

Mikotoksini u hrani za životinje - rizik po zdravlje ljudi*

Z. Sinovec, Radmila Resanović

Uvod

Mikotoksini su toksični sekundarni metaboliti većeg broja saprofitskih plesni koji u organizam životinja i ljudi najčešće dospevaju putem kontaminirane hrane preko spora, konidija i fragmenata micelijuma. Alimentarnim unošenjem toksina gljivica u organizam životinja i ljudi nastaju intoksikacije, tzv. mikotoksikoze, koje, s obzirom na to da su vezane za hranu, mogu da poprime široke razmere (Ueno, 1983). Štete u stočarstvu, koje nastaju usled mikotoksikoza, mogu da bude velike. Ispoljavaju se u vidu direktnih gubitaka zbog uginjavanja životinja ili, još češće, nastaju indirektno zbog pada proizvodnih i reproduktivnih sposobnosti životinja. Poseban problem predstavlja mogućnost da u organizmu životinja koje su konzumirale kontaminiranu hranu mikotoksinima mogu da se nađu rezidue u različitim količinama, pa može da dođe do ispoljavanja štetnih efekata i kod ljudi.

Istorijat

Pretpostavlja se su mikotoksini bili prisutni u hrani za životinje i ljude od početka života na Zemlji, a prvi podaci o štetnim efektima upotrebe plesnive hrane u Kini datiraju još pre 5.000 godina. Danas se pouzdano zna da su mikotoksikoze uzročno-posledično vezane za pojavu nekoliko trovanja veoma širokih razmera, kao i smrt stotine hiljada životinja i ljudi u Evropi i drugim kontinentima u prethodnom milenijumu.

Trovanja ljudi i životinja izazvana toksinima ražene gljivice (ergot alkaloidi) spadaju među najstarije poznate mikotoksikoze koje su opisane još u XVI veku. Smatra se da je 934. godine, kao posledica trovanja ergot alkaloidima (Pitt, 1997), u Limožu, u Francuskoj, umrlo oko 40.000 ljudi ("St.

Antony's fire"). Trovanja ergot alkaloidima se još uvek sporadično sreću u pojedinim zemljama Azije i Afrike (Demeke i sar., 1978).

Još krajem XIX veka, zapažena je povezanost ishrane plesnivim kukuruzom sa oboljenjima ljudi, naročito dece. U Japanu, je krajem XIX i početkom XX veka uočena uzročno-posledična veza između konzumiranja buđavog pirinča ("*yellow rice toxins*") i razvoja različitih poremećaja zdravlja ljudi, uključujući i akutni beriberi (Uraguchi, 1971). Krajem XIX veka, kao i tokom II svetskog rata, u Rusiji je zabeležena pojava alimentarne toksične aleukije (ATA) koja je izazvana korišćenjem žitarica kontaminiranih plesnima *Fusarium* vrsta (Jacobsen i sar. 1983).

Mikotoksini

S obzirom na učestalost pojavljivanja u hrani za životinje, a u vezi sa uslovima na našem geoklimatskom području, u najznačajnije gljivice mogu da se svrstaju *Aspergillus* i *Fusarium* vrste koje kontaminiraju hranu za životinje u polju i skladištima.

Aspergilotoksini. U ovu grupu svrstavaju se brojni mikotoksini (sterigmatocistin, citrulin, patulin), ali su aflatoksini i ohratskine svakako najvažniji predstavnici ove grupe.

Aflatoksini se, prema strukturi molekula, svrstavaju u grupu heterocikličnih derivata bisfuranokumarinskog tipa, a aflatoksin B₁ (AFB₁) je najtoksičniji mikotoksin, kako za ljude, tako za životinje. Kada je reč o toksičnosti aflatoksina sa implikacijama na zdravlje ljudi, svakako najvažniji metabolit je aflatoksin M₁, dok su aflatoksin M₂ i M₄ od mnogo manjeg značaja (Gorelik, 1990).

