

**TROVANJA ŽIVOTINJA IZAZVANA SEKUNDARNIM
METABOLITIMA PLESNI***
*MYCOTOXICOSES IN ANIMALS CAUSED BY SECONDARY
METABOLITES OF MOLDS*

Ksenija Nešić, Z. Mašić, Z. Sinovec**

Procenjuje se da je danas najmanje 25 posto žitarica i drugog zrnevlja kontaminisano poznatim mikotoksinima, dok je, verovatno, veliki deo kontaminisan još neidentifikovanim mikotoksinima. Mikotoksine proizvode gljivice plesni, a smatra se da ovu osobinu poseduje više od 220 vrsta. Do sada je poznat veliki broj različitih mikotoksina od kojih samo manji broj ima medicinski, nutritivni i ekonomski značaj (aflatoksini, ohratoksini, trihoteceni i zearalenon). Navedeni mikotoksini predstavljaju sekundarne metabolite, pre svega, *Aspergillus*, *Fusarium* i *Penicillium* vrsta.

Mikotoksikoze predstavljaju nutritivno-medicinski, ali i dijagnostički problem, jer pojedini mikotoksini izazivaju promene na više organa. Oboljenja koja izazivaju mikotoksini nisu kontagiozna, vezana su za hranu i/ili specifična hraniva, slična su avitaminozama, ne leče se antibioticima i drugim lekovima, a u organizmu ne izazivaju imunski odgovor, jer su male molekulske mase, pa su životinje trajno nezaštićene od njihovog delovanja. Sadržaj mikotoksina u hranivima i/ili hrani u praktičnim uslovima češće izaziva pojavljivanje hroničnih mikotoksikoza, a delovanje manjih količina tokom dužeg vremenskog perioda ima iste efekte kao veće količine tokom kraćeg vremenskog perioda.

Ranim, odnosno pravovremenim utvrđivanjem prisustva mikotoksina u hrani i posledičnim isključivanjem kontaminisane hrane iz upotrebe mogu da se ublaže negativni efekti, ali je potreban određen vremenski period za eliminisanje resorbovane količine mikotoksina i štetnog efekta. Zato u proizvodnim uslovima mora da se praktikuje stalni i višestepeni monitoring higijenske ispravnosti hrane radi brzog i efikas-

* Rad primljen za štampu 13. 1. 2005. godine

** Mr Ksenija Nešić, saradnik, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd; dr Zoran Mašić, vanred. profesor, Poljoprivredni fakultet, Novi Sad; dr Zlatan Sinovec, red. profesor, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

nog reagovanja, kao, za sada jedinog, načina uspešne prevencije štetnih efekata mikotoksina.

Ključne reči: životinje, trovanja, sekundarni metaboliti plesni

Uvod / Introduction

Problem trovanja životinja sekundarnim metabolitima plesni prisutnim u hrani danas je veoma aktuelan u čitavom svetu, s obzirom na procenu da je oko 25 posto svetske proizvodnje žitarica i drugog zrnevlja na godišnjem nivou kontaminisano identifikovanim vrstama, a da su, verovatno, u velikom procentu prisutni i još nepoznati mikotoksini [14].

Štete koje nastaju usled mikotoksikoza mogu da budu veoma značajne. One se ispoljavaju u vidu direktnih gubitaka zbog uginjavanja životinja ili još češće, nastaju indirektno zbog pada proizvodnih i reproduktivnih sposobnosti domaćih životinja. Poseban problem predstavlja mogućnost da se u organizmu životinja koje su uzimale kontaminisanu hranu mogu da nađu rezidue (mikotoksini i njihovi metaboliti) u različitim koncentracijama, pa mogu da se ispoljavaju štetni efekti i kod ljudi.

Zabrinjavajući podaci o situaciji u našoj zemlji navedeni u radovima Bočarov-Stančić i sar. [1] ukazuju na prisustvo zearalenona u 72,3-74,5 posto ispitivanih uzoraka, ohratoksina A u 41,2-63,6 posto, aflatoksina B u 20,1-21,65 posto i T-2 toksina u 29,7-45,1 posto ispitivanih uzoraka, kao i u radovima Šefera i sar. [34] i Mašića i sar. [17] u kojima se iznosi problem permanente kontaminacije smeša za ishranu svinja u više od 70 posto mikotoksikoloških ispitivanja.

Saprofitske gljivice plesni / Saprophytic fungi of molds

U našem podneblju najčešće prisutni mikotoksini predstavljaju sekundarne metabolite, pre svega, *Aspergillus*, *Fusarium* i *Penicillium* vrsta gljivica plesni. Uslovi za rast gljivica plesni i produkciju mikotoksina zavise od vrste gljivica, ali i od prisustva spora, organskog supstrata i odgovarajuće vlažnosti, prisustva kiseonika, temperature i pH vrednosti [33]. Za rast gljivica plesni potrebna je vlažnost viša od 12 posto, kao i aktivnost vode veća od 0,7. Temperatura za produkciju toksina može da bude od 4 do 60 °C, a elektrohemijaska reakcija od 5 do 7. *Aspergillus* vrste rastu u uslovima niže aktivnosti vode i pri višoj temperaturi nego *Fusarium* vrste koje zahtevaju višu aktivnost vode, ali mogu da rastu i na nižoj temperaturi. *Penicillium* vrste rastu pri relativno niskoj aktivnosti vode i niskim temperaturama. Potrebno da se istakne da optimalni uslovi za rast i razvoj plesni ne moraju da su identični optimalnim uslovima za produkciju toksina [43].

Neophodno je da se naglasi da prisustvo gljivica plesni u hrani ne mora uvek da bude povezano i sa prisustvom mikotoksina u hrani [3]. Sa druge strane, s obzirom na postojanost mikotoksina, hrana može da sadrži mikotoksine iako je mikološko ispitivanje hrane dalo negativan rezultat. Takođe, analitičkim postupcima nije moguće da se detektuju mikotoksini koji su se hemijski modifikovali („maskirani” mikotoksini) pod uticajem interakcija biljaka, prisutne mikroflore i toksin produkujućih gljivica plesni. Međutim, tokom varenja vezani mikotoksini se oslobađaju i ispoljavaju svoje primarno štetno delovanje.

Mikotoksikoze / *Mycotoxicoses*

Mikotoksikoze predstavljaju nutritivno-medicinski [21], ali i dijagnostički problem [10], jer pojedini mikotoksini izazivaju promene na više organa. Oboljenja koja izazivaju mikotoksini nisu kontagiozna, vezana su za hranu i/ili specifična hraniva, slična su avitaminozama, ne leče se antibioticima i drugim lekovima, a u organizmu ne izazivaju imunski odgovor, jer su male molekulske mase, pa su životinje trajno nezaštićene od njihovog delovanja. Sadržaj mikotoksina u hranivima i/ili hrani u praktičnim uslovima češće izaziva pojavu hroničnih mikotoksikoza [11], a delovanje manjih količina tokom dužeg vremenskog perioda ima iste efekte kao veće količine tokom kraćeg vremenskog perioda.

