšenici [45].

Republika Češka i Slovačka jedine propisuju zakon o maksimalno dozvoljenim koncentracijama STC u hrani [45]. Maksimalno dozvoljena koncentracija ovog mikotoksina je 5 µg/kg za pirinač, žita, brašno, krompir, povrće, meso i mlečne proizvode, a 20 µg/kg za ostale proizvode.

Ohratoksini

Glavni proizvođači ohratoksina su vrste *A. ochraceus* (*A. ochraceus*, *A. melleus*, *A. ostianus*, *A. sulphurues*) i *Penicillium verrucosum*. Međutim, mnogi autori navode da ove metabolite mogu biosintetisati i crne gljive roda *Aspergillus* (*A. niger* i *A. carbonarius*) [73–76], kao i *A. albertensis*, *A. auricomus* i *A. wentii* [75]. Vrste *P. nordicum*, *P. viridicatum* [77] i *P. aurantio-griseum* [78] se takođe, navode kao potencijalni proizvođači ohratoksina.

Prema hemijskoj strukturi su dihidroizokumarini, povezani sa L- α -fenilalaninom (Slika 3) [55]. Ohratoksine čine ohratoksin A (OA), ohratoksin B (OB), ohratoksin C (OC), 4-hidroohratoksin A i ohratoksin α . Osim ovih metabolita, u ovu grupu su uključene još dve grupe dihidroizokumarina. Jedna obuhvata mikotoksine grupe viomeleina (viriditoksin, ksantomegnin, ksantoviridikatin A i G), dok predstavnici druge grupe (kladosporin, melein i njegovi derivati, monocerin i 7-*o*-dimetilmonocerin) nemaju potvrđena svojstva mikotoksina, ali ispoljavaju druge biološke efekte [48].



Slika 3. Strukturna formula ohratoksina A.
Fig. 3. The structural formula of ochratoxin A.

Iz ove grupe najrasprostranjeniji i najtoksičniji je OA. Smatra se da je potencijalni nefrotoksin i da je uključen u etiologiju balkanske endemske nefropatije, teške hronične bolesti bubrega zabeležene kod ljudi u ruralnim sredinama u nekim područjima Bosne i Hercegovine, Hrvatske, Srbije, Bugarske i Rumunije [52]. Isto tako, smatra se mogućim uzročnikom tumora urinarnog trakta kod ljudi i životinja.

Embriotoksičnost i teratogenost ovog mikotoksina je utvrđena kod velikog broja eksperimentalnih životinja. Opisani su i imunosupresivni efekti [57]. OA inhibira sintezu proteina kod prokariota i eukariota, utiče na glukoneogenezu, transportni lanac u mitohondrijama i respiraciju [79]. Od mikotoksina grupe viomeleina, ksantomegnin pokazuje efekat na mitohondrijsku fosforilaciju – povećava prelazak elektrona od NADH dehidrogenaze do citohroma C u mitohondrijskom transportnom lancu [80].

U 50% uzoraka humane krvi u zemljama zapadne Evrope OA je utvrđen u koncentracijama od 1 do 2 µg/kg. Detektovan je i u majčinom mleku u niskim koncentracijama [52].

Dokazano je da fenilalanin može neutralisati njegove toksične efekte u kulturi ćelija hepatoma i kod miševa. Ovaj efekat može biti povezan s konkurencijom u sintezi proteina između ovog mikotoksina i fenilalanina [48].

Produkcija OA zavisi od uslova okruženja. Tako, *A. ochraceus* sintetisuje ovaj mikotoksin pri temperaturama od 12 do 37 °C i a_w 0,80 [81], dok psihrofilne *Penicillium* spp. (npr. *P. verrucosum*) mogu proizvoditi OA pri temperaturama od 4 do 31 °C [51].

Detektovan je u kukuružu, ječmu, pasulju, kikirikiju, voću, povrću, vinu i pivu [56]. Glavni put unosa kod ljudi je preko kontaminiranih žita, lešnika, pirinča, kafe, vina, piva, maslina, ali i preko proizvoda od mesa. S obzirom da se svinjska krv i plazma, kao i različite vrste začina koriste u pripremi kobasica, i ovi proizvodi mogu sadržavati OA [51].

FAO/WHO (*Food and Agriculture Organization/World Health Organization*) ekspertski komitet za dodatke u hrani su ustanovili nedeljni toleranti nivo unosa OA od 100 ng/kg TM. Radna grupa nordijskih zemalja i Naučnog komiteta za hranu propisali su znatno manji dnevni unos ovog mikotoksina od 5 ng/kg TM [51].

Fuzariotoksini

Fuzariotoksini su sekundarni metaboliti vrsta roda *Fusarium*. Poznato je da 35 od 61 vrsta ovog roda biosintetišu 137 mikotoksina, od kojih 79 pripada grupi trihotecena [24, 82]. Marasas [83] izdvaja tri najznačajnije toksigene vrste roda *Fusarium*: *F. sporotrichioides* (T-2 toksin, deoksinivalenon), *F. graminearum* (zearalenon i deoksinivalenon) i *F. verticillioides* (sin. *F. moniliforme*) (fumonizini).

Na osnovu biogenetskog porekla Desjardins i Proctor [84] su fuzariotoksine klasifikovali u nekoliko grupa:

- poliketide (fumonizini, fuzarinska kiselina, fuzarini, moniliformin, naftazarini, sambutoksin i zearalenoni),
- terpenoide (fuzaproliferin, trihoteceni),
- derivati aminokiselina (enijatini, bovorecin) i
- derivati šikimske kiseline (fuzarohromanon).

Najučestaliji i najtoksičniji fuzariotoksini su iz grupe fumonizina, trihotecena i zearalenona.

Fumonizini

Glavni proizvođači fumonizina su *F. verticillioides* (sin. *F. moniliforme*) i *F. proliferatum*. Po hemijskoj prirodi su derivati poliketida (Slika 4). Njihovo otkriće povezuje se sa pojavom leukoencefalomalacije (ELEM) kod konja (1970. godine), koja se manifestovala nekrozom bele kičmene mase, a prouzrokovana je hranjenjem životinja hranom koja je bila zaražena gljivom *F. verticillioides*. U prirodi preovlađuje B serija fumonizina (B_1 , B_2 , B_3 i B_4) od kojih je FB_1 zastupljen do 70% od ukupnog nivoa fumonizina [24]. Ovi mikotoksini su rasprostranjeni kao kontaminanti zrna žita, pre svega kukuruza, kao i hrane za ljude i životinje bazirane na žitima [24,56,85].

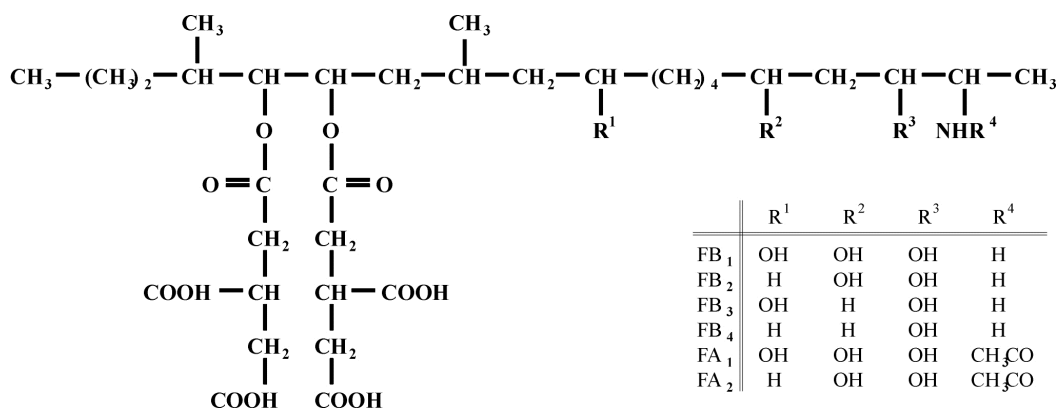
Kod ljudi i životinja mogu prouzrokovati hepatotoksične, nefrotoksične i neurotoksične efekte. Takođe, dovode do degeneracije koštane srži i neuromišićnih veza [24,57]. Karcinom jednjaka kod ljudi u Kini i Južnoj Africi povezuje se sa visokim koncentracijama fumonizina B_1 , B_2 i B_3 u kukuružu [86,87].

Utiču na prekid biosinteze sfingolipida, na akumulaciju masnih kiselina i proliferaciju ćelija, na oksidativni stres i peroksidaciju lipida, na proliferaciju peroksizoma [24,57,88].

Najbolja sinteza FB_1 utvrđena je na zrnima kukuruza koji je sadržavao od 27 do 32% vlage i pri temperaturi od 20 °C [89].