Najčešći put resorpcije aflatoksina je putem gastrointestinalnog trakta, pluća i kože. Brzina transporta ove hemijske supstance kroz ćelijske membrane je u direktnoj korelaciji sa njihovom liposolubilnošću (Klassen i Rosman, 1991).

Aflatoksin ima tendenciju da se deponuje u sva meka tkiva i masne depoe životinja. Najveći stepen

* Uvodni rad saopšten na međunarodnom 53. savetovanju industrije mesa 13-15. juna 2005. godine, Vrnjačka Banja

AUTORI: Prof. dr Zlatan Sinovec, doc. dr Radmila Resanović, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

akumulacije aflatoksina odvija se u tkivima u kojima se vrši njegova biotransformacija, a to su jetra i bubrezi (Leeson i Summers, 1995). Aflatoksini uneti hranom prolaze kroz želudačno-crevni trakt i dospavaju u krvotok za 30 minuta, a u jetru za 1 sat. Generalno, detoksifikacija stranog molekula aflatoksina u jetri rezultira formiranjem polarnijeg produkta koji može biti manje ili više toksičan. Biodegradacija molekula aflatoksina u hepatocitima se odvija na najmanje šest načina (Ueno, 1983), a smatra se da je među metabolitima aflatoksina B₁ aflatoksinol najmutageniji agens i da u jetri izaziva kancerogene promene.

Putem žuči se izlučuje oko 60%, a manji deo mokraćom i mlekom u obliku metabolita M₁, P₁ i Q₁ ili u obliku njihovih konjugata. Poluživot aflatoksina u jetri iznosi 1,4 dana, a nakon 24 časa u organizmu ostaje 20-30% od unetog aflatoksina (Pokrovsky i sar., 1972).

Rezidue aflatoksina se mogu naći u tkivima i organima, kao i u jajima nosilja i mleku životinja hranjenih hranom zagađenom aflatoksinom (Leeson i Summers, 1995). U mleku za ishranu ljudi maksimalno dozvoljena količina AFM₁ je 0,05 µg/kg, odnosno 0,025 µg/kg ako je mleko namenjeno za ishranu dece. Aflatoksini se mogu detektovati u svim delovima jajeta najranije 10 časova nakon ovulacije. Količina aflatoksina opada u belancetu nakon 48 časova, dok sadržaj u žumancetu i ljusci raste (Jacobson i Wisman, 1974).

Aflatoksini, posebno AFB₁, spadaju u visoko toksična jedinjenja (LD₅₀ 1-50 mg/kg), a pored akutne toksičnosti ispoljavaju i veoma izražen kancerogeni efekat (Eaton i Groopman, 1994). Internacionalna agencija za istraživanje kancera (IARC) klasifikovala je AFB₁ u grupu 1 kancerogena, jer je rizik od mogućnost nastanka primarnog karcinoma jetre ljudi veoma visok (Henry i sar., 2001, 1999).

Pored hepatocelularnog karcinoma, javlja se toksični hepatitis i fibroza jetre. Kod dece u tropskim područjima uočen je i Rejov sindrom, a od velikog značaja je i lučenje AFM₁ kod žena dojilja koje su bile izložene dejstvu aflatoksina.

Ohratoksini, od koji je najvažniji tip A (OTA), su po hemijskoj strukturi derivati izokumarina (Betina, 1984) i resorbuju se relativno sporo iz digestivnog trakta (Uraguchi i Yamazaki, 1978). Visok afinitet ohratoksina prema proteinima plazme je bitan faktor koji olakšava pasivnu resorpciju nejonizovane forme toksina iz digestivnog trakta, ali i otežava njegovu eliminaciju iz organizma limitirajući glomerularnu filtraciju i renalnu ekskreciju.

U jetri se OTA hidrolizuje, pri čemu su nastali metaboliti manje toksični. Izlučuju se putem žuči u

creva, a zatim podležu reapsorpciji (Sinovec i sar., 1998). Fecesom se izlučuje oko 11% nepromenjenog OA, kao i oko 23-33% metabolisanog mikotoksina u formi Oa.