Kao najznačajnija oboljenja izdvajaju se aspergilotoksikoze (aflatoksini, ohratoksini, sterigmatocistin, citrulin i patulin), fusariotoksikoze (zearalenon, trihoteceni) i peniciliotoksikoze (citrinin, citreoviridin, luteoskirin i ciklohlortin), dok stahibotritoksikoze, dehondrotoksikoze i mukorotoksikoze imaju manji značaj i vezane su, pretežno, za gruba hraniva.

Mehanizam dejstva / *Mechanism of action*

Mikotoksini izazivaju poremećaje zdravstvenog stanja svih životinja, ali su efekti uočljiviji kod visoko proizvodnih životinja u farmskom načinu držanja s obzirom na znatno veću potrošnju koncentrovanih hraniva i/ili hrane, mada i kabašta hraniva mogu da budu kontaminisana mikotoksinima u značajnijem stepenu. Promene izazvane mikotoksinima [32] zavise od vrste i količine mikotoksina u hrani, od dužine unošenja u organizam, kao i od genetskih (vrste, rasa i soj životinja), fizioloških (kategorija, doba života, ishrana i oboljenja) i spoljašnjih činilaca (klimatski uslovi i držanje životinja).

Mikotoksini izazivaju čitav niz poremećaj u organizmu, i to od biohemijjskih promena, preko funkcionalnog i morfološkog oštećenja do pojavljivanja kliničkih znakova mikotoksikoza i posledičnog uginuća. Biohemijjske promene se javljaju prve, a zasnivaju se na poremećenoj resorpciji hranljivih materija, nedostatku proteina prenosioca ili postojanja kompeticije za isti receptor između hranljivih materija i mikotoksina, kao i postojanje svojevrsnog metaboličkog bloka pri korišćenju deponovanih rezervi hranljivih materija.

Biohemijski poremećaji metabolizma pojedinih hranljivih materija izazivaju primarno funkcionalna oštećenja pojedinih ćelija target organa, ali i drugih organa. Funkcionalna oštećenja primarno zahvataju biološke membrane, što izaziva poremećaj permeabiliteta, a uz poremećaj metaboličkih funkcija u pojedinim organelama izaziva prvo ultrastrukturne, a zatim i histološke promene [27]. Veće količine toksina i/ili duže korišćenje kontaminisane hrane povećavaju stepen i intenzitet patohistoloških alteracija progredirajući u patoanatomske promene koje zahvataju veći deo target organa. Navedeni poremećaji u prvoj fazi prolaze relativno nezapaženo, a zatim se uočavaju nespecifični znaci poremećaja zdravstvenog stanja u vidu smanjene potrošnje, retardiranog rasta, smanjene produktivnosti i povećane konverzije hrane. U drugoj fazi oboljenja javljaju se klinički znaci koji nemaju poseban diferencijalno-dijagnostički značaj, a simptomi su slični oboljenjima izazvanim različitim etiološkim činiocima. U poslednjoj fazi, klinički znaci su vezani za kliničko ispoljavanje poremećaja pojedinih organa i/ili sistema organa, a kod pojedinih mikotoksina mogu da se jave i klinički znaci koji donekle imaju diferencijalno-dijagnostički značaj. Letalni ishod nastaje kao rezultanta nastalih biohemijskih, metaboličkih, funkcionalnih i morfoloških oštećenja.

Toksičnost / Toxicity

Toksičnost pojedinih mikotoksina je različita, a stepen toksičnosti zavisi od pola, doba života, rase i vrste životinje, kvaliteta obroka i prisustva drugih mikotoksina [44]. Prema stepenu toksičnosti, mikotoksini se uslovno dele na tri grupe [40]. Izrazito toksični mikotoksini (ciklohorotin i rubratoksin B) izazivaju letalni ishod u količinama manjim od 1 mg/kg TM, vrlo toksični (aflatoksin B1, trihoteceni i citreoviridin) isti efekat izazivaju u količinama između 1 i 10 mg/kg TM, a ostali mikotoksini se ubrajaju u toksične elemente koji izazivaju letalan ishod u količinama većim od 10 mg/kg TM.

Preživari su generalno otporniji na štetno dejstvo većine mikotoksina [23], s obzirom da mikroflora predželudaca efikasno konvertuje unete mikotoksine u manje toksična ili netoksična jedinjenja. U okviru monogastričnih životinja, svinje su izuzetno osetljive na dejstvo zearalenona, dok su kokoši praktično neosetljive. Čak i u okviru iste klase (*Aves*) postoje značajne razlike u osetljivosti prema pojedinim mikotoksinima (kokoši su neosetljive na F-2 toksin, a ćurke osetljive). U okviru iste životinjske vrste, pojedine rase i/ili sojevi su znatno osetljiviji od drugih na određene mikotoksine. Generalno, u odnosu na doba života osetljivije su mlade životinje, a u odnosu na pol muške životinje. Proizvodni, odnosno fiziološki status ima značajnu ulogu, pri čemu su osetljivije životinje sa boljim proizvodnim rezultatima, odnosno životinje čije je hormonalni status visok (priplodne, bremenite, u porastu i laktaciji). Štetno dejstvo mikotoksina potencira deficit i/ili disbalans hranljivih materija, prisustvo drugih oboljenja, kao i stresne situacije. Poseban uticaj na ispoljavanje štetnih i toksičnih efekata pojedinih mikotoksina ispoljava prisutvo drugih mikotoksina u hrani (sinergizam).

Toksičnost mikotoksina se menja u organizmu tokom metabolisanja [22]. Neki međuproizvodi i metaboliti nastali metabolisanjem unetog mikotoksina postaju manje toksični (AFM₁ manje nego AFB₁), a neki znatno toksičniji (zearalenol od zearalenona), pa i kancerogeni (aflatoksikol).

Simptomi mikotoksikoza / *Symptoms of mycotoxicoses*

Simptomi oboljenja zavise od ciljnog organa, kao i karaktera, intenziteta i obima promena nastalih dejstvom mikotoksina. Hepatotoksini oštećuju morfološku i funkcionalnu strukturu ćelija jetre i stimulišu razvoj karcinoma jetre (aflatoksini, rubratoksin, sterigmatocistin, fumonizin, sporodezmin i drugi). Nefrotoksini izazivaju morfološka i funkcionalna oštećenja praćena insuficijencijom bubrega (ohratoksini i citrinin). Neurotoksini izazivaju oštećenja nervnog sistema i krvarenja u mozgu (patulin, pentrem, citreoviridin i fumonizin). Citotoksini oštećuju epitelne ćelije kože, kao i sluznicu digestivnog trakta i endotel krvnih sudova izazivajući nekroze (nekrotoksini) i krvarenja (trihoteceni). Estrogeni toksini izazivaju hiperestrogenizam životinja i degeneraciju ćelija polnih organa (zearalenon, zearalenol). Fotosenzibilirajući toksini izazivaju crvenilo po koži i hepatotoksične pojave (sporodezmin). Faktori odbijanja hrane izazivaju smanjenu potrošnju, kao i povraćanje pojedene hrane sa svim posledicama po proizvodne rezultate i zdravstveno stanje životinja (DAS, DON i trihoteceni), a respiratorni toksini oštećuju sluznicu disajnih puteva (fumonizin i trihoteceni).