Postupkom amonizacije u kombinaciji sa visokom temperaturom moguća je uspešna detoksikacija fumonizina [24]. Tretmanom kukuruza kombinacijom H_2O_2 i $NaHCO_3$ ili $(NH_4)_3PO_4$ smanjuje se njihova količina i do 100% [24,90]. U rastvoru metanola nakon šest nedelja čuvanja pri temperaturama 4, 25 i 40 °C dolazi do razgradnje FB_1 i FB_2 od 5,35 do 60,0% [24,91].

Naučni komitet za hranu Evropske unije ustanovio je dnevno tolerantno unošenje fumonizina kod ljudi do 2,0 μ g/kg TM [92].



Slika 4. Strukturne formule fumonizina A i B serije.
Fig. 4. The structural formulas of fumonisins A and B series.

Trihoteceni

Trihoteceni su velika grupa hemijski sličnih jedinjenja koji su produkti gljiva (*Fusarium*, *Stachybotrys*, *Myrothecium*, *Verticimonosporium*, *Cylindrocarpon*, *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Calonectria* i *Cephalosporium*), ali i nekih biljnih vrsta (*Asteraceae* i *Baccharis megapotamica*) [24,51,82,93].

Derivati su seskviterpena (Slika 5) i prirodni kontaminanti žita i njihovih proizvoda [24,56]. Na osnovu prisustva makrocikličnog prstena (Slika 5), koji je u C-4 i C-15 položaju vezan diestrom i triestrom, trihoteceni se dele na nemakrociklične (podgrupe A-C) i makrociklične (podgrupe D-F) [24,48].

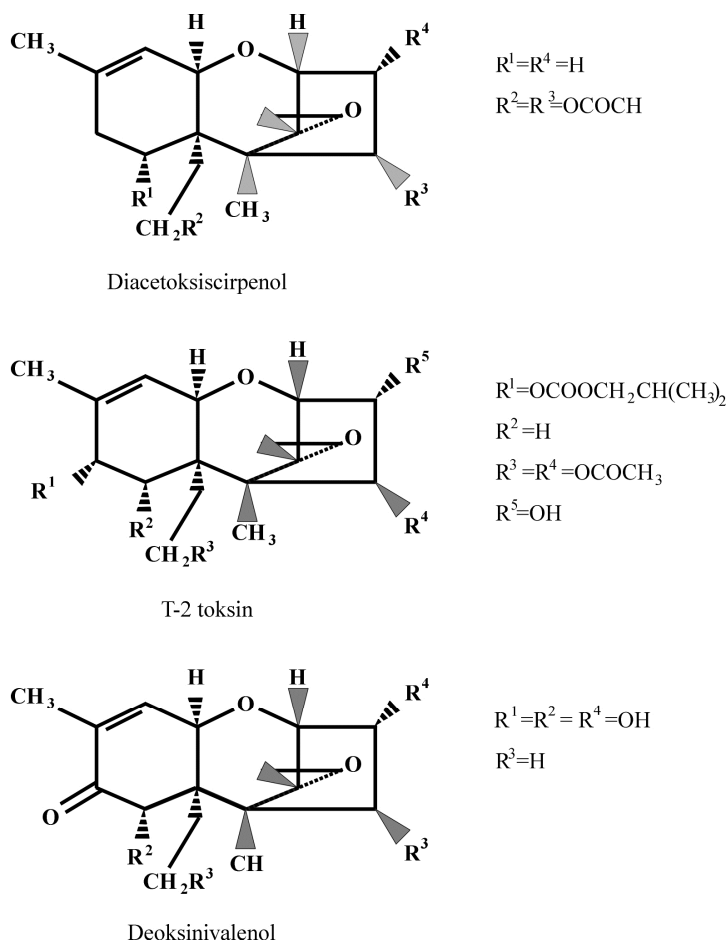
Fusarium vrste biosintetišu trihotecene tipa A i B. Prema Thranu [94] *F. poae*, *F. sporotrichioides*, *F. acuminatum* i *F. equiseti* su glavni proizvođači trihotecena tipa A, a *F. crookwellense*, *F. culmorum*, *F. graminearum* i *F. sambucinum* tipa B.

T-2 toksin i njegovi derivati, deoksinivalenol ili vomitoksin (DON), 3-acetildeoksinivalenol (3-AcDON), 15-acetildeoksinivalenol (15-AcDON), nivalenol (NIV), diacetoksciprenol i fuzarenon-X (Fus-X) su najčešći mikotoksini iz grupe trihotecena koji su određeni u hrani. Od-

govorni su uzročnici alimentarne toksične aleukije (ATA) u Sibiru 1913. godine i tokom II svetskog rata. Ova bolest se manifestovala leukopenijom, granulopenijom i limfocitozom, a uzrokovana je konzumiranjem prezimljenih plesnivih žita i njihovih proizvoda koji su bili kontaminirani toksigenim vrstama iz roda *Fusarium* (*F. sporotrichioides* i *F. poae*) [24,55]. Toksikološki, ovi mikotoksini kod sisara uzrokuju i povraćanje, odbijanje hrane, dijareju, neurološke promene, iritaciju kože, hemoragije i poteškoće u razmnožavanju. Deluju na degeneraciju ćelija i ćelijskog jedra timusa, koštane srži, tankog creva, testisa, jajnika i drugih ćelija tokom deobe. Na ćelijskom nivou utiču na proces metabolizma ugljenih hidrata, masti, steroida, funkciju mitohondrija i sprečavanje biosinteze proteina i nukleinskih kiselina. Snažni su inhibitori sinteze proteina na eukariotskim 60S ribozomima i dovode do inaktivacije početka (T-2 toksin, HT-2 toksin, DAS, NIV, Fus-X) ili završetka (DON) procesa sinteze proteina [24,48,54].

Za rast *Fusarium* spp. i biosintezu trihotecena pogoduju visoka vlažnost i niže temperature (21 °C).

Nivo trihotecena se može smanjiti tokom tehnoloških postupaka dobijanja prehrambenih proizvoda, kao



Slika 5. Strukturne formule nekih trihotecena.
Fig. 5. The structural formulas of some trichothecenes.

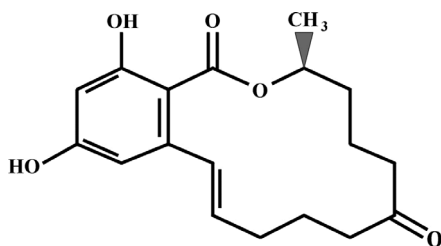
što su prečišćavanje zrna, suva i mokra meljava, fermentacija u proizvodnji piva, pečenje ili kuvanje. Dodatkom preparata na bazi zeolita takođe se smanjuje koncentracija ili eliminišu trihoteceni tipa A [95,96]. Antihistaminici (triazolam, diltazem, ketotifen) i antioksidansi (lutein i likopen) mogu smanjiti toksične efekte T-2 toksina [97,98].

Dnevno tolerantno unošenje pojedinih trihotecena za ljude ustanovio je Naučni komitet za hranu Evropske unije [92] i iznosi:

- 1 µg DON/kg TM,
- 0,7 µg povremeno NIV/kg TM i
- 0,06 µg T-2 i HT-2 toksina kombinovano/kg TM.

Zearalenoni

Zearalenoni su kao i fumonizini derivati poliketida (Slika 6). Prirodni su kontaminanti požnjevenih i uskladištenih žita i njihovih proizvoda širom sveta [19,24,40,56,99], voća, povrća [56,100,101], a mogu biti prenešeni i u mleko, meso i jaja [56,101]. Metaboliti su 18 vrsta roda *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. sporotrichioides*, *F. semitectum*, *F. equiseti*, *F. crookwellense*, *F. culmorum* i dr.) i obuhvataju 15 derivata zearalenona sa estrogenim dejstvom (zearalenol, dihidrozearalenol, zearalan, dideoksizearalan, O-metilzearalen, p-metilzearalen, dideoksizearalanon, 2-deoksizearalenon, i dr.) i još 100 derivata koji nemaju svojstva mikotoksina, ali pokazuju druge biološke aktivnosti [24,54,55,102]. Najzajčajniji derivati zearalenona (ZON) su α - i β -zearalenoli koji uzrokuju jače toksične efekte od ZON-a. Ovi mikotoksini su poznati po estrogenim i anaboličkim efektima na ljude i životinje [55].



Slika 6. Strukturna formula zearalenona.
Fig. 6. The structural formula of zearalenone.

Pri konzumiranju velikih doza u hrani, s obzirom da se ZON, pogotovu njegov derivat α -zearalanol brzo resorbujaju preko crevnog trakta, njihovo dejstvo može izazvati odbijanje hrane, seksualnu apatiju, pobačaje [104,105] i kancerogene efekte (karcinom prostate muškaraca i cervikalni kancer kod žena) [102,106,107]. Zabeležena je i pojava zearalenona u krvnoj plazmi dece Portorika i Mađarske u koncentraciji od 18,9 do 103,5 µg/mL, koja je izazvala sindrom preranog puberteta [101,108–110].