Izlučivanje se efikasno odvija i preko urina (11% nepromenjenog OTA), ali OTA podleže reapsorpciji i u bubrežnim tubulima, što predstavlja osnovu rezidualnog efekta mikotoksina u bubrezi, a verovatno i u čitavom organizmu (Fuchs, 1988). Karakteristično je da živina poseduje sposobnost efikasnije i brže ekskrecije ovog mikotoksina tako da se u toku 48 h izluči oko 90% ingestijom unetog OTA (Galtier i sar., 1981).

Značajna je mogućnost deponovanja ohratoksina i njegovih metabolita u jestivim delovima svinja i živine (Mašić, 1986; Zurovac-Kuzman, 2001) i to u bubrezi i jetri (Fuchs, 1988), a u znatno manjoj meri u muskulaturi i masnom tkivu (Jonker i sar., 1999). Zato je u skandinavskim zemljama uveden obavezan pregled mesa i bubrega zaklanih svinja u klanicama, a WHO je propisala maksimalno dozvoljene koncentracije OTA u mesu zaklanih životinja. Pregledom mesa može se utvrditi prisustvo rezidua OTA kod većeg broja klinički zdravih životinja (i do 25%), a slični rezultati su dobijeni u ranijim istraživanjima (Miličević, 2004).

Eliminacija mlekom je minimalna (oko 0,5% ingestijom unetog toksina), a postoji mogućnost eliminacije ohratoksina preko jaja pri čemu se više deponuje u žumancetu nego u belancetu.

Poseban značaj, ovaj toksin ima i zbog veze sa Balkanskom endemskom nefropatijom ljudi koja predstavlja hronično oboljenje sa letalnim završetkom (Radovanović, 1991a). Izvedenim ispitivanjima (Radić i sar., 1986) utvrđeno je da je 56,6% ispitivanih seruma ljudi sa nefropatičnog područja zapadne Posavine bilo pozitivno na prisustvo ohratoksina A.

IARC je klasifikovala OTA u potencijalne kancerogene za populaciju ljudi (grupa B), jer je, pri visokom sadržaju OTA u hrani (Ciegler i Vesonder, 1983), uočena visoka učestalost renalnih adenoma i karcinoma (Radovanović, 1991). Značaj OTA-indukovanih renalnih karcinoma je povećan čestim metastazama u jetri i limfnim čvorovima kod mužjaka, a multiplikacijom fibroadenoma u mlečnoj žlezdi ženki.

Fusariotoksini. Ova grupa mikotoksina je najčešće identifikovana grupa mikotoksina u hrani, a u ovu skupinu se, osim zearalenona i trihotecena, svrstavaju i fumonizini, moniliformin i fuzarična kiselina.

Zearalenon (F-2) pripada grupi fitoestrogena i do sada je identifikovano 15 različitih derivata koji

poseduju različitu biološku aktivnost (*Betina*, 1984). U osnovi, imaju sličnu konfiguraciju (fenolno jezgro) estrogenim supstancama (estradiol, estriol i stilbestrol).

Zearalenon se posle oralnog unošenja veoma dobro i brzo resorbuje. Može se naći u plazmi već nakon 30 minuta od momenta unošenja hrane u organizam svinja (*Olsen i sar.*, 1981). Smatra se da je F-2 manje toksičan od drugih metabolita *Fusarium* gljivica, a relativna toksičnost (LD_{50}) se kreće se od 1-10 mg/kg (*Terao i Ohtsubo*, 1991).

Najveći deo resorbovanog zearalenona se portalnim krvotokom transportuje do jetre (*Uraguchi i Yamazaki*, 1978) u kojoj se akumulira i metaboliše pod dejstvom enzima (reduktaza i esteraza) pri čemu se stvaraju više (i do 4 puta) ili manje aktivni metaboliti od prethodnika. F-2 i njegovi metaboliti se distribuiraju pre svega po target tkivima i to uterusu, crevima, testisima, ovarijumima i masnom tkivu (*Riley*, 1998).