Različiti mikotoksini (aflatoksin, T-2 toksin, vomitoksin, ohratoksin, fumonizini) znatno oštećuju imunološki sistem vršeći supresiju celularnog i humoralnog odgovora. Imunosupresija se zasniva na direktnom dejstvu mikotoksina na ćelijski i humoralni imunološki odgovor uslovljen atrofijom imunokompetentnih tkiva i organa (kostna srž, limfni čvorovi, timus, burza Fabrici, pankreas i slezina), smanjivanjem broja T i B limfocita, kao i smanjivanjem koncentracije proteina, a posebno globulina u krvi. Veći broj mikotoksina (aflatoksin, ohratoksin, citrinin, sterigmatocistin i patulin) ispoljava kancerogene efekte remeteći normalnu transkripciju vezivanjem sa molekulima proteina, DNA i RNA. Pored toga, utvrđeno je da određen broj mikotoksina (aflatoksin, zearalenon, sterigmatocistin i patulin) pokazuje mutageni karakter. Pojedini mikotoksini su embriotoksični, odnosno ispoljavaju teratogeno dejstvo. Većina mikotoksina koji su potentni inhibitori sinteze proteina (aflatoksin, ohratoksin, T-2 toksin i rubratoksin B) ispoljavaju i teratogeno dejstvo [12].

Specifičnost organa za dejstvo pojedinih mikotoksina povezana je za specifičnu distribuciju mikotoksina u target organima, različitu osetljivost ciljnih ćelija u zavisnosti od faze razvoja same ćelije, kao i za aktivaciju mikotoksina u toksičnije međuproizvode i/ili različite permeabilnosti ćelija pojedinih organa za različite vrste mikotoksina.

Do sada je poznat veliki broj različitih mikotoksina [31] od kojih samo manji broj ima medicinski, nutritivni i ekonomski značaj (aflatoksini, ohratoksini, trihoteceni i zearalenon).

Fumonizin / *Fumonisin*

Do sada je izolovano i identifikovano petnaestak različitih fumonizina svrstanih u serije A, B, C i P [3]. Najrasprostranjeniji su fumonizini B serije, i to molekularna forma B₁ koja je proizvod plesni *F. verticilloides* (ranije *F. moniliforme*), a prvi su je izolovali Gelderblom i sar. [8]. Kasnije je otkriveno da i druge *Fusarium* vrste mogu da budu producenti ove vrste toksina (*F. proliferatum*, *F. nygamai*, *F. anthophilum*, *F. dlamini* i *F. napiforme*), kao i plesni iz roda *Alternaria* koje sintetišu FB1. Međutim, u prirodno kontaminisanom kukuruзу mogu da se nađu samo oblici B₁, B₂ i B₃.

Fumonizini su toksični za centralni nervni sistem, jetru, pluća, pankreas i bubrege većeg broja životinjskih vrsta, a naročito konja i svinja. Mehanizam dejstva se zasniva na inhibiciji biosinteze sfingolipida [13]. Pokazali su se kao kancer promoteri koji uzrokuju leukoencefalomalaciju kod konja [15] i edem pluća kod svinja [9], dok su kod preživara smatrani daleko manje potentnim. Međutim, Whitlow i Hagler [41] navode da je fumonizin takođe toksičan i za goveda, što se manifestuje smanjenjem produkcije mleka i poremećajem nivoa enzima u serumu kao indikacije oboljenja jetre. Izlučivanje fumonizina mlekom je zanemarljivo [25]. Na osnovu rezultata ispitivanja uticaja fumonizina na živinu konstatovano je da ovaj toksin ne predstavlja naročitu pretnju po zdravlje i/ili produktivnost ove vrste. Minimalna efektivna doza od 75 ppm FB₁ u hrani je oko 150 puta viša nego najviši objavljeni nivo kontaminacije u hrani za živinu [13].

Mikotoksikološkim ispitivanjem uzoraka hrane iz različitih zemalja pokazalo se da se sadržaj fumonizina B₁ nalazi u opsegu od 0,055 do 5,0 ppm i da je najčešće manje od jedne trećine bilo pozitivno na prisusvo ovog toksina [13]. Iako do sada nije registrovan i opisan ni jedan slučaj fumonizintoksikoze u našoj zemlji, ali s obzirom na postojanje navedenih vrsta *Fusarium* gljivica kod nas, kao i na izolaciju fumonizina B₁ iz nekoliko uzoraka kukuruza i sojine sačme, smatra se da je moguće pojavljivanje ove mikotoksikoze i na našem području [16].

Deoksinivalenol / *Deoxynivalenol*

Deoksinivalenol (DON), često se nazivao i vomitoksin, uglavnom se izoluje iz kukuruza i drugih žitarica, uljanih sačmi, sena i silaže, a produkuju ga gljivice plesni roda *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. semitectum*, *F. nivale* i *F. poae*). Za njegovo prisustvo u hrani za svinje vezuju se pojava odbijanja hrane, dijareja, povraćanje, reproduktivni poremećaji i uginuća [41]. Kod goveda DON ne izaziva ozbiljnije zdravstvene poremećaje zbog aktivnosti mikroflore buraga koja ga transformiše u manje toksičan derivat, koji se potom u najvećoj meri izlučuje iz or-

ganizma. Deoksinivalenol je najčešće uzrok slabije potrošnje hrane [38] i smanjenja produkcije mleka kod muznih krava. Osetljivije su krave na početku laktacije sa visokom produkcijom mleka koje su pod većim stresom i slabijeg imuniteta, kao i grla u nutritivnom deficitu i slabijom degradacijom mikotoksina u rumenu. Tovna junad i ovce tolerišu više koncentracije deoksinivalenola u hrani bez uticaja na potrošnju, prirast i konverziju hrane [2, 42].

T-2 toksin / T-2 toxin

T-2 toksin nastaje kao toksični produkt gljivica plesni roda *Fusarium* (*F. tricinctum*, *F. roseum*, *F. poae* i *F. sporotrichioides*) koje ga sintetišu i na nižim temperaturama (2-4°C), dok na temperaturi višoj od 32°C gube tu osobinu.

Nakon ingestije T-2 toksin se vrlo brzo resorbuje u prednjim partijama digestivnog trakta, a već posle jednog časa dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi [40]. Posle toga sledi sporija faza i distribucija T-2 toksina i njegovih metabolita u pojedina tkiva, pri čemu se posle tri do četiri časa najveća količina može da nađe u jetri, bubrezima, želucu i žuči, dok u mišićima i koži maksimum dostiže posle 12 časova. Posle isteka 24 časa najviša koncentracija T-2 toksina je u organima koji služe za ekskreciju i to u žučnoj kesici, jetri, bubrezima i crevima. Enterohepatična recirkulacija odlaže ekskreciju i povećava toksičnost (pojava odloženog dejstva). Eliminacija T-2 toksina i metabolita odvija se preko urina tokom prva 24 časa, a zatim se preostali deo izlučuje bilijarnim putem preko fecesa. T-2 toksin unet ingestijom ne deponuje se u značajnoj meri u bilo kom organu, a rezidue se eliminišu efikasno tokom nekoliko dana nakon prekida konzumiranja kontaminirane hrane. Tokom konzumiranja kontaminisane hrane, T-2 toksin se izlučuje putem jaja, a koncentracija mu je viša u belancetu, nego žumancetu (0.04 vs. 0.13%), a prosečno se, tokom dugotrajne intoksikacije, jajima izlučuje oko 0.1% ingestijom unetog toksina [28].