U istraživanjima na velikom broju životinjskih vrsta dokazano je da su za dobijanje toksičnih efekata ZON-a

potrebne visoke koncentracije (i do 20000000 ppb LD_{50}), pa ga neki autori češće navode kao mikoestrogen nego mikotoksin [102]. U prilog ovoj tvrdnji ukazuju i činjenice da se ZON i njegovi derivati koriste kao anabolički agensi za podsticanje rasta i bolje iskorišćenje stočne hrane kod ovaca i goveda [48] i u humanoj medicini kao hemoterapeutici u cilju ublažavanja tegoba u periodu menopauze kod žena [49,111].

Mehanizam delovanja na ćelije sličan je delovanju estrogenih hormona. Prvo se vezuju za estrogene receptore cistola, zatim se translociraju u jedro ćelije i vezuju na lanac DNK i RNK menjajući sintezu proteina [24,102]. Koncentracija ZON-a od 60 µM u toku 72 h inhibira za preko 80% rast ćelija, sintezu DNA i proteina [112].

Koncentracija ovih mikotoksina se može smanjiti suvom i mokrom meljavom zrna žita, upotrebom vitamina E, dodavanjem 0,2 i 0,4% preparata Emagala i 0,4% Iprogala u smešama za svinje [24].

Naučni komitet za hranu Evropske unije [92] ustanovio je dozvoljeni dnevni unos ZON-a kod ljudi do 0,2 µg/kg TM.

Alternaria toksini

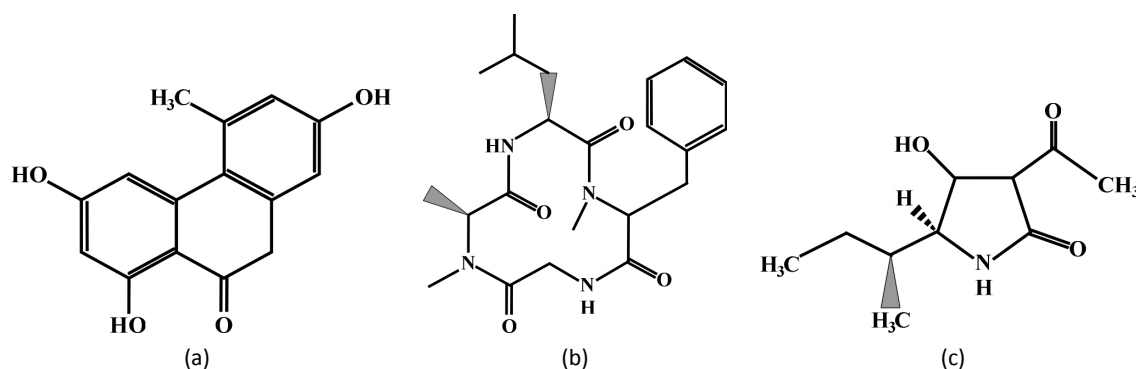
Alternaria toksine biosintetišu različite vrste roda *Alternaria*, čestih prouzrokovaca bolesti biljaka. Ove vrste gljiva su glavni kontaminanti pšenice, sirka, ječma, suncokreta, uljane repice, paradajza, jabuke, citrusnog voća, maslina [113]. Zbog rasta i razmnožavanja na niskim temperaturama odgovorne su i za kvarenje proizvoda tokom transporta i skladištenja. *Alternaria* vrste proizvode više od 70 sekundarnih metabolita, od kojih su samo neki svrstani u mikotoksine zbog štetnog delovanja na ljude i životinje, kao što su: alternariol (AOH), alternariol monometil etar (AME), tentoksin (TEN), tenuazonična kiselina (TeA), alvertoksini (ATX-I i II), *Alternaria alternata* f. sp. *lycopersici* toksini (AAL-toksini), stemfilitoksin III, altenuen (ALT) i dr. (Tabela 2, Slika 7) [114].

Vrsta *Alternaria alternata* se navodi kao najvažniji proizvođač ovih sekundarnih metabolita. Optimalni uslovi za biosintezu nekih toksina od strane ove vrste u podlozi od paradajza su: a_w 0,954 i temperatura 21 °C za AOH, a_w 0,982 i temperatura 21 °C za TeA, a_w 0,954 i temperatura 21 °C za AME [118].

Toksičnost TeA je utvrđena kod biljaka, embriona pileta, nekoliko životinjskih vrsta, uključujući zamorce, miševе, zečeve, pse i majmune [119]. Kod pasa je ovaj metabolit prouzrokovao krvarenja na nekoliko organa i subakutnu toksičnost kod pilića. Prekancerogene promene su uočene na sluznici jednjaka miševa [120]. AOH i AME su uzrokovali mutagene promene na sistemu mamalnih ćelija [121,122]. Takođe, postoje dokazi i o njihovoj kancerogenosti kao što je planocelularni karcinom indukovao kod miševa koji su tretirani sa AOH i subkutani karcinom kod tretiranih miševa sa AME

Tabela 2. Najčešće *Alternaria* vrste i njihovi toksini produkovani u hrani [114,115–117]Table 2. The most common *Alternaria* species and their toxins produced in food [114,115–117]

Mikotoksini	Vrste gljiva
Alternariol (AOH)	<i>Alternaria alternata</i> , <i>A. brassicae</i> , <i>A. brassicicola</i> , <i>A. capsici-annui</i> , <i>A. cheiranthi</i> , <i>A. citri</i> , <i>A. cucumerina</i> , <i>A. dauci</i> , <i>A. infectoria</i> , <i>A. japonica</i> , <i>A. longipes</i> , <i>A. porri</i> , <i>A. solani</i> , <i>A. tenuissima</i> , <i>A. tomato</i>
Alternariol monometil etar (AME)	<i>A. alternata</i> , <i>A. solani</i> , <i>A. brassicae</i> , <i>A. brassicicola</i> , <i>A. capsici-annui</i> , <i>A. cheiranthi</i> , <i>A. citri</i> , <i>A. cucumerina</i> , <i>A. dauci</i> , <i>A. infectoria</i> , <i>A. japonica</i> , <i>A. solani</i> , <i>A. tenuissima</i> , <i>A. tomato</i>
Tentoksin (TEN)	<i>A. alternata</i> , <i>A. porri</i>
Tenuazonična kiselina (TeA)	<i>A. alternata</i> , <i>A. brassicae</i> , <i>A. brassicicola</i> , <i>A. capsici-annui</i> , <i>A. cheiranthi</i> , <i>A. citri</i> , <i>A. infectoria</i> , <i>A. japonica</i> , <i>A. longipes</i> , <i>A. porri</i> , <i>A. radicina</i> , <i>A. tenuissima</i> , <i>A. tomato</i>
Altetoksini (ATX-I i II)	<i>A. alternata</i> , <i>A. capsici-annui</i> , <i>A. radicina</i> , <i>A. tenuissima</i> , <i>A. tomato</i>
<i>Alternaria alternata</i> f. sp. <i>lycopersici</i> toksini (AAL-toksini)	<i>Alternaria alternata</i> f. sp. <i>lycopersici</i>
Stemfilitoksin III	<i>A. alternata</i>
Altenuen (ALT)	<i>A. alternata</i> , <i>A. capsici-annui</i> , <i>A. citri</i> , <i>A. porri</i> , <i>A. radicina</i> , <i>A. tenuissima</i> , <i>A. tomato</i>

Slika 7. Strukturne formule nekih *Alternaria* toksina; a) AOH, b) TEN i c) TeA.Fig. 7. The structural formulas of some *Alternaria* toxins; a) AOH, b) TEN and c) TeA.

[123]. Lehmann i sar. [124] su ukazali na estrogene potencijal AOH, inhibitorni efekat na proliferaciju ćelija, i na genotoksične posledice u kulturama ćelija sisara. ATX i može dovesti do akutne toksičnosti kod miševa i smatra se potentnijim mutagenom od AOH i AME [125].

Pretpostavlja se da je TeA uključena u etiologiju hematoloških poremećaja kod ljudi u Africi [123]. Takođe, smatra se da su ovi toksini odgovorni za kancer jednjaka kod ljudi koji su konzumirali zrna žita kontaminirana *A. alternata* u nekim oblastima Kine [126].

Nekoliko studija ukazuje na stabilnost *Alternaria* mikotoksina. AOH, AME i ATX I su bili stabilni u voćnim sokovima i vinu tokom 20 dana, kao i na 80 °C u toku 20 min [127]. Veliki procenat toksina ostao je nepromenjen nakon pasterizacije paradajza prilikom proizvodnje paradajz paste.

