

KRMIVA

UTJECAJ MIKOTOKSINA NA ZDRAVLJE I PROIZVODNOST PREŽIVAČA

THE INFLUENCE OF MYCOTOXINS ON RUMINANT HEALTH AND PERFORMANCE

T. Mašek, Vlasta Šerman

Pregledno znanstveni članak
UDK: 636.2.4
Primljeno: 15. ožujak 2006.

SAŽETAK

Hrana onečišćena mikotoksinima predstavlja bitan problem za ljude i životinje. Mikotoksini su toksični metaboliti plijesni koji narušavaju zdravlje ljudi i životinja te dovode do znatnih ekonomskih gubitaka. S tog aspekta najznačajniji su: aflatoksini, ohratoksin, trihoteceni, zearalenon, fumonisini, patulin, tremorgenji toksini i ergot alkaloidi. Neke plijesni mogu proizvoditi više različitih toksina, a neke mikotoksine može proizvesti od više različitih vrsta plijesni. Krmiva se mogu zaraziti već na polju, tijekom žetve ili tijekom skladištenja. Mikotoksini imaju različite akutne ili kronične učinke i to ovisno o vrsti i rezistenciji pojedine životinje. Preživači su znatno otporniji na negativne učinke od monogastričnih životinja. Glavni razlog tome je razgradnja mikotoksina mikrobiotima buraga. Pri tome su protozoe bitnije u biodegradaciji nego bakterije. Ipak, pri dugotrajnoj konzumaciji hrane zaražene mikotoksinima i kod preživača su mogući poremećaji u proizvodnji, reprodukciji i rastu. Posebno značajan problem predstavlja mogućnost prijenosa mikotoksina i njihovih metabolita na ljude, putem jestivih životinjskih proizvoda. Najčešće istraživane vrste preživača su: tovnja i mliječna goveda, ovce, koze i jelena.

Ključne riječi: plijesni, mikotoksini, preživači, zdravlje, proizvodnost,

OPĆENITO O MIKOTOKSINIMA ZNAČAJNIM ZA PREŽIVAČE

Mikotoksine proizvode razni rodovi prirodno prisutnih plijesni. Karakteristično je da su to toksični, sekundarni metaboliti, male molekularne težine (Chu, 1992) te da nemaju biokemijsku važnost u rastu i razvoju same plijesni (Moss, 1991). Međutim, osim kao sekundarni metaboliti mikotoksini mogu još nastati biokonverzijom sastojaka biljke, odgovorom biljke na agresiju plijesni i asocijacijom biljke i plijesni (Le Bars i Le Bars, 1996). Shodno tome, mikotoksi-

koze obilježava njihova nezagađenost, povezanost s hranom za ljude ili životinje i nemogućnost povezivanja s drugim mikroorganizmima osim plijesnima (Robb, 1990). Toksine uglavnom stvaraju saprofitske plijesni tijekom skladištenja ili endofitske plijesni tijekom rasta biljaka. Uglavnom su lipofilni (osim fumonisina B) pa se stoga gomilaju u mastima biljaka i životinja. Klasifikacija se izvodi prema vrsti plijesni, strukturi ili načinu djelovanja.

T. Mašek, dr. vet. med., zn. novak., prof. dr. sc. Vlasta Šerman, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zavod za hranidbu domaćih životinja. Heinzelova 55, Zagreb, Hrvatska - Croatia.

Treba naglasiti da jedna vrsta plijesni može proizvoditi više različitih mikotoksina kao i da više različitih vrsta plijesni može proizvesti isti mikotoksin. Kao dobar primjer varijabilnosti može poslužiti najistraživaniji od mikotoksina - aflatoksin. Poznato je da aflatoksine mogu proizvoditi različite plijesni, da oni mogu imati različite strukturalne varijacije i različite načine djelovanja, ovisno o vrsti životinja (Eaton i sur. 1994).

Iako postoji više od 300 izoliranih mikotoksina (Betina, 1984), istraživanja se uglavnom odnose na one koji narušavaju zdravlje ljudi, domaćih životinja i kućnih ljubimaca. Te vrste uključuju aflatoksin B₁ (AFB₁), ohratoksin A (OTA), T-2 toksin, deoxynivalenol (DON), diacetoxyscirpenol (DAS), zearalenon (ZEN), fumonisin (F), patulin (PAT), tremorgene toksine, ergot alkaloida, a u posljednje vrijeme postoji interes i za citrinin i sterigmatocistin.

Na tablici 1 navedene su glavne vrste plijesni s pripadajućim mikotoksinima (D'Mello i MacDonald, 1997), no treba upozoriti da se mišljenja autora o vrstama plijesni odgovornih za sintezu pojedinih toksina međusobno razlikuju.

Asao i sur. 1963. prvi su opisali slučaj akutne aflatoksikoze, pri kojoj