T-2 toksin inhibira replikaciju DNK [39], a promene koje izaziva na DNK su reverzibilnog karaktera, ali se ipak smatra da T-2 toksin, pri prolongiranom dejstvu, može da indukuje mutagene, teratogene i kancerogene efekte. Mnogi trihoteceni inhibiraju sintezu proteina blokiranjem elongacije polipeptidnog lanca na položaju peptidil-transferaze na polizomskoj subjedinici 60S. Kod T-2 toksina je uočena i mogućnost ireverzibilne inhibicije inicijacije sinteze proteina koja dovodi do raspadanja polizoma. Ovaj toksin ispoljava i imunosupresivno i citotoksično dejstvo, a takođe uzrokuje i poremećaj mehanizma koji reguliše iskoščavanje vitamina A [28].

Smatra se da su trihoteceni znatno toksičniji nego ostali metaboliti *Fusarium* gljivica [31], a u okviru njih tip A je znatno toksičniji od B tipa trihotecena. Toksičnost zavisi od vrste životinja, pola i doba života, kao i načina unošenja toksina [40]. Efekat kod različitih vrsta životinja, iskazan kao relativna toksičnost, kreće se od 1 do 10 mg/kg TM i prema tome T-2 toksin se ubraja u vrlo toksične mikotoksine.

Trovanje T-2 toksinom karakteriše niži prirast uz povećanu konverziju hrane, a intenzitet poremećaja proizvodnih rezultata srazmeran je količini unetog mikotoksina i dužini ekpozicije [35]. Stepent pada proizvodnih rezultata potenciran je ukoliko su u hrani prisutni i drugi mikotoksini. Klinički simptomi se ispoljavaju depresijom, letargijom i otežanim disanjem. Lokalni epitelonekrotični efekti se ispoljavaju stomatitisom, oralnim nekrozama i ulceracijama. Rano pojavljivanje povraćanja može da prati dijareja, koja je često krvava. Produženje protrombinskog vremena i potencijalna vaskularna oštećenja izazivaju rasprostranjene hemoragije, pa i hemoragičnu dijatezu. Takođe, uočava se grozničavost, anemija, kao i inhibicija rasta i slabije iskorišćavanje hrane. Hronični efekti trovanja T-2 toksinom prvenstveno se odražavaju na proizvodne rezultate.

T-2 toksin izaziva patomorfološke promene u jetri, digestivnom traktu, bubrezima, kostnoj srži, koži i plućima, kao i u srcu, reproduktivnim organima, slezini i nervnom tkivu [28].

Zearalenon / Zearalenon

Zearalenon (F-2 toksin) je sekundarni metabolit gljivica plesni iz roda *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. roseum*, *F. nivale*, *F. tricinctum*, *F. sporotrichoides*, *F. oxysporum*, *F. moniliforme* i *F. lateritium*) [21]. Najintenzivniji rast ovih plesni odvija se pri relativnoj vlažnosti vazduha od više od 70 posto. Optimalna temperatura za razvoj plesni iznosi od 18 do 24 °C, s tim da je najveća produkcija zearalenona zapažena prilikom naizmeničnog smenjivanja srednjih i viših temperatura [33]. Zearalenon pripada grupi fitoestrogena i do sada je registrovano 15 različitih derivata koji poseduju različitu biološku aktivnost. U osnovi, imaju sličnu konfiguraciju (fenolno jezgro) kao estrogene supstancije.

Zearalenon se resorbuje iz digestivnog trakta i portalnim krvotokom transportuje do jetre [40] u kojoj se akumulira i metaboliše pod dejstvom enzima reduktaza i esteraza. Metaboličko poluvreme zearalenona iznosi 86,6 časova, a za četiri do pet dana se u najvećoj meri izluči iz organizma [39]. Zearalenon i njegovi derivati se najvećim delom eliminišu u formi glukuronida putem fecesa (40-60 posto od unete količine), a manjim delom urinom (svega dva do četiri posto od unete količine). Ovaj toksin se izlučuje i mlekom već nakon 42-44 časa posle ingestije kontaminisane hrane, a nastavlja se i tokom narednih pet dana posle prestanka njenog konzumiranja. Rezidue zearalenona i nastalih derivata mogu da se utvrde u jestivim delovima životinja hranjenih kontaminisanom hranom i to najčešće u jetri i mišićima. Čak i u mesu klinički zdravih životinja mogu da se utvrde rezidue u količini do 10 µg/kg. Zearalenon je utvrđen i u žumancu jajeta. Rezidue su kancerogene, a njihovi biološki efekti se porede sa efektima dietilstilbestrola, odnosno estradiola [36].

Zearalenon i njegovi metaboliti poseduju anaboličko i estrogeno dejstvo slično folikulo stimulirajućem hormonu. Biološka aktivnost može da se objasni kompeticijom sa 17-β-estradiolom za specifična vezujuća mesta na estro-

genim receptorima i interferencijom sa enzimima koji učestvuju u metabolizmu steroida. Mehanizam dejstva se zasniva na vezivanju za estrogene receptore proteinske prirode u citosolu, a zatim se kompleks mikotoksin-receptor transportuje u jedro ćelije. F-2 toksin ispoljava efekte u svim metaboličkim procesima na koje utiču estrogene hormoni [18], a najčešće na polnim organima i u procesu reprodukcije. Posledica je, prvenstveno, prerani seksualni razvoj kod nezrelih ženki i inhibicija normalnog razvoja testisa kod mužjaka.

Zearalenon karakteriše nešto manja toksičnost u odnosu na druge metabolite *Fusarium* gljivica. Toksični efekat kod različitih vrsta životinja, odnosno relativna toksičnost (LD₅₀) kreće se od 1 do 10 mg/kg TM i prema tome zearalenon se ubraja u vrlo toksične mikotoksine. Svinje su osetljivije na njegovo dejstvo [7] u odnosu na druge životinjske vrste, poput preživara i živine, a posebno kokoši. F-2 toksin poseduje i citotoksično i genotoksično dejstvo [4].

Vrsta i intenzitet simptoma zearalenontoksikoze zavise od vrste životinja, doba života i pola. U kliničkoj slici dominantnu pojavu predstavlja estrogene sindrom koji se manifestuje hiperemijom i edemom vulve sa blago zamućenim sluzavim vaginalnim iscetkom. U težim slučajevima javljaju se prolapsus vagine i rektuma. F-2 toksin u nižim dozama povećava veličinu mlečnih žlezda i reproduktivnih organa i/ili izaziva rano sazrevanje. U višim dozama negativno utiče na koncepciju, ovulaciju, implantaciju, fetalni razvoj i vitalnost novorođenih životinja. Pored toga, u kliničkoj slici mogu da se jave i proliv, povraćanje, odbijanje hrane, gubitak telesne mase i hemoragije. Karakteristične patomorfološke promene zapažaju se na spoljašnjim genitalnim organima u vidu edema i hiperemije [20].