Trenutno ne postoje propisi za *Alternaria* toksine u hrani i hrani za životinje u Evropi i drugim regionima sveta, međutim njihov nalaz u sirovinama i proizvodima ukazuje da bi mogli predstavljati opasnost po zdravlje ljudi.

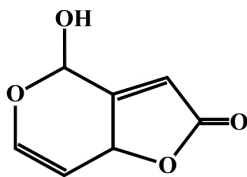
Ovi toksini su utvrđeni u voću (uključujući mandarine, dinje, jabuke, maline, paradajz, masline), paprika, ma, žitima, semenkama suncokreta i uljane repice. Utvrđena je i pojava niskog sadržaja AOH i AME u prerađevinama od voća: proizvodi od jabuka i paradajza, soku od grožđa, brusnica i malina, kao i u crvenom vinu [123,128]. Visoke koncentracije AOH, AME, TeA i TEN su određene u mahunarkama, orasima i uljaricama, a posebno u semenkama suncokreta. Srednja koncentracija AOH za ovu grupu proizvoda iznosila je od 22 do 26 µg/kg, a maksimalna od 1200 µg/kg. Srednja vrednost koncentracije AME je varirala od 11 do 12 µg/kg, sa maksimalnom vrednošću od 440 µg/kg. TeA je određen u znatno većim koncentracijama u odnosu na AOH, AME i TEN sa srednjim vrednostima od 333 do 349 µg/kg i maksimalnom vrednošću od 5400 µg/kg. Srednje vrednosti koncentracije TEN varirale su od 47 do 50 µg/kg sa maksimalnom vrednošću od 880 µg/kg [114].

Na osnovu dostupnih podataka Komisija za kontaminante u lancu ishrane (CONTAM Panel) izvršila je procenu izloženosti ljudi od 18 do 65 godina starosti na

uticaj *Alternaria* mikotoksina unošenjem preko hrane. Procenjena dnevna izloženost stanovništva bila je u opsezima od 1,9 do 39 ng/kg TM za AOH, od 0,8 do 4,7 ng/kg TM za AME, od 36 do 141 ng/kg TM za TeA i od 0,01 do 7 ng/kg za TEN. Najčešće vrste hrane preko kojih se unose ovi mikotoksini u organizam čoveka su: zrnasta hrana, voće i njihovi proizvodi, povrće i njihovi proizvodi (pre svega poroizvodi od paradjza), uljarice (uglavnom seme suncokreta), biljna ulja (pre svega suncokretovo ulje) i alkoholna pića (vino i pivo) [114].

Patulin

Patulin (4-hidroksi-4*H*-furo[3,2-*c*]-piran-2(6*H*)-on) (Slika 8) je sekundarni metabolit nekih vrsta iz rodova *Penicillium* (*P. expansum*, *P. griseofulvum*, *P. carneum*, *P. glandicola*, *P. coprobium*, *P. vulpinum*, *P. clavigerum*, *P. concentricum*), *Aspergillus* (*A. clavatus*, *A. giganteus*, *A. terreus*), *Paecilomyces* (*P. variotii*), *Bissochlamys* [51], kao i drugih gljiva koje poseduju IDH (izopoksidon dehidrogenaza) gen, neophodan za njegovu biosintezu [129]. *P. expansum* i *P. griseofulvum* navode se kao najznačajniji proizvođači patulina u hrani. Proizvodnja patulina od strane *P. expansum* je utvrđena u temperaturnom opsegu od 0 do 25 °C, pri pH od 3,2 do 3,8 u soku od jabuke [130].



Slika 8. Strukturne formule patulina.
Fig. 8. The structural formula of patulin.

Stabilan je pri niskim pH vrednostima i otporan je na visoke temperature, tako da se ne razgrađuje na temperaturi pasterizacije od 90 °C u trajanju od 10 s [130].

Međutim, neke studije pokazuju da se značajno smanjuje sadržaj patulina tokom proizvodnje soka od jabuke ukoliko se koriste centrifugiranje (89%), bentonit filtracija (77%), filtracija filter papirom (70%) i enzimski tretman (73%) [131]. Istraživanja Altmaier i sar. [132] ukazuju na potpunu eliminaciju patulina tokom procesa fermentacije. Utvrđeno je da se dodatkom SO₂ [133], tiamina, piridoksina, kalcijum-pantotenata [134], askorbinske kiseline [135], folne i pantotenske kiseline [136] može takođe smanjiti nivo ovog toksičnog metabolita u soku ili koncentratu od jabuke. Baert i sar. [137] navode smanjenje koncentracije patulina u soku od jabuke kao posledicu interakcije sa čvrstim delovima sokova, koji sadrže više proteina.

Prvobitno je opisan kao antibiotik širokog dejstva zbog izraženog antimikrobnog delovanja na gram-pozitivne i gram-negativne bakterije, uključujući *Micobac-*

terium tuberculosis [138]. Međutim, nakon utvrđivanja njegove toksičnosti prema eksperimentalnim životinjama svrstan je u treću grupu kancerogena od strane IARC [139–143], ali njegov mehanizam delovanja na organizam ljudi i životinja nije još uvek u potpunosti objašnjen. Opisani su akutni simptomi nakon unošenja visokih koncentracija praćeni sa uznemirenošću, konvulzijama, ulceracijama, edemom, crevnim upalama i povraćanjem [144]. Mahfoud i sar. [145] su utvrdili da koncentracija od 1 μM patulina oštećuje epitelne ćelije creva ljudi. Na ćelijskom nivou deluje na raskidanje jednostrukih i dvostrukih veza u molekulu DNK, inhibiciju sinteze RNK i proteina [141].

Zbog učestale pojave patulina u jabukama i u proizvodima od jabuka, tokom posledenjih nekoliko godina poraslo je interesovanje za ovaj mikotoksin u hrani. Veliki broj zemalja su propisale maksimalno dozvoljene nivoe ovog toksičnog metabolita za neke vrste proizvoda. Evropska Unija utvrdila je maksimalno dozvoljene koncentracije patulina od 50 μg/kg za voćne sokove i pića koja sadrže sok od jabuke. Za plodove jabuka i pirea od jabuke maksimalno dozvoljena koncentracija ovog mikotoksina je 25 μg/kg. Donja granica od 10 μg/kg je određena za namirnice namenjene odojčadima i maloj deci. FDA je postavila gornju granicu od 50 μg/kg za patulin u soku od jabuke. Komisija Codex Alimentarius je, takođe, postavila gornju granicu od 50 μg/kg za jabuke, sok od jabuke i druga pića koja sadrže jabuke.

Svetska zdravstvena organizacija – Stručna komisija za aditive u hrani (*World Health Organization Expert Committee on Food Additives*) i FAO su ustanovile dnevni tolerantni unos patulina kod ljudi do 0,4 μg/kg TM [142].

Ovaj mikotoksin je osim u jabukama i njihovim proizvodima, često nađen i u kruškama, njihovim sokovima i džemovima, kao i drugim proizvodima dobijenim od ovih plodova [146]. Detektovan je i u drugom voću, kao što su grožđe, višnje, šljive, borovnice, pomorandže, jagode, lubenice, banane, ananas, breskve i kajsije, kao i u nekim žitaricama (ječmu, pšenici, kukuruzu) [147–149]. Rast gljiva i proizvodnja patulina su uobičajeni na oštećenom voću, međutim, patulin je detektovan i kod vizuelno zdravog voća [150].

Zahvalnica

Istraživanja su finansirana od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (TR 31017).