Zearalenon i nastali derivati se najvećim delom eliminišu u formi glukoronida putem fecesa (40-60% od unete količine), a manjim delom putem urina (svega 2-4% od unete količine). Značajno je da se istakne da se ovaj mikotoksin izlučuje i mlekom već nakon 42-44 h po konzumaciji kontaminirane hrane, pri čemu se izlučivanje nastavlja i tokom narednih 5 dana po prestanku korišćenja kontaminirane hrane. U krvi se može dokazati nakon pet dana, a u urinu nakon četiri dana po prestanku korišćenja kontaminirane hrane.

Rezidue F-2 i nastalih derivata mogu da se utvrde u jestivim delovima životinja hranjenih kontaminiranom hranom, i to najčešće u jetri i mišićima (*Ciegler i Vesonder*, 1983), ali i u mleku i jajima. Čak i u mesu klinički zdravih životinja mogu da se utvrde rezidue u količini do 10 µg/kg. U mesu brojlera deponuju se veće količine metabolita (59-1200 µg/kg) nego u mesu svinja i to pri slabijoj kontaminiranosti hrane (78-310 µg/kg). Rezidue su kancerogene, a njihovi biološki efekti se porede sa efektima dietilstilbestrola, odnosno estradiola. Kod žena, ovaj mikotoksin može da izazove estrogenizaciju i pseudotrudnoću, a dovodi se u vezu i sa pojavom karcinoma prostate kod muškaraca. Zearalenon izaziva prekoksijalni seksualni razvoj kod nezrelih ženki i inhibiciju normalnog razvoja testisa kod mužjaka, a kod dece u starosti od 7-8 god., do pojave puberteta, precoc (*Painter*, 1997). Sa druge strane, zabeleženo je korišćenje derivata zearalenona kao hemoterapeutika i u cilju ublažavanja poremećaja u menopauzi.

Trihoteceni obuhvataju oko 170 seskviterpenskih mikotoksina, strukturno sličnih jedinjenja

(12,13-epoksi prsten) podeljenih u četiri grupe (*Smalley*, 1974). Od oko 70 prirodnih trihotecenskih derivata, samo četiri se primarno mogu naći u hrani i to T-2 toksin, dioksinivalenol (DON), diacetook-siscirpenol (DAS) i nivalenol (NIV), od kojih je svakako najvažniji mikotoksin ove grupe T-2 toksin koji ima najizraženije citotoksično dejstvo (*Krogh*, 1987).

Trihoteceni su znatno toksičniji nego ostali metaboliti *Fusarium* gljivica (*Terao i Ohtsubo*, 1991), a tip A je znatno toksičniji od B tipa. T-2 toksin spada u osnovnu grupu trihotecena (grupa A), a relativna toksičnost (LD_{50}) se kreće od 1-10 mg/kg. Trihotecenski mikotoksini su izazvali posebnu pažnju 70-ih godina prošlog veka kada je registrovana pojava tzv. "žute kiše", kada su mikotoksini (DAS, T-toksin i HT-2 toksin) najverovatnije korišćeni kao hemijsko oružje u pojedinim lokalnim ratovima.

Nakon peroralnog unošenja, T-2 toksin se vrlo brzo resorbuje, a već 1 h posle ingestije dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi (*Uraguchi i Yamazaki*, 1978). Nakon toga, sledi sporija faza u kojoj se T-2 toksin i nastali metaboliti distribuiraju u pojedina tkiva. Nakon 3-4 h, najveći deo T-2 toksina i njegovih metabolita se nalazi u većini organa, dok za mišiće, kožu i žuč taj period iznosi 12 h. Posle 24 sata, najveća koncentracija T-2 toksina je u organima koji služe za ekskreciju (žučna kesica, jetra, bubrezi i creva).

U jetri se T-2 toksin brzo transformiše u razne metabolite (*Bauer*, 1995) koji su manje toksični od matičnog jedinjenja, a eliminiše se iz organizma bez akumulacije (*Pace*, 1989).