Aflatoksin / Aflatoxin

Aflatoksini predstavljaju mešavinu srodnih hemijskih jedinjenja obeleženih po boji kojom fluoresciraju oznakom B (blue), koji su znatno toksičniji, i G (green). Oni su produkti sekundarnog metabolizma plesni *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*, mada postoje mišljenja da i neki drugi sojevi i vrste imaju sposobnost sinteze ovih toksina u tragovima. *Aspergillus* gljivice sposobne su za rast i sporulaciju u temperaturnom opsegu od 6 do 54°C, dok je optimalna temperatura 30 do 35°C, uz minimum 0,78a_w za rast i optimalan pH od 5.5.

Unet hranom aflatoksin se efikasno resorbuje u digestivnom traktu i u krvotok dospeva za 30 minuta, a do hepatocita za jedan čas u kojima se odvija biotransformacija. Smatra se da je među metabolitima aflatoksikol najmutageniji agens i da u jetri izaziva kancerogene promene. Izlučivanje se najvećim delom odvija putem žuči, a manjim delom urinom i mlekom (aflatoksini M). Nakon 24 časa u organizmu ostaje 20-30 posto od unetog aflatoksina. Biološko poluvreme raspada iznosi 72-96h, a 7 dana posle prestanka korišćenja kontaminisane hrane rezidue aflatoksina i njegovih metabolita utvrđene su samo u jajima i mleku. Aflatoksin ima tendenciju da se deponuje u svim mekim tkivima i masnim depozitima, a

najviše u jetri i bubrezima. Detekcija rezidua je relativno teška i moguća je samo za izvorni oblik toksina i njegov metabolit M₁ [24].

Primarno toksično dejstvo aflatoksina se ispoljava na nivou interakcije sa genetskim materijalom. Molekul prodire u ćeliju i njeno jedro, a zatim ulazi između baznih parova DNK. Stvaraju se greške u transkripciji DNK, čime se u velikoj meri usporava proces prenošenja informacije, a posledica je inhibicija sinteze proteina, odnosno sinteza „pogrešnih” proteina. Takođe je dokazano i imunosupresivno dejstvo aflatoksina kod pilića i ćuraka, kao i kod nekih laboratorijskih životinja [37].

Aflatoksini predstavljaju veoma toksična jedinjenja za većinu vrsta životinja. Prema relativnoj toksičnosti (LD₅₀) najosetljivije su patke i ćurke (0,3-0,6 mg/kg TM), zatim svinje (0,6 mg/kg TM) i preživari (0,2 mg/kg TM), dok su kokoši najotpornije (6,5-16,5 mg/kg TM) [13].

Za kliničku sliku akutne aflatoksikoze karakteristični su depresija, anoreksija, ikterus i hemoragije. Steatoreja je čest nalaz, kao i hemoragije po mnogim delovima tela kod svinja, kod životinja u laktaciji smanjenje produkcije mleka do potpunog prestanka, a kod ptica uginuća za 7-14 dana najčešće u opis-tonusu i nogama ispruženim unazad. Kod brojlera se poremećaji [21] ispoljavaju kao retardiran rast i slabija konverzija hrane (0,25 kg/kg), poremećena imunogeneza (0,6 mg/kg) ili egzitus (oko 1 mg/kg). Kod nosilja su najupečatljivije promene nekih biohemijskih parametara, kao i pad nosivosti i telesne mase. Kod hronične aflatoksikoze klinička slika je atipična i manifestuje se smanjenjem potrošnje hrane, povećanjem konverzije, padom telesne mase, mlečnosti i nosivosti, kao i izrazitim padom imuniteta. Posledice su i kancerogeni, mutageni, embriotoksični i teratogeni efekti.

Patomorfološke promene se razvijaju na većem broju organa, a jedan od indikatora intoksikacije aflatoksinom je i povećana relativna masa unutrašnjih organa. S obzirom na pripadnost hepatotoksičnoj grupi mikotoksina, najčešće i najizraženije promene se zapažaju na jetri, i to u vidu diskoloracija, nekroza, hemoragija, masne infiltracije i atrofije. Takođe su prisutne hemoragije i nekroze duž celog intestinalnog trakta i proliferacija žučnih kanala. Aflatoksin B₁ na bubrezima izaziva nefroze, a količine toksina u hrani veće od 0,2 ppm izazivaju atrofiju testisa, prekide u germinativnom epitelu i prestanak spermatogeneze, kao i usporen razvoj jajnika uz smanjenu relativnu masu i izraženu folikularnu atreziju [24].

Ohratoksin / *Ochratoxin*

Ohratoksin sintetišu skladišne gljivice plesni iz roda *Aspergillus* (*A. alutaceus*, *A. sulphureus*, *A. melleus* i *A. alliaceus*) i *Penicillium* (*P. viridicatum*, *P. verrucosum*, *P. cyclopium* i *P. commune*) u uslovima vlažnosti sredine većoj od 16 posto, a optimalno vreme za stvaranje toksina je 7-14 dana. Maksimalna produkcija se odvija na temperaturi 20 do 25°C, ali je moguća i u opsegu od 2 do 31°C.

Ohratoksin se najvećim delom resorbuje u prednjim partijama digestivnog trakta i krvotokom dospeva do bubrega i jetre prvenstveno, a u manjoj meri i do miškulature u kojoj se deponuje. Izlučivanje se uglavnom odvija preko urina, zatim fecesom, dok je eliminacija mlekom minimalna. Takođe se navodi i ekskrecija ohratoksina preko jaja [19].

Mehanizam dejstva ohratoksina zasniva se primarno na dejstvu na enzime koji učestvuju u metabolizmu fenilalanina i na funkcije mitohondrija [29]. Sekundarni mehanizam vezan je za povećanu lipidnu peroksidaciju u mikrozomima jetre i bubrega [6]. Treći mehanizam toksičnosti ohratoksina zasniva se na inhibiciji respiracije u mitohondrijama [40] gde deluje kao kompetitivni inhibitor proteina prenosilaca lokalizovanih na unutrašnjoj membrani mitohondrija. On je i teratogeni agens različite potentnosti kod različitih životinjskih vrsta, što je posledica različitih mogućnosti placentarnog transfera. Osetljivi su miševi, pacovi, hrčkovi i pilad, dok su svinje otporne. Kancerogena svojstva ohratoksina ispoljavaju se velikom učestalošću renalnih adenoma i karcinoma, naročito kod mužjaka, i to čestim metastazama u jetri i limfnim čvorovima, a kod ženki multiplikacijom fibroadenoma u mlečnoj žlezdi. Ohratoksin A poseduje i imunosupresivna svojstva [13].

Toksični efekti zavise od vrste i starosti životinje, pola, zdravstvenog stanja, kao i stepena kontaminiranosti i dužine ingestije kontaminisane hrane. Takođe na toksičnost značajno utiče forma toksina (OA, OB, OC, OD, OA metil-estar, OB metil-estar, OB etil-estar, Oa i Ob). LD₅₀ za pačice iznosi oko 0,5 mg/kg TM (do 3 mg/kg TM), za koze 3 mg/kg TM, svinje 6 mg/kg TM, kod bigl pasa 9 mg/kg TM, za goveda 13 mg/kg TM, za ženke pacova 21,4 mg/kg TM i za mužjake 30,3 mg/kg TM.