LITERATURA

- [1] O. Filtenborg, J.C. Frisvad, A.R. Samson, in: R.A. Samson, E.S. van Reen-Hoekstra (Eds.), *Introduction to Foodborne Fungi: Specific Association of Fungal to Foods and Influence of Physical Environmental Factors*, Centra-

- albureau voor Schimmelcultures, Baarn-Delft, 2004, pp. 306–320.
- [2] J. Jay, M. Loessner, D. Golden, in: D.R. Heldman (Ed.), *Modern Food Microbiology*, Springer Science-Business Media, Inc., New York, 2005, pp. 61–210.
- [3] T. Montville, K. Matthews, *Food Microbiology: An Introduction*, 7th ed., ASM Press, Washington, 2005, pp. 241–261.
- [4] G. Dimić, Mikološki i mikotoksikološki aspekti pojave plesni u začinima, Doktorska disertacija, Tehnološki fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, 1999.
- [5] V. Krsić, Određivanje mikotoksina u začinima primenom ELISA testa, Specijalistički rad, Tehnološki fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, 2003.
- [6] G. Dimić, S. Kocić-Tanackov, D. Karalić, Occurrence of toxigenic *Penicillium* spp. in spices, I International Congress on Food Technology, Quality and Safety, Novi Sad, Proceedings, 2007, pp. 87–93.
- [7] S. Kocić-Tanackov, D. Dimić, D. Karalić, Contamination of spices with moulds potential producers of sterigmatocystine, *Apteff* **38** (2007) 29–35.
- [8] B. Romagnoli, V. Menna, N. Gruppioni, C. Bergamini, Aflatoxins in spices, aromatic herbs, herbs – teas and medicinal plants marketed in Italy, *Food Contr.* **18** (2007) 697–701.
- [9] D. Dimić, S. Kocić-Tanackov, A. Tepić, B. Vujučić, Z. Šumić, Mycopopulation of spices, *Apteff* **39** (2008) 1–9.
- [10] J. Vukojević, M. Ljaljević-Grbić, D. Karan, V. Janković, Moulds and mycotoxins in spices, 6th Congress of Medical Microbiologists, MIKROMED, Belgrade, Proceedings, 2008, pp. 333–334.
- [11] M. Hashem, S. Alamri, Contamination of common spices in Saudi Arabia markets with potential mycotoxin-producing fungi, *Saudi J. Biol. Sci.* **17** (2010) 167–175.
- [12] M. Škrinjar, M. Govedarica, G. Dimić, M. Jarak, M. Milošević, Mikrobiologija voća i proizvoda od voća, Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet-Poljoprivredni fakultet, 1996.
- [13] M. Škrinjar, V. Injac, S. Kocić-Tanackov, Da li je “zdrava hrana” zaista zdravstveno bezbedna imajući u vidu njen mikološki i mikotoksikološki kvalitet, III Međunarodna EKO-konferencija, Novi Sad, Tematski zbornik radova (Zdravstveno bezbedna hrana II), 2004, pp. 333–338.
- [14] G. Dimić, Ž. Maletić, S. Kocić-Tanackov, Xerotolerant mycopopulations and mycotoxins in muesli components, *Proc. Nat. Sci. Matica Srpska* **109** (2005) 81–87.
- [15] Ž. Maletić, Kserofilne mikopopulacije i proizvođači mikotoksina u musliju i komponentama, Specijalistički rad, Tehnološki fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, 2005.
- [16] G. Dimić, E. Dimić, S. Kocić-Tanackov, Ž. Maletić, Mikološka ispitivanja semena tikve golice (*Cucurbita pepo* L.) i jezgra suncokreta (*Helianthus annuus* L.) kao komponenta musli proizvoda, *Uljarstvo* **37**(1-2) (2006) 3–6.
- [17] A. Ackerman, Mycoflora of South Africa barley and malt, *J. Am. Soc. Brew. Chem.* **56**(4) (1998) 169–176.
- [18] K. Kosiak, M. Torp, E. Skjerve, B. Andersen, *Alternaria* and *Fusarium* in Norwegian grains of reduced quality – a matched pair sample study, *Int. J. Food Microbiol.* **93**(1) (2004) 51–62.
- [19] S. Kocić-Tanackov, Rast toksigenih *Fusarium* vrsta i sinteza zearalenona u ječmu namenjenom proizvodnji pivskog slada, Magistarska teza, Tehnološki fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, 2004.
- [20] S. Kocić-Tanackov, M. Škrinjar, Udeo toksigenih *Fusarium* vrsta u mikopopulacijama izolovanim iz ozimog dvoredog ječma, *Žito-Hleb* **1–2** (2004) 35–41.
- [21] M. Škrinjar, S. Kocić-Tanackov, Fungal infection and occurrence of zearalenone in barley harvested 2003. in Serbia, *Acta Agriculturae Slovenica* **1** (2004) 233–238.
- [22] J. Lević, S. Stanković, A. Bočarov-Stančić, M. Škrinjar, Z. Mašić, in: A. Logrieco, A. Visconti (Eds.), *An Overview on toxigenic fungi and mycotoxins in Europe: The Overview on Toxigenic Fungi and Mycotoxins in Serbia and Montenegro*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2004, pp. 201–218.
- [23] M. Škrinjar, A. Vengušt, S. Kocić-Tanackov, Mikotoksini u hrani – uzorkovanje, detekcija, zakonski propisi, *Tehnologija mesa* **45**(5–6) (2004) 163–169.
- [24] J.T. Lević, Vrste roda *Fusarium*, Institut za kukuruz “Zemun Polje” i Društvo genetičara Srbije, Cicero, Beograd, 2008.
- [25] B. Jovičević, M. Milošević, Bolesti semena, *Dnevnik*, Novi Sad, 1990.
- [26] S.J. Andersen, Compositional changes in surface mycoflora during ripening of naturally fermented sausages, *J. Food Prot.* **58** (1995) 426–429.
- [27] [C.R. Tindale, F.B. Whitfield, S.D. Levingston, T.H.L. Nguyen, Fungi isolated from packaging materials: their role in the production of 2,4,6-trichloroanisole, *J. Sci. Food Agric.* **49** (1989) 437–447.
- [28] F.B. Whitfield, T.H.L. Nguyen, Last effect of relative humidity and chlorophenol content on the fungal conversion of chlorophenols to chloroanisols in fibreboard cartons containing dried fruit, *J. Sci. Food Agric.* **54** (1991) 595–604.
- [29] M.B. Liewen, E.H. Marth, Growth and inhibition of micro-organisms in the presence of sorbic acid: a review, *J. Food Prot.* **48** (1985) 364–375.
- [30] J. Kinderlerer, P.V. Hatton, Fungal metabolites of sorbic acid. *Food Addit. Contam.* **7** (1990) 657–669.
- [31] T.O. Larsen, J.C. Frisvad, Characterization of volatile metabolites from 47 *Penicillium* taxa, *Mycol. Res.* **99** (1995) 1153–1166.
- [32] T.O. Larsen, J.C. Frisvad, Chemosystematics of *Penicillium* based on profiles of volatile metabolites, *Mycol. Res.* **99** (1995) 1167–1174.
- [33] T. Horvat-Skenderović, Uticaj ekoloških i drugih faktora na rast mikopopulacija i stvaranje mikotoksina u substratima od mesa, Doktorska disertacija, Tehnološki fakultet, Novi Sad, 1989.
- [34] A. Dalcero, C. Magnoli, S. Chiacchiera, G. Palacios, M. Reynoso, Mycoflora and incidence of aflatoxin B1, zearalenone and deoxynivalenol in poultry feeds in Argentina, *Mycopathologia* **137** (1997) 179–184.
- [35] P. Zöllner, D. Berner, J. Jodlbauer, W. Lindner, Determination of zearalenone and its metabolites α - and β -zearalenol in beer samples by high-performance liquid