Ova relativno brza metabolička razgradnja T-2 toksina verovatno je glavni razlog veoma teške identifikacije njegovog prisustva u tkivima. T-2 toksin unet ingestijom se ne deponuje u značajnoj meri u bilo kom organu, a rezidue se eliminišu efikasno tokom nekoliko dana nakon prekida konzumiranja kontaminirane hrane (*Ciegler i Vesonder*, 1983). Za vreme konzumiranja kontaminirane hrane, T-2 toksin se izlučuje putem jaja, a koncentracija mu je veća u belancetu, nego u žumancetu (0,04 vs. 0,13%). Prosečno se, tokom dugotrajne intoksikacije, jajima izlučuje oko 0,1% ingestijom unetog toksina.

Zakonska regulativa o mikotoksinima

Od prirodnih kontaminenata, mikotoksini privlače najveću pažnju s obzirom na implikacije koje imaju na zdravlje ljudi i životinja, a posebno na

ekonomske konsekvence u vezi sa međunarodnom razmenom hrane.

Vezano za segment preveniranja štetnih efekata, mikotoksikoza je određivanje maksimalno dozvoljenog sadržaja (sigurnosne granice, tolerantni nivo) mikotoksina u hrani za životinje i ljude. Korišćenje hrane sa niskim sadržajem mikotoksina tokom dužeg vremenskog perioda ispoljava slične efekte kao kratkotrajna upotreba hrane sa većom količinom mikotoksina (Sinovec, 1991, 1996). Problem se multiplikuje prisustvom i interakcijom mikotoksina prisutnih u hranivima i/ili hrani, koji međusobno potenciraju štetne efekte.

S obzirom na to da apsolutno tolerantni sadržaj ne postoji, jer se svi nivoi mikotoksina u hrani mogu smatrati štetnim, najveći broj preporuka o maksimalno dozvoljenom sadržaju mikotoksina u hrani za pojedine vrste životinja zasniva se, pre svega, na "ekonomskim" principima koji u svetlu profita u proizvodnji namirnica animalnog porekla danas imaju najvažniju ulogu.

Evropska unija je postavila cilj da uskladi zakonsku regulativu, pre svega između zemalja članica, pri čemu veliki broj faktora ima značajnu ulogu u procesu donošenja odluka (EC, 1997). 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 supstanci 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 donete direktive ili zakona. Tokom celog procesa, uzima se u obzir činjenica da je EU značajan partner i činilac u međunarodnoj trgovini, tako da se prilikom pripreme predloga o maksimalno dozvoljenim količinama uzimaju u obzir i međunarodni standardi ili norme (npr. *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 organizacija FAO i WHO, 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 konaminant može da izazove štetne efekte na zdravstveno stanje (identifikacija hazarda) je obično 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 izvedena od strane JEFCA imaju za 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 vidljivog efekta (NOEL - *no-observed-effect-level*) i korišćenju faktora bezbednosti. Faktor bezbednosti je broj koji dobijene vrednosti nivoa koji nema efekta 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 na to da nivo koji nema efekte ne postoji za kancerogene supstance (aflatoksin), koristi se nivo koji se opisuje kao toliko nizak koliko se može postići (ALARA - *as low as reasonable achievable*), koji predstavlja nivo kontaminanta koji se ne može smanjiti ili eliminisati bez značajnog efekta na obezbeđivanje hrane.

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 ekspertska tela na nacionalnom nivou, a svi rezultati se koriste kao uputstva za razvoj i implementaciju maksimalnih nivoa kontaminanata (*Codex maximum levels*).

Pitanje uvođenja (uspostavljanja) maksimalnih nivoa kontaminanata, uključujući i mikotoksine, u nadležnosti je CCFAC (*Codex Committee on Food Additives and Contaminants*) koji u saradnji sa CCC (*Codex Commodity Committee*). JFWCAC (*Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission*) razmatra date predloge i usvaja relevantne limite. Za sada, prema Codex-u, iako je dosta urađeno u smislu revizije predloga, ne postoje maksimalni nivoi mikotoksina, jer različite poteškoće, kao što su standardizacija metoda uzorkovanja i analize, odlažu donošenje odluka.