Ohratoksikoza se najčešće ispoljava anoreksijom, povišenom temperaturom, dijarejom i uremijom. Patognomonični simptomi, posebno kod svinja, su polidipsija i poliurija sa glukozurijom. Smatra se da je promena nivoa ukupnih proteina i albumina najosetljiviji indikator akutne ohratoksikoze. Takođe, ispitivanjem urina, pored prisustva OA i njegovih metabolita, može da se utvrdi niži pH i prisustvo proteina [19]. Za hroničnu ohratoksikoza karakteristična je nespecifična klinička slika sa zaostajanjem u rastu, padom telesne mase, slabijom potrošnjom hrane i povećanjem stepena konverzije hrane. Patomorfološke promene nalaze se prvenstveno na bubrezima i jetri. Bubrezi su uvećani i bleđi (kao kuvani), a jetra masno degenerisana.

Bezbedni nivoi mikotoksina / *Safe levels of mycotoxins*

Mikotoksini su genotoksične supstancije koje mogu da budu prisutne u velikom broju hraniva i namirnica. Za supstancije takvog tipa ne postoje granice ispod kojih ne ispoljavaju svoje negativne efekte, pa može da se zaključi da se ne mogu da odrede ni dnevne tolerantne količine. Postojeće naučno-tehničko znanje primenjeno na skladištenje i proizvodnju hrane za sada ne može da spreči

kontaminaciju hrane i rast gljivica, odnosno da omogući potpunu eliminaciju prisutnih miktoksina. Samo iz tog razloga se preporučuje da se odrede maksimalne količine u hrani koje treba da budu toliko niske da obezbede dovoljnu zaštitu zdravlja ljudi. S obzirom da sva toksikološka istraživanja u sebi sadrže određeni stepen nesigurnosti, mora da se pristupi određivanju maksimalnih količina što uključuje dovoljno bezbednu granicu, čak i u slučajevima da se negativni efekti na zdravlje ne mogu ubedljivo da dokažu.

Uvođenje zakonske regulative o maksimalnim količinama štetnih materija u EU podrazumeva uključivanje različitih naučnih organizacija, autoriteta i drugih tela u proces izrade legislative.

Sumiranje toksikoloških ispitivanja, u odnosu na uticaj supstancija na zdravlje ljudi i životinja, kao i uticaj na spoljašnju okolinu, zasniva se na međusobnoj saradnji tri organizacije i to IPCS (International Programme on Chemical Safety), IARC (International Agency on Research on Cancer) i JEFCA (Joint FAO/WHO Committee on Food Additives and Contaminants). Unutar EU, ovaj deo procesa sprovodi Naučni komitet za hranu (SCF – Scientific Committee on Food). Pored toga, u procesu pripremanja radnog materijala učestvuje i veći broj radnih i ekspertskih grupa sačinjenih od delegata iz svih zemalja članica. Posle detaljne obrade podataka i konsultacija, radni predlog se daje SCF-u za finalno preispitivanje, nakon čega Evropska komisija obrazuje Upravljački komitet, u ovom slučaju za hranu (Steering Committee for Food), koga čine predstavnici svih zemalja članica, što ultimativno rezultira prihvatanjem donešene direktive ili zakona. Tokom celog procesa uzima se u obzir činjenica da je EU značajan partner i činilac internacionalne trgovine tako da se prilikom pripreme predloga o maksimalno dozvoljenim količinama uzimaju u obzir i internacionalni standardi ili norme (na primer *Codex Alimentarius*) kako bi se osiguralo da se međunarodna trgovina ne ometa bez opravdanja.

JEFCA (Joint FAO/WHO Committee on Food Additives and Contaminants) je naučno savetodavno telo FAO i WHO organizacija koje obezbeđuje mehanizme za ispitivanje toksičnosti aditiva, rezidua i kontaminanata u hrani. Ispitivanje bezbednosti kontaminanata zasniva se na različitim postupcima u proceni rizika. Kvalitativna indikacija da kontaminant može da izazove štetne efekte na zdravstveno stanje (identifikacija hazarda) je najčešće sastavni deo informacije na osnovu koje JEFCA interveniše. Pored toga, kvalitativno i kvantitativno ispitivanje prirode štetnih efekata (karakterizacija hazarda) je uključeno u podatke. Toksikološka ispitivanja koje je izveo JEFCA imaju kao rezultat tolerantni nedeljni unos (PTWI- provisional tolerable weekly intake), a termin provisional ukazuje na privremenu prirodu ispitivanja u pogledu relevantnih podataka. U principu, istraživanja su bazirana na određivanju nivoa koji nema efekata (NOEL no-observed-effect-level) i korišćenju faktora bezbednosti. Faktor bezbednosti je broj koji dobijene vrednosti nivoa koji nema efekata u ispitivanjima na životinjama deli sa 100 (10 u vezi ekstrapolacije rezultata sa životinja na ljude i 10 zbog individualne osetljivosti), čime se dobija tolerantni nivo unosa. S obzirom da nivo koji nema efekte ne

postoji za karcinogene supstancije (aflatoksin) koristi se nivo koji se opisuje kao toliko nizak koliko može da se postigne (ALARA – as low as reasonable achievable) koji predstavlja nivo kontaminanta koji ne može da se smanji ili eliminiše bez značajnog efekta na obezbeđivanje hrane [26].

Procenom ekspozicije i karakterizacijom rizika se, pored JEFCA, bave i CCFAC (Codex Committee on Food Additives and Contaminants), Joint UNEP/FAO/WHO Food Contamination and Monitoring Programme, kao i ekspert-ska tela na nacionalnom nivou, a svi rezultati se koriste kao uputstva za razvoj i implementaciju maksimalnih nivoa kontaminenata (*Codex maximum levels*).

Regulative i direktive unutar EU permanentno su podložne preispitivanju i uvođenju novih koje su bazirane na najnovijom naučnim i tehničkim mogućnostima. Pored toga, postoje i nacionalna zakonska regulativa u zemljama članicama koja se odnosi na hraniva ili mikotoksine koji nisu regulisani evropskim zakonom. U pojedinim slučajevima, nacionalna zakonska regulativa može da propiše i maksimalne količine štetnih supstancija niže od postojećih u evropskim direktivama, što može da dovede do značajnih dispariteta između zemalja članica EU i konsekventnog rizika poremećaja kompeticije. Generalno, maksimalno dozvoljene količine kontaminenata zasnovane su na kompromisu između zaštite potrošača i ublažavanja ograničavanja trgovine [5, 31].

Od otkrića aflatoksina ranih 1960-tih, MDK su uvedene u mnogim zemljama radi zaštite potrošača od štetnih efekata mikotoksina prisutnih u hranivima i hrani. Prema zvaničnim izveštajima [1995] postoje podaci o zakonskoj regulativi u pogledu mikotoksina za 90 zemalja u svetu, pri čemu 13 zemalja nema zakonsku regulativu. Podaci nisu poznati za oko 40 zemalja, većinom iz Afrike, sa više od 5 000 000 stanovnika. Za postizanje konsenzusa oko MDK za pojedine mikotoksine treba još dosta istraživanja i usaglašavanja.