- chromatography-tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr., B* **738** (2000) 233–241.
- [36] L. Legzduna, H. Buerstmayr, Comparison of infection with *Fusarium* head blight and accumulation of mycotoxins in grain of hulless and covered barley, *J. Cereal Sci.* **40** (2004) 61–67.
- [37] F. Galvano, A. Ritieni, G. Piva, A. Pietri, in: D. Diaz (Ed.), *The Mycotoxin Blue Book: Mycotoxins in the Human Food Chain*, Nottingham University Press, Nottingham, 2005, pp. 187–225.
- [38] D. Karan, J. Vukojević, D. Milićević, M. Ljajević-Grbić, V. Janković, Presence of moulds and mycotoxins in spices, *Proc. Nat. Sci. Matica Srpska* **108** (2005) 77–85.
- [39] S. Kocić-Tanackov, M. Škrinjar, O. Grujić, J. Lević, J. Pejin, Capacity of *Fusarium* species isolated from brewer's barley to synthesise zearalenone, *Proc. Nat. Sci. Matica Srpska* **108** (2005) 157–165.
- [40] A. Zinedine, J.M. Soriano, J.C. Molto, J. Manes, Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin, *Food Chem. Toxicol.* **45** (2007) 1–18.
- [41] I.Y. Sengun, D.B. Yaman, S.A. Gonul, Mycotoxins and moulds contamination in cheese: a review, *World Myc. J.* **3** (2008) 291–298.
- [42] R. Coffey, E. Cummins, S. Ward, Exposure assessment of mycotoxins in dairy milk, *Food Contr.* **20** (2009) 239–249.
- [43] D. Garcia, J.A. Ramos, V. Sanchis, S. Marin, Predicting mycotoxins in foods: A review, *Food Microbiol.* **26** (2009) 757–769.
- [44] S. Kocić-Tanackov, G. Dimić, J. Lević, D. Pejin, J. Pejin, I. Jajić, Occurrence of potentially toxigenic mould species in fresh salads of different kinds of ready-for-use vegetables, *Apteff* **41** (2010) 33–45.
- [45] A. Veršilovskis, S. De Saeger, Sterigmatocystin: Occurrence in foodstuffs and analytical methods – An overview, *Mol. Nutr. Food Res.* **54** (2010) 136–147.
- [46] S. Kocić-Tanackov, Uticaj ekstrakata začina na rast plesni i biosintezu mikotoksina, *Doktorska disertacija, Tehnološki fakultet, Univerzitet u Novom Sadu*, 2012.
- [47] S. Steyn, The biosynthesis of mycotoxins, *RMV* **149** (1998) 496–478.
- [48] S. Duraković, L. Duraković, *Mikologija u biotehnologiji*, Kugler, Zagreb, 2003.
- [49] Z.J. Sinovec, R.M. Resanović, S.M. Sinovec, *Mikotoksini: pojava, efekti i prevencija*, Univerzitet u Beogradu, Fakultet veterinarske medicine, 2006.
- [50] M.E. Fox, J.B. Howlett, Secondary metabolism: regulation and role in fungal biology, *Curr. Opin. Microbiol.* **11** (2008) 481–487.
- [51] A.R. Samson, S.E. Hoekstra, C.J. Frisvad, *Introduction to Food-and Airborne Fungi*, Centraalbureau vor Schimmelcultures, Utrecht, 2004.
- [52] D.R. Wyatt, in: D.E. Diaz, (Ed.), *The Mycotoxin Blue Book: Mycotoxin Interactions*, Nottingham University Press, Nottingham, 2005, pp. 269–278.
- [53] S. Mayer, S. Engelhart, A. Kolk, H. Blome, The significance of mycotoxins in the framework of assessing workplace related risks, *Mycol. Res.* **24**(3) (2008) 151–164.
- [54] D. Diaz, *The Mycotoxin Blue Book*, Nottingham University Press, Nottingham, 2005.
- [55] L.D. Park, E.C. Ayala, S.E. Guzman-Perez, R. Lopez-Garcia, S. Trujillo, in: K.C. Winter (Ed.), *Food Toxicology: Microbial Toxins in Foods: Algal, Fungal and Bacterial*, CRC Pres, Boca Raton- London- Washington, 2000, pp. 15–20.
- [56] M. Weidenbörner, *Mycotoxins in Foodstuffs*, Springer Science+Business Media, LLC, New York, 2008.
- [57] J. Fink-Gremmels, The role of mycotoxins in the health and performance of dairy cows, *Vet. J.* **176** (2008) 84–92.
- [58] C. Finoli, A. Galli, A. Vecchio, A. Villani, Aflatoxin-producing strain of *Aspergillus flavus* from spices, *Industrie Alimentari* **34**(342) (1995) 1147–1151.
- [59] N. Gqaleni, J.E. Smith, J. Lasey, G. Gettinby, Effect of temperature, water activity and incubation time on production of aflatoxin and cyclopiazonic acid by an isolate of *Aspergillus flavus* in surface agar culture, *Appl. Environ. Microbiol.* **63**(3) (1997) 1048–1053.
- [60] T. Kuiper-Goodman, Mycotoxins: risk assessment and legislation, *Toxicol. Lett.* **82/83** (1995) 853–859.
- [61] J.C. Frisvad, in: R.A. Samson, E.S. van Reen-Hoekstra (Eds.), *Introduction to Food-borne Fungi: Fungal Species and Their Specific Production of Mycotoxins*, Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn-Delft, 1988, pp. 321–331.
- [62] N.P. Keller, C. Nesbitt, B. Sarr, T.D. Phillips, G.B. Burow, pH regulation of sterigmatocystin and aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus* spp, *Phytopathology* **87** (1997) 643–648.
- [63] J.K. Hicks, K. Shimizu, N.P. Keller, in: F. Kempken (Ed.), *The Mycota XI – Agricultural Applications: Genetics and Biosynthesis of Aflatoxins and Sterigmatocystin*, Springer-Verlag, Berlin, 2002, pp. 55–69.
- [64] J. Domagala, A. Bluthgen, W. Heesch, Methods of determination of aflatoxins precursors in dairy cows' feed. 1. Determination of sterigmatocystin level in mixed feed and corn silage, *Milk Sci. Int.* **52** (1997) 452–455.
- [65] International Agency for Research on Cancer (IARC), *Some Naturally Occurring Substances*, Monographs 10, Lyon, 1976, pp. 245–251.
- [66] International Agency for Research on Cancer (IARC), *Some Naturally Occurring Substances: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Summaries and Evaluations*, Sterigmatocystin, Monographs 10, Lyon, 1987, p. 72.
- [67] International Agency for Research on Cancer (IARC), *Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins*, IARC Monographs Evaluation of Carcinogenic Risks to Human 56, Lyon, 1993, pp. 245–540.
- [68] H.F.I. Purchase, J.J. van der Watt, Carcinogenicity of sterigmatocystin, *Food Chem. Toxicol.* **8**(3) (1970) 289–290.

- [69] H.P. van Egmond, G.J.A. Speijers, R.B.M. Wouters, Naturally occurring toxicants in foodstuffs 1, *Mycotoxins, Voeding* **51**(4) (1990) 82–86.
- [70] J.S. Wang, J.D. Groopman, DNA damage by mycotoxins, *Mutat.Res.* **424**(1/2) (1999) 167–181.
- [71] V. Sivakumar, J. Thanislass, S. Niranjai, H. Devaraj, Lipid peroxidation as a possible secondary mechanism of sterigmatocystin toxicity, *Hum. Exp. Toxicol.* **20**(8) (2001) 398–403.
- [72] M.M. Metwally, A.M. El-Sayed, A. Alia, A.M. Mehriz, Y.H. Abu Sree, Sterigmatocystin - incidence, fate and production by *A. versicolor* in Ras cheese, *Myc. Res.* **13** (1997) 61–66.
- [73] M.L. Abarca, M.R. Bragulat, G. Castella, F.J. Cabanes, Ochratoxin production by strains of *Aspergillus niger* var. *niger*, *Appl. Environ. Microbiol.* **60** (1994) 2650–2652.
- [74] D.T. Wicklow, P.F. Dowd, A.A. Alftafta, J.B. Gloer, Ochratoxin A: an antiinsectan metabolite from the sclerotia of *Aspergillus carbonarius* NRRL 369, *Cand. J. Microbiol.* **42** (1996) 1100–1103.
- [75] J. Varga, E. Kevei, E. Rinyu, J. Teren, Z. Kozakiewicz, Ochratoxin production by *Aspergillus* species, *Appl. Environ. Microbiol.* **62**(4) (1996) 4461–4464.
- [76] C.N. Heenan, K.J. Shaw, J.I. Pitt, Ochratoxin A production by *Aspergillus carbonarius* and *Aspergillus niger* isolates and detection using coconut cream agar, *J. Food Microbiol.* **1** (1998) 67–72.
- [77] Y. Ueno, in: K. Miller (Ed.), *Mycotoxins: Toxicological Aspects of Food*, Elsevier Applied Science LTD, New York, 1987.
- [78] M. Škrinjar, R.D. Stubblefield, I.F. Vujičić, Ochratoxigenic moulds and ochratoxin A in forages and grain feeds, *Acta Vet. Hung.* **40**(3) (1992) 185–190.
- [79] A. Pfohl-Leszkowitza, K. Chajkor, E.E. Creppy, G. Dirheimer, in: M. Castegnaro, R. Pleština, G. Dirheimer, I.N. Chernozemsky, H. Bartsch (Eds.), *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumors: Biological activity of ochratoxin A*, IARC, Lyon, 1991, p. 245.
- [80] K. Kawai, M.L. Cowger, Y. Nozawa, The redox reaction of xanthomegnin and a bypass to the electron transport system in mitochondria, *Proc. Jap. Assoc. Mycotoxicol.* **15** (1982) 22–24.
- [81] J.I. Pitt, A.D. Hocking, *Fungi and Food Spoilage*, 2nd ed, Blackie Academic & Academic Professional, London, 1997.
- [82] M. De Nijs, H.P. van Egmond, F.M. Rombouts, S.H.W. Notermans, Identification of hazardous *Fusarium* secondary metabolites occurring in food raw materials, *J. Food Saf.* **17** (1997) 161–191.
- [83] W.F.O. Marasas, J.D. Miller, R.T. Riley, A. Visconti, Environmental Health Criteria 219: Fumonisin B1, World Health Organization, Vammala, 2000, p. 9.
- [84] A.E. Desjardins, R.H. Proctor, Biochemistry and genetics of *Fusarium* toxins, See Ref. **81** (2001) 50–69.
- [85] S.C. Nayaka, A.C.U. Shankar, S.R. Niranjana, E.G. Wulff, C.N. Mortensen, H.S. Prakash, Detection and quantification of fumonisins from *Fusarium verticillioides* in maize grown in southern India, *World J. Microbiol. Biotechnol.* **26**(1) (2010) 71–78.
- [86] T. Yoshizawa, A. Yamashita, Y. Luo, Fumonisin occurrence in corn from high- and lowrisk areas for human esophageal cancer in China, *Appl. Environ. Microbiol.* **60** (1994) 1626–1629.
- [87] H.P. Gao, T. Yoshizawa, Further study on *Fusarium* mycotoxins in corn and wheat from a high-risk area for human esophageal cancer in China, *Mycotoxins* **45** (1997) 51–55.
- [88] P.C. Turner, P. Nikiema, C.P. Wild, Fumonisin contamination of food: Progress in development of biomarkers to better assess human health risks, *Mutat. Res.* **443** (1999) 81–93.
- [89] J. Le Bars, P. Le Bars, J. Dupuy, H. Boudra, R. Cassini, Biotic and abiotic factors in fumonisin B1 production and stability, *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.* **77** (1994) 517–521.
- [90] W-B. Shim, C.P. Woloshuk, Nitrogen repression of fumonisin B1 biosynthesis in *Gibberella fujikuroi*, *FEMS Microbiol. Lett.* **177** (1999) 109–116.
- [91] A. Visconti, M.B. Doko, C. Bottalico, B. Schurer, A. Boenke, Stability of fumonisins (FB1 and FB2) in solution, *Food Addit. Contam.* **11** (1994) 427–431.
- [92] Commission Regulation (EC) No 856/2005 of 6 June 2005 amending Regulation (EC) No 466/2001 as regards *Fusarium* toxins, Official Journal of the European Union L143/3, 2005.
- [93] Y. Ueno, *Trichothecenes – Chemical, Biological and Toxicological Aspects*, Kodansha LTD., Tokyo and Elsevier, Amsterdam-Oxford-New York, 1983, p. 316.
- [94] U. Thrane, in: J. Chelkowski (Ed.), *Fusarium Mycotoxins, Taxonomy and Pathogenicity: Fusarium species and their specific profiles of secondary metabolites*, Elsevier, Amsterdam, 1989, pp. 199–225.
- [95] B. Živković, A. Bočarov-Stančić, M. Vlahović, M. Gluhović, S. Kovčič, M. Fabjan, N. Nedić, Harmful effects of mycotoxins in weaned pig nutrition (2), *Biotehno. stoč.* **13**(1-2) (1997) 25–31.
- [96] A. Bočarov-Stančić, M. Tomašević-Čanović, A. Daković, Mogućnost upotrebe preparata klinoptilolita (Minazel) za prevenciju mikotoksikoza prouzrokovanih trihotecenima tipa A, *Ecologica* **7**(2) (2000) 162–164.
- [97] H. Yazdanpanah, H.R. Rasekh, F. Roshanzamir, B. Shafaghi, N. Naderi, K.H. Abbas, Possible roles of diphenhydramine, triazolam, diltiazem, and ketotriphen in protection against T-2 toxin toxicity, *Cereal Res. Commun.* **25**(3/1) (1997) 397–398.
- [98] M. Leal, E.G. Demejia, F. Ruiz, A. Shimada, Effect of carotenoides on cytotoxicity of T-2 toxin on chicken hepatocytes *in vitro*, *Toxicol. In vitro* **12** (1998) 133–139.
- [99] P. Rhyh, P. Zoller, Zearalenone in cereals for human nutrition: relevant data for the Swiss population, *Eur. Food Res. Technol.* **216** (2003) 316–322.
- [100] N.H. Aziz, E.S. Attia, S.A. Farag, Effect of gamma-irradiation on the natural occurrence of *Fusarium* mycotoxins in wheat, flour and bread, *Nahrung-Food* **41** (1997) 34–37.