Od otkrića aflatoksina ranih 1960-tih, MDK su uvedene u mnogim zemljama u cilju zaštite potro-

šača od štetnih efekata mikotoksina prisutnih u hranivima i hrani. Prema zvaničnim izveštajima (FAO, 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 200.000.000 stanovnika.

Najveći broj postojećih regulativa reguliše MDK za aflatoksin(e), a sve zemlje koje poseduju zakonsku regulativu, između ostalog, daju tolerantni nivo za aflatoksin(e). Specifične regulative za druge mikotoksine (patulin, OA, DON, DAS, F-2, T-2, stahiotriotoksin, fomopsin i F-B₁) propisane su u 17 zemalja, ali se smatra da 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, analitički metodi nisu toliko razvijeni da bi mogli da detektuju ovaj nivo, pa se na međunarodnom nivou preporučuje da tolerantni nivoi budu bazirani na ispitivanju rizika, a ne na analitičkim graničenjima (nivoi ispod kojih je nemoguća detekcija u analitičkom smislu).

Zaključak

Mikotoksini su toksične supstance koje mogu biti prisutne u velikom broju hraniva i namirnica. Mikotoksini ispoljavaju veoma širok spektar negativnih efekata koji se, pored patomorfoloških alteracija na različitim organima, ispoljavaju i kao imunomodulatorni, teratogeni, mutageni i karcino-

geni efekti. Za supstance takvog tipa ne postoje granice ispod kojih ne ispoljavaju svoje negativne efekte, pa se može zaključiti da se ne mogu odrediti ni dnevne tolerantne količine.

Usaglašavanje unutar EU, ali i drugih zemalja, neophodno je kako bi se osiguralo jedinstveno tržište uz trajan princip proporcionalnosti. Generalno, maksimalno dozvoljene količine kontaminenata zasnovane su na kompromisu između zaštite konzumenata i ublažavanja ograničavanja trgovine.

Ranim, odnosno pravovremenim utvrđivanjem prisustva mikotoksina u hrani i posledičnim isključivanjem kontaminirane hrane iz upotrebe mogu da se ublaže negativni efekti (*Sinovec i sar.*, 2000). Zato, u proizvodnim uslovima mora da se praktikuje stalni i višestepeni monitoring higijenske ispravnosti hrane u cilju brzog i efikasnog reagovanja, kao za sada jedinog načina uspešne prevencije štetnih efekata mikotoksina.

Kontrola gotovih proizvoda i provera saobraznosti neophodno je povezana sa uspostavljanjem sistema akreditovanih (reference) laboratorija, koji se zasniva na zvaničnom potvrđivanju (*Stasić*, 1993) da je laboratorija kompetentna za specifična ispitivanja ili specifične vrste ispitivanja (*Dorđević*, 1993). Akreditacijom nacionalnih referentnih laboratorija kroz Sistem akreditovanih laboratorija ušli bismo u Evropsku asocijaciju akreditovanih laboratorija, odnosno priključili bismo se zemljama sa razvijenim stočarstvom.

Opremljenost laboratorija, čak i onih koje bi po svojoj nomenklaturi to morale da budu, je na vrlo niskom nivou. U našoj zemlji postoji opravdana potreba za intervencijom države u formiranju referentnih laboratorija u smislu kadrovske i tehničke opremljenosti kao preduslova za permanentniju i rigorozniju kontrolu kvaliteta hrane (*Ševković i sar.*, 1995).