Neke zemlje su primenile nultu toleranciju pri regulisanju prisustva pojedinih mikotoksina u nekim hranivima. Međutim, ovakav način može da bude neprimenljiv, a u svakom slučaju je i nepraktičan. Pre svega, mikotoksini su prirodni kontaminanti koji često ne mogu da budu potpuno isključeni iz lanca ishrane. Sa druge strane, analitičke metode nisu toliko razvijene da bi mogle da detektuju ovaj nivo, pa se na internacionalnom nivou preporučuje da tolerantni nivoi budu bazirani na ispitivanju rizika, a ne na analitičkim graničenjima (nivoi ispod kojih je nemoguća detekcija u analitičkom smislu).

U našoj zemlji maksimalno dozvoljene količine mikotoksina regulisane su Pravilnikom o maksimalno dozvoljenim količinama štetnih materija i sastojaka u stočnoj hrani (2/90) koji proističe iz Zakona o zaštiti životinja od zaraznih bolesti koje ugrožavaju celu zemlju (Sl. List SFRJ 43/86). Potrebno je da se istakne da naša zemlja pripada malobrojnim zemljama koje regulišu tolerantne nivoe za više vrsta mikotoksina (aflatoksin, ohratoksin, zearalenon, trihoteceni) što može da predstavlja značajnu prednost pri harmonizaciji nacionalne regulative sa regulativama EU. Međutim, kritički posmatrajući, neophodno je da se postojeća regulativa inovira u skladu sa novijim naučnim saznanjima i praktičnim

implikacijama, kao i u odnosu na priznatu i opšteprihvaćenu metodu određivanja maksimalno dozvoljenih količina.

Međutim, ostaje opravdana opasnost od krute interpretacije zakonske osnove, s obzirom da je poznato da korišćenje hrane sa niskim sadržajem mikotoksina tokom dužeg vremenskog perioda ispoljava slične efekte kao kratkotrajna upotreba hrane sa većom količinom mikotoksina, a problem se usložnjava i prisustvom i interakcijom mikotoksina prisutnih u hranivima i/ili hrani koji međusobno potenciraju štetne efekte. Zato bi procena upotrebljivosti hrane za životinje i dalje bila oslonjena na institucije i stručnjake kojima je ovaj problem jedan od uže naučnih i stručnih aktivnosti.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Bočarov-Stančić Aleksandra, Milovac Milica, Gološin Biljana: Nalaz mikotoksina u žitaricama i stočnoj hrani. Savetovanje ITNMS, Beograd, 2000. - 2. Boland E.W., Anderson H.H., Casper P.T., Berg Dhuyvetter, Dhuyvetter D.V.: The effects of increasing vomitoxin (DON) levels from scab infested barley fed to feedlot steers. Beef Prod. Field Day. Carrington Res. Ext. Ctr. Livestock Unit. North Dakota State University Ag. Expt. Sta. 17, 34, 1994. - 3. Đilas Sandra, Abramović Biljana, Mašić Z.: Rasprostranjenost fumonizina i metode njihovog određivanja, Zbornik 15 savetovanja veterinara Srbije, 110-117, Zlatibor, 2003. - 4. El-Makawy Aida, Hassanane S. M., Abd Alla A. M. E.: Reprod. Nutr. Dev. 41, 79-89, 2001. - 5. European Commission: The general principles of food law in the EU-Commission Green Paper, O.J. COM (97) 176 final, Brussels 30/04/1997, ISBN92-78-19509-x, Catalogue number: CB-co-97-196-EN-C, 1997. - 6. Fuchs R.: Distribution and fate of ochratoxin A in experimental animals. Doctorial thesis. Faculty of Veterinary Medicine, Uppsala, Sweden, 1988. - 7. Gaumy J. L., Bailly J. D., Benard G., Guerre G.: Zearalenone: origin and effect on farm animals. Rev. Med. Vet. 152, 123-136., 2001. - 8. Gelderblom W. C. A., Jaskiewicz K., Marasas W. F. O., Thiel P. G., Horak R. M., Vleggaar R., Kriek N. P. J.: Fumonisin: Novel mycotoxins with cancer-promoting activity produced by *Fusarium moniliforme*. Appl. Environ. Microbiol. 54:1806, 1988. - 9. Harrison L. R., Colvin B. M., Greene J. T., Newman L. E., Cole R. J.: Pulmonary edema and hydrothorax in swine produced by fumonisin B₁, a toxic metabolite of *Fusarium moniliforme*. J.Vet.Diagn.Invest. 2, 217, 1990. - 10. Hoerr R., Thruston R.: Diagnosis of mycotoxicoses. Elsevier, Amsterdam, Netherland, 1986. - 11. Humphreys J.: Veterinary Toxicology, 3rd ed., Baillere & Tindall Comp., London, Great Britain, 1988. - 12. Joseph R., Leonard S.: Mycotoxins in human and animal health. Pathtox Publichers, New York, USA, 1977. - 13. Leeson S., Diaz G., Summers J.: Poultry metabolic disorders and mycotoxins. Univ. Books, Guelph, Canada, 1995. - 14. Leibteseder J.: Mycotoxin in animal feedingstuffs. Biomin Gesunde Tierernahrung Int. Gesembh, Vienna, Austria, 1989. - 15. Marasas W. F. O., Kellerman T. S., Gelderblom W. C. A., Coetzer J. A. W., Thiel P. G., van der Lugt J. J.: Leukoencephalomalacia in a horse induced by fumonisin B₁ isolated from *Fusarium moniliforme*. Onderstepoort J. Vet Res 55, 197, 1988. - 16. Mašić Z., Adamović M., Đilas Sandra, Mihaljev Ž.: Mikotoksini u patofiziologiji ishrane goveda, Veterinarski glasnik, 57, 3-4, 191-199, 2003. - 17. Mašić Z., Jakić-Dimić D., Stančev V., Sinovec Z.: Pregled kvaliteta smeša za ishranu svinja. Vet. glasnik, 56, 41-52, 2002. - 18. Mitterbauer Rudolf, Weindorfer Hanna, Safaie Naser, Krska Rudolf, Lemmens Marc, Ruckenbauer, Karl Kuchler Gerhard Adam Peter: A Sensitive and Inexpensive Yeast Bioassay for the Mycotoxin Zearalenone and Other Compounds with Estrogenic Activity. Applied and Environmental Microbi-