- [101] A. Yiannikouris, J. François, L. Poughon, C.G. Dussap, G. Bertin, G. Jeminet, J.P. Jouany, Adsorption of zearalenone by beta-D-glucans in the *Saccharomyces cerevisiae* cell wall, *J. Food Prot.* **67**(6) (2004) 1195–2000.
- [102] W.M. Hagler, N.R. Towers, C.J. Mirocha, R.M. Eppley, W.L. Bryden, in: B.A. Summerell, J.F. Leslie, D. Backhouse, W.L. Bryden, L.W. Burgess (Eds.), *Fusarium* – Paul E. Nelson Memorial Symposium: Zearalenone - Mycotoxin or mycoestrogen?, APS Press, St. Paul, MN, 2001, pp. 321–331.
- [103] D.G. Kennedy, J.D. McEvoy, W.J. Blanchflower, S.A. Hewitt, A. Cannavan, W.J. McCaughey, C.T. Elliott, Possible naturally occurring zeranol in bovine bile in Northern Ireland, *J. Vet. Med.*, **B 42** (1995) 509–512.
- [104] F.M. Launay, P.B. Young, S.S. Sterk, M.H. Blokland, D.G. Kennedy, Confirmatory assay for zeranol, taleranol and the *Fusarium* spp. toxins in bovine urine using liquid chromatography-tandem massspectrometry, *Food Addit. Contam.* **21** (2004) 52–62.
- [105] M.H. Blokland, S.S. Sterk, R.W. Stephany, F.M. Launay, D.G. Kennedy, L.A. van Ginkel, Determination of resorcylic acid lactones in biological samples by GC-MS, Discrimination between illegal use and contamination with *Fusarium* toxins, *Anal. Bioanal. Chem.* **384** (2006) 1221–1227.
- [106] Codex Committee on food additives and contaminants, 32nd session, Beijing, China, 2000.
- [107] E.E. Creppy, Update and survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe, *Toxicol. Lett.* **127** (2002) 19–27.
- [108] C.A. Saens de Rodrigue, Environmental hormone contamination in Puerto Rico, *New Engl. J. Med.* **310** (1984) 1742–1743.
- [109] J.D. Miller, Fungi and mycotoxins in grain: Implications for stored product research, *J. Stored Prod. Res.* **31**(1) (1995) 1–16.
- [110] P. Szuets, A. Mesterhazy, G.Y. Falkay, T. Bartok, Early telarche symptoms in children and their relation to zearalenone contamination in foodstuffs, *Cereal Res. Commun.* **25** (1997) 429–436.
- [111] M. Muñtanola-Cvetković, *Opšta mikologija*, Književne novine, Beograd, 1990.
- [112] S. Abid-Esefi, Z. Ouanes, W. Hassen, I. Baudrimont, E. Creppy, H. Bacha, Cytotoxicity inhibition of DNA and protein synthesis and oxidative damage in cultured cells exposed to zearalenone, *Toxicol. Vitro* **18** (2004) 467–474.
- [113] S.S. Desphande, in: *Handbook of Food Toxicology: Fungal Toxins*, Marcel Dekker Inc., New York, 2002, pp. 387–456.
- [114] EFSA, Scientific Opinion on the risks for animal and public health related to the presence of *Alternaria* toxins in feed and food, *EFSA J.* **9**(10) (2011) 2407–2504.
- [115] N. Montemurro, A. Visconti, in: J. Chelkowski, A. Visconti (Eds.), *Alternaria: biology, plant diseases and metabolites: Alternaria metabolites – Chemical and biological data*, Elsevier, Amsterdam, 1992, pp. 449–557.
- [116] A. Bottalico, A. Logrieco, in: K.K. Sinha, D. Bhatnager (Eds.), *Mycotoxins in Agriculture and Food Safety: Toxigenic Alternaria species of Economic Importance*, Marcel Dekker, New York, 1998, pp. 65–108.
- [117] B.P.H.J. Thomma, *Alternaria* spp.: from general saprophyte to specific parasite, *Molecul. Plant Pathol.* **4** (2003) 225–236.
- [118] G. Pose, A. Patriarca, V. Kyanko, A. Pardo, V. Fernández Pinto, Water activity and temperature effects on mycotoxin production by *Alternaria alternata* on a synthetic tomato medium, *Int. J. Food Microbiol.* **142** (2010) 348–353.
- [119] M. Solfrizzo, A. De Girolamo, C. Vitti, K. Tylkowska, J. Grabkiewicz-Szczesna, D. Szopinska, H. Dorna, Toxigenic profile of *Alternaria alternata* and *Alternaria radicina* occurring on umbelliferous plants, *Food Addit. Contam.* **22**(4) (2005) 302–308.
- [120] G.T. Liu, Y.Z., P. Qian Zhang, W.H. Dong, Y.M. Qi, H.T. Guo, Etiologic role of *Alternaria alternata* in human esophageal cancer, *Chin. Med. J.* **105** (1992) 394–400.
- [121] P.M. Scott, D.R. Stoltz, Mutagens produced by *Alternaria alternata*, *Mutat. Res.* **78** (1980) 33–40.
- [122] Y.H. An, T.Z. Zhao, J. Miao, G.T. Liu, Y.Z. Zheng, Y.M. Xu, R. van Etten, Isolation, identification and mutagenicity of alternariol monomethyl ether, *J. Agr. Food Chem.* **37** (1989) 1341–1343.
- [123] P.M. Scott, in: N. Magan, M. Olsen (Eds.), *Mycotoxins in Food - Detection and Control: Other Mycotoxins*, Woodhead Publishing Ltd., Cambridge, 2004, pp. 406–440.
- [124] L. Lehmann, J. Wagner, M. Metzler, Estrogenic and clastogenic potential of the mycotoxin alternariol in cultured mammalian cells, *Food Chem. Toxicol.* **44** (2006) 398–408.
- [125] V. Ostry, *Alternaria* mycotoxins: an overview of chemical characterization, producers, toxicity, analysis and occurrence in foodstuffs, *World Mycotoxin J.* **1** (2008) 175–188.
- [126] G.T. Liu, Y.Z. Qian, P. Zhang, Z.M. Dong, Z.Y. Shi, Y.Z. Zhen, J. Miao, Y.M. Xu, in: I.K. O'Neill, J. Chen, H. Bartsch (Eds.), *Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins: Relationships between Alternaria alternata and Oesophageal Cancer*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1991, pp. 258–262.
- [127] R. Lawley, *Alternaria*, Factsheet, European Mycotoxin Awareness Network (EMAN) <http://www.mycotoxins.org>, 2010.
- [128] L. Terminiello, A. Patriarca, G. Pose, V. Fernández Pinto, Occurrence of alternariol, alternariol monomethyl ether and tenuazonic acid in Argentinean tomato puree, *Mycotoxin Res.* **22** (2006) 236–240.
- [129] R. Russell, M. Paterson, Primers from the isoepoxydon dehydrogenase gene of the patulin biosynthetic pathway to indicate critical control points for patulin contamination of apples, *Food Contr.* **17**(9) (2006) 741–744.
- [130] J.S. Silva, Z.P. Schuch, R.C. Bernardi, H.M. Vainstein, A. André Jablonski, J.R. Bender, Patulin in food: state-of-the-art and analytical trends, *Rev. Bras. Frutic.* **29**(2) (2007) 406–413.