LITERATURA

- Bauer J. The metabolism of trichotecenes in swine. *Deutsche Tierarztl Wochenschr* 1995;102:50-2
- Betina, V. (1984) *Mycotoxins - production, isolation, separation and purification*. Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, Netherland
- Ciegler A., Vesonder, R. (1983) *Handbook of food borne disease of biological origin*. CRC Press, Florida, USA
- Demeke, T., Kidane, Y., Wohib, E. (1978): *Ergotism: a report on an epidemic*. *Ethiop. Med. J.* 17: 107-113.
- Dorđević V: Kvalitet i atestiranje. *Kvalitet*, 1-2, 49-51, 1993.
- Eaton, D. L., and Groupman, J. D. 1994. *The Toxicology of Aflatoxin*. Humen Healt. Veterinary and Agricultural Significance, Academic Press, San Diego, California.
- European Commission: The general principles of food law in the European Union - 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.
- European Mycotoxin Awareness Network: Facts sheets on sampling and legislation. Leatherhead Food International, QLKI-CT-2000-01208, 2000.
- Food and Agriculture Organization: *Worldwide regulations for mycotoxins: A compendium*. FAO Food and Nutrition Paper, 1995.
- Fuchs, R. (1988) *Distribution and fate of ochratoxin A in experimental animals*. Doctoral thesis, Faculty of Veterinary Medicine, Uppsala, Swedlen Jonker i sar., 1999
- Galtier, P., Alvinerie, M. and Charpentreau, J.L. 1981. The pharmacokinetic profiles ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens. *Food Cosmet. Toxicol.*, 19(6), 735-738.