ology, February 2003, 805-811, 69, 2, 2003. - 19. Nedeljković-Trailović Jelena: Značaj ohratoksina u veterinarskoj medicini, II Sav. Clinica Veterinaria, 183-187, 2000. - 20. Nešić Ksenija: Efikasnost mineralnog i organskog adsorbenta u ublažavanju toksičnih efekata zearalenona na proizvodne rezultate i patomorfološke promene prasadi. Magistarska teza, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 2003. - 21. Ožegović L., Pepeljnjak S: Mikotoksikoze, Školska knjiga, Zagreb, 1995. - 22. Pasteiner S: Mycotoxins in animal husbandry. Biomin Gesunde Tierernahrung Int. GesembH, Wien, Austria, 1998. - 23. Rašković D: Tov junadi sa posebnim osvrtom na primenu „Ralgroa”. Specijalistički rad, Veterinarski fakultet, Beograd, 1990. - 24. Resanović Radmila: Ispitivanje zaštitnog dejstva modifikovanog klinoptilolita na živinu izloženu dejstvu aflatoksina. Doktorska disertacija, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 2000. - 25. Richard J. L., Meerdink G., Maragos C. M., Tumbleson M., Bordson G., Rice L. G., Ross P. F.: Absence of detectable fumonisins in the milk of cows fed *Fusarium proliferatum* (Matsushima) Nirenberg culture material. Mycopathologia 133, 123, 1996. - 26. Sinovec Snežana, Sinovec Z: Zakonska regulativa o mikotoksinima, Zbornik 15 savetovanja veterinarara Srbije, 87-96, Zlatibor, 2003. - 27. Sinovec Snežana: Patohistološke i ultrastrukturalne promene u jetri i srcu pacova tretiranih T-2 toksinom i procena mogućnosti njihove restitucije. Doktorska disertacija, Veterinarski fakultet, Beograd, 1996. - 28. Sinovec Snežana: Značaj T-2 toksina u veterinarskoj medicini, II Sav. Clinica Veterinaria, 188-193, 2000. - 29. Sinovec Z., Nedeljković-Trailović Jelena, Sinovec Snežana: Značaj ohratoksina u ishrani živine, Biotehnologija u stočarstvu, 14, 5-6, 33-42, 1998. - 30. Sinovec Z., Palić T., Ivetić V: Značaj mikotoksina u veterinarskoj medicini. II Sav. Clinica Veterinaria, 167-177, 2000. - 31. Sinovec Z., Resanović Radmila, Sinovec Snežana: Presence, effects and prevention of mycotoxicosis, Biotechnology in Animal Husbandry 19, 5-6, 345-356, 2003. - 32. Smith, J., Moss M.: Mycotoxins - Formation, analysis and significance. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, Great Britain, 1985. - 33. Steyn S.: Mycotoxin production, isolation, separation and purification. Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, Netherland, 1984. - 34. Šefer D., Jovanović N., Nedeljković J., Sinovec Z.: Kontaminacija krmnih smeša za ishranu svinja mikotoksinima. Uzgoj i zaštita zdravlja svinja, 27-28, 1994. - 35. Šefer D.: Uticaj T-2 toksina na proizvodne rezultate i zdravstveno stanje pilića u tovu, Magistarska teza, Veterinarski fakultet, Beograd, 1993. - 36. Šefer D.: Značaj zearalenona u veterinarskoj medicini, II Sav. Clinica Veterinaria, 194-198, 2000. - 37. Terao K., Ohtsubo B.: Mycotoxins and Animal Foods. CRC Press, Florida, USA, 1991. - 38. Trenholm H. L., Thompson B. K., Hartin K. E., Greenhalgh R., McAllister A. J.: Ingestion of vomitoxin (deoxynivalenol)-contaminated wheat by nonlactating dairy cows. J.Dairy Sci. 68, 1000, 1985. - 39. Ueno Y.: Trichotecenes - Chemical, biological and toxicological aspects. Kodansha LTD, Tokyo, Japan, 1983. - 40. Uraguchi K., Yamazaki M.: Toxicology, biochemistry and pathology of micotoxins. Halsted Press, New York, USA, 1978. - 41. Whitlow L. W., Hagler W. M. JR: An association of mycotoxins with production, health and reproduction in dairy cattle and guidelines for prevention and treatment, Biotechnology in the Feed Industry, Proceedings of Alltech's 15th Annual Symposium, 401-419, 1999. - 42. Windels H. F., DiCostanzo A., Goodrich R. D.: Effect of deoxynivalenol from barley on performance and health of large frame crossbred steers. Minnesota Cattle Feeder Rep. B-417. St. Paul, MN, 1995. - 43. Wylie T., Morehouse L.: Mycotoxic fungi and chemistry of mycotoxins, vol. 1. Merce Dekker, INC, USA, 1977. - 44. Wylie T., Morehouse L.: Mycotoxicoses of domestic and laboratory animals, poultry and aquatic invertebrates and vertebrates, 2. Merce Dekker, INC, USA, 1977a.

ENGLISH

MYCOTOXICOSES IN ANIMALS CAUSED BY SECONDARY METABOLITES OF MOLDS

Ksenija Nesic, Z. Masic, Z. Sinovec

It is estimated that at least 25% of grain and other cereals are today contaminated with known mycotoxins, while a large number of them are probably contaminated with as yet unidentified mycotoxins. Mycotoxins produce mold mycea, and it is believed that over 220 species have this characteristic. A large number of different mycotoxins has been identified so far, of which only a small number are of medicinal, nutritive and economic significance (aflatoxins, ochratoxins, trichotecenes, zearalenon). The listed mycotoxins present secondary metabolites, primarily the species *Aspergillus*, *Fusarium* and *Penicillium*.

Mycotoxicoses pose a nutritive-medical, but also a diagnostic problem, because certain mycotoxins cause changes in a number of organs. Diseases caused by mycotoxins are not contagious, they are connected with food and/or specific feed, they are similar to avitaminoses, they are not treated with antibiotics or other medicines, and they do not cause an immunological response in the organism because they are of small molecular mass so that animals are permanently protected from their effects. The content of mycotoxins in food and/or feed in practical conditions more often causes the appearance of chronic mycotoxicoses, and the effects of smaller quantities over a longer time period are the same as of bigger quantities over a short period.

The early or timely establishment of the presence of mycotoxins in food and the subsequent elimination of the contaminated food from use can alleviate the negative effects, but a certain time period is required for the elimination of the resorbed quantities of mycotoxins and the disappearance of the harmful effect. That is why constant and multi-level monitoring of sanitary hygiene of feed must be practiced in production conditions in order to secure a swift and efficient reaction, as currently the only manner for the successful prevention of the harmful effects of mycotoxins.

Key words: animals, mycotoxicoses, secondary metabolites of molds

РУССКИЙ

ОТРАВЛЕНИЯ ЖИВОТНЫХ, ВЫЗВАННЫЕ ВТОРИЧНЫМИ МЕТАБОЛИТАМИ ПЛЕСЕНИ

Ксения Нешич, З. Машич, З. Синовец

Оценивается, что в настоящее время меньше всего 25% зерновых злаков и другого зерна, контаминировано известными микотоксинами, пока вероятно большая часть контаминирована с ещё неидентифицированными микотоксинами. Микотоксины производят грибы плесени, а считается, что это свойство имеет сверх 220 видов. До сих пор известно большое число различных микотоксинов из которых только более маленькое число имеет медицинское, питательное и экономическое значение (альфатоксины, охратоксины, трихотецены, зearаленон). Приведённые

микотоксины представляют собой вторичные метаболиты, прежде всего, *Aspergillus*, *Fusarium* и *Penicillium* вид.

Микотоксикозы представляют собой питательно-медицинскую, но и диагностическую проблему, ибо некоторые микотоксины вызывают изменения на больше органов. Заболевания, вызывающие микотоксины на контагиозные, связанные для корма и/или специфические корма, похожи авитаминозам, не лечатся антибиотиками и другими лекарствами, а в организме не вызывают иммунологический ответ ибо маленькие молекулярные массы и животные длительно незащищённые от их действия. Содержание микотоксинов в кормах и/или корме в практических условиях чаще вызывает явление хронических микотоксикозов, а действие более низких количеств в течение более долгого времени имеет тот же самые эффекты как более большие количества в течение более короткого времени.

Ключевые слова: животные, отравления, вторичными метаболитами плесени