- [131] J. Bissessur, K. Permau, B. Odhav, Reduction of patulin during apple juice clarification, *J. Food Protect.* **64**(8) (2001) 1216–1219.
- [132] B. Altmayer, K.W. Eichhorn, R. Plapp, Untersuchungen über den Patulingehalt von Traubenmosten und Wein, *ZfL: Intern. Forschung, A* **175**(3) (1982) 172–174.
- [133] J.O. Roland, L.R. Beuchat, Biomass and patulin production by *Byssoschlamys nivea* in apple juice as affected by sorbate, benzoate, SO₂ and temperature, *J. Food Sci.* **49**(2) (1984) 402–406.
- [134] S. Yazici, Y.S. Velioglu, Effect of thiamine hydrochloride, pyridoxine hydrochloride and calcium-D-pantothenate on the patulin content of apple juice concentrate, *Nahrung-Food* **46**(4) (2002) 256–257.
- [135] S. Drusch, S. Kopka, J. Kaeding, Stability of patulin in a juice-like aqueous model system in the presence of ascorbic acid, *Food Chem.* **100**(1) (2007) 192–197.
- [136] N. Asefi, M. Rahgoy, Feasibility of patulin reduction in apple juice concentrates, 23rd International ICFMH Symposium FoodMicro 2012, Istanbul, Abstract Book, 2012, p. 426.
- [137] K. Baert, B.D. Meulenaer, C. Kasase, A. Huyghebaert, W. Ooghe, F. Devlieghere, Free and bound patulin in cloudy apple juice, *Food Chem.* **100**(3) (2007) 1278–1282.
- [138] R. Russell, M. Paterson, A. Venâncio, N. Lima, Solutions to *Penicillium* taxonomy crucial to mycotoxin research and health, *Res. Microbiol.* **55**(7) (2004) 507–513.
- [139] I. Alves, N.G. Oliveira, A. Laires, A.S. Rodrigues, J. Rueff, Induction of micronuclei and chromosomal aberrations by the mycotoxin patulin in mammalian cells: role of ascorbic acid as a modulator of patulin clastogenicity, *Mutagenesis* **15**(3) (2000) 229–234.
- [140] T.S. Wu, F.Y. Yu, C.C. Su, J.C. Kan, C.P. Chung, B.H. Liu, Activation of ERK mitogen-activated protein kinase in human cells by the mycotoxin patulin, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **207**(2) (2005) 103–111.
- [141] D.M. Schumacher, C. Müller, M. Metzler, L. Lehmann, DNADNA cross-links contribute to the mutagenic potential of the mycotoxin patulin, *Toxicol. Lett.* **166**(3) (2006) 268–275.
- [142] J.W. Bennett, M. Klich, Mycotoxins, *Clin. Microbiol. Rev.* **16**(3) (2003) 497–516.
- [143] G. Selmanoglu, Evaluation of the reproductive toxicity of patulin in growing male rats, *Food Chem. Toxicol.* **44**(12) (2006) 2019–2024.
- [144] G.J.A. Speijers, in: N. Magan, M. Olsen (Eds.), *Mycotoxins in Food-detection and Control: Patulin*, Woodhead Publishing, Cambridge, 2004, pp. 339–352.
- [145] R. Mahfoud, M. Maresca, N. Garmy, J. Fantini, The mycotoxin patulin alters the barrier function of the intestinal epithelium: mechanism of action of the toxin and protective effects of glutathione, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **181** (3) (2002) 209–218.
- [146] L.M. Kawashima, L.M.V. Soares, P.R. Massaguer, The development of an analytical method for two mycotoxins, patulin and verruculogen, and survey of their presence in commercial tomato pulp, *Braz. J. Microbiol.* **33** (2002) 269–273.
- [147] H.K. Frank, Occurrence of patulin in fruit and vegetables, *Annal. Nutrit. Aliment.* **31** (1977) 459–465.
- [148] B. Bartolomé, M.L. Bengoechea, F.J. Pérez-Illarbe, T. Hernández, I. Estrella, C. Gómez-Cordovés, Determination of patulin in apple juice by high-performance liquid chromatography with diode-array detection, *J. Chromatogr., A* **664**(1) (1994) 39–43.
- [149] J. Li, R. Wu, Q. Hu, J. Wang, Solid-phase extraction and HPLC determination of patulin in apple juice concentrate, *Food Contr.* **18**(5) (2007) 530–534.
- [150] L.S. Jackson, M. Hoeltz, H.A. Dottori, I.B. Noll, Apple quality, storage, and washing treatments affect patulin levels in apple cider, *J. Food Protect.* **66**(4) (2003) 618–624.

SUMMARY

FUNGI AND MYCOTOXINS – FOOD CONTAMINANTS

Sunčica D. Kocić-Tanackov, Gordana R. Dimić

University of Novi Sad, Faculty of Technology, Food Microbiology, Novi Sad, Serbia

(Review paper)

The growth of fungi on food causes physical and chemical changes, which further negatively affect the sensory and nutritive quality of food. Species from genera: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Eurotium* and *Emericella* are commonly found in food. Some of them are potentially dangerous for humans and animals, due to possible synthesis and excretion of toxic secondary metabolites – mycotoxins into the food. Their toxic syndromes in animals and humans are known as mycotoxicoses. The pathological changes can be observed in parenchymatous organs, and in bones and central nervous system also. Specific conditions are necessary for mycotoxin producing fungi to synthesize sufficient quantities of these compounds for demonstration of biological effects. The main biochemical paths in the formation of mycotoxins include the polyketide (aflatoxins, sterigmatocystin, zearalenone, citrinine, patulin), terpenic (trichothecenes), aminoacid (glicotoxins, ergotamines, sporidesmin, malformin C), and carbonic acids path (rubratoxins). Aflatoxins are the most toxigenic metabolites of fungi, produced mostly by *Aspergillus flavus* and *A. parasiticus* species. Aflatoxins appear more frequently in food in the tropic and subtropic regions, while the food in Europe is more exposed to also very toxic ochratoxin A producing fungi (*A. ochraceus* and some *Penicillium* species). The agricultural products can be contaminated by fungi both before and after the harvest. The primary mycotoxicoses in humans are the result of direct intake of vegetable products contaminated by mycotoxins, while the secondary mycotoxicoses are caused by products of animal origin. The risk of the presence of fungi and mycotoxin in food is increasing, having in mind that some of them are highly thermoresistant, and the temperatures of usual food sterilization is not sufficient for their termination. The paper presents the review of most important mycotoxins, their biologic effects, the condition of their synthesis, occurrence in food, permitted tolerant intake, as well as the possibility of their degradation.

Keywords: Fungi • Mycotoxins • Food