- Gorelick, N.J., 1990. Assessment for aflatoxin: I. Metabolism of aflatoxin B₁ by different species. *Risk Anal.* 10: 539-559. *Klassen i Rosman*, 1991
- Henry, S. H., Whitaker, T., Rabbani, I., Bowers, J., Park, D., Price, W., Bosch, F. X., Pennington, J., Verger, P., Yoshizawa, T., van Egmond, H. P., Jonker, M. A., and Coker, R. 2001. Aflatoxin M1 In: *Safety Evaluation of Ceratin Mycotoxins in Food*. Prepared by the Fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JESFCA). Food and Nutrition Paper 74. Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome, Italy.
- IARAC (International Agency for Research on Cancer), 1993. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; vol. 56: Some naturally occurring substances, food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins*. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation, pp 489-521, Lyon, France.
- Jacobsen, B.J., Bowen, K.L., Shelby, R.A., Diener, U.L., Kempfner, B.W., Floyd James., (1993). *Mycotoxins and mycotoxicoses* Circular ANR 767 (02/93), Alabama & Mand Auburn Universities.
- Jacobson, W.C., Wisman, V.R. (1974) The transmission of aflatoxin B₁ in to eggs. *Poult. Sci.*, 53, 1743-1745.
- Jonker, N. and Pettersson, H. 1999. Evaluation of different conservation methods for grain-based on analysis of hygiene quality (in Swedish). Swedish Institute of Agricultural and Environmental engineering, Report 263.
- Krogh, P. (1987) *Mycotoxin in food*. Academic Press, London, Great Britain
- Leeson, S., Summers, J. (1995) *Poultry metabolic disorders and mycotoxins*. Univ. Books, Guelph, Canada
- Mašić, Z. (1986) Uticaj ohratoksina A na prirast, konverziju hrane, zdravstveno stanje i pojavu rezidua u mesu odbijene prasadi. Doktorska disertacija. Veterinarski fakultet, Beograd
- Milićević, D. (2004) Zastupljenost ohratoksina A u hrani i rezidua u jetri i bubrezima svinja. Specijalistički rad, Fakultet veterinarske medicine
- Olsen, M., Pettersson, H., Kiessling, K. H. (1981): Reduction of zearalenone to zearalenol in female rat liver by 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase. *Acta pharmacol. et toxicol.* 48, 157-161.
- Pace JG, Watts MR. Hepatic subcellular distribution of (3H) T-2 toxin. *Toxicon* 1989;27:1307-11.
- Painter, K 1997. Puberty signs evident in 7-8 old girls. *USA Today*. Washington, D.C., 8. P. A-1
- Pitt, J. I. and A. D. Hocking, 1997. *Fungi and food spoilage*. Blackie Academic & Professional, London.
- Pokrovsky, A.A., Kravchenko, L.V., Tutelyn, V. A. (1972) Effect of aflatoxin on rat liver lysosomes. *Toxicol.*, 19, 25-30.
- Radić, B., Habazin Novak, V., Fuchs, R., Peraica, M., Pleština, R. (1986): *Analiza ohratoksina A-primjena njegovog određivanja u hrani i humanom serumu*. II Simp. o mikotoksinima, Sarajevo, Knjiga 12, ANUBiH, 97-100.
- Radovanović, A. et al. (1991): *Incidence of tumors of urinary origin in a focus of Balkan Endemic nephropathy*. *Kidney Inter. Suppl.* 34:S75.
- Radovanović, Z. (1991): *Epidemiological characteristics of Balkan Endemic Nephropathy in eastern regions of Yugoslavia*. In: *Mycotoxins, Endemic, Nephropathy and Urinary Tracts Tumors*. IARC Scientif. Publ., 115:11-20. IARC, Lyon.
- Resanović, Radmila: Ispitivanje zaštitnog dejstva modifikovanog klinoptilolita na živinu izloženu dejstvu aflatoksina. Doktorska disertacija, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 2000.
- Riley, R.T. (1998): Mechanistic interactions of mycotoxins: Theoretical considerations. In: *Mycotoxins in Agriculture and Food Safety*. Ed. By K.K. Sinha & D. Bhatnagar Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, Honh Kong, 227-253.
- Sakač M., Prodanov, O.: Uzorkovanje stočne hrane. VII Simp. Tehnologije stočne hrane, 124-134, 1997.
- Sinovec Snežana, Sinovec Z., Ševković N. Nacionalna zakonska regulativa o kvalitetu stočne hrane. VII Kongres veterinarar Jugoslavije, Zbornik radova I, 141-150, 1998.
- Sinovec Z., Nedeljković-Trailović, Jelena, Sinovec, Snežana (1998) Značaj ohratoksina u ishrani živme. *Biotehnologija u stočarstvu*, 14, 5-6, 33--t2. 23.
- Sinovec Z., Palić T., Ivetić V.: Značaj mikotoksina u veterinarskoj medicini. II Sav. *Clinica veterinaria*, 167-177, 2000.
- Sinovec, Snežana: Patohistološke i ultrastrukturne promene u jetri i srcu pacova tretiranih T-2 toksinom i procena mogućnosti njihove restitucije. Doktorska disertacija, Veterinarski fakultet, Beograd, 1996.
- Sinovec, Snežana: Uticaj T-2 toksina na razvoj patomorfoloških promena u jetri, bubrezima i srcu pacova i mogućnost forenzičke procene. Magistraska teza, Veterinarski fakultet, Beograd, 1991.
- Smalley EB, Strong FM. Toxic trichotecenes. In *Mycotoxins Purchase IFH* (editor) Amsterdam:Elsevier, 1974; 199-228.
- Stajić L.J. Principi i koncepcija atestiranja. *Kvalitet*, 1-2, 52-57, 1993.
- Ševković N., Sinovec Z, Sinovec Snežana: Značaj kontrole kvaliteta stočne hrane. VI Simp. tehnologije stočne hrane, 89-94, 1996.
- Terao, K., Ohtsubo, B. (1991) *Mycotoxins and Animal Foods*. CRC Press, Florida, USA
- Ueno Y. (1983) Trichotecenes Chemical, biological and toxicological aspects. Kodansha LTD, Tokyo, Japan
- Uraguchi, K. (1971): In: *Microbial Toxins. A Comprehensive Treatise* VI, pp. 367-80.
- Uraguchi, K., Yamazaki, M. (1978) Toxicology, biochemistry and pathology of mycotoxins. Halsted Press, New York, USA
- Wyllie, T., Morehouse, L. (1977) *Mycotoxic fungi and chemistry of mycotoxins*, vol.1. Merce Dekker, INC, USA
- Wyllie, T., Morehouse, L. (1977a) *Mycotoxicoses of domestic and laboratory animals, poultry and aquatic invertebrates and vertebrates*, vol. 2. Merce Dekker, INC, USA.
- Zurovac-Kuzman, O. (2001) Efikasnost modifikovanog klinoptilolita u ublažavanju toksičnih efekata ohratoksina A na proizvodne rezultate i kvalitet mesa brojlera. Doktorska disertacija, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

Rad primljen: 10.05.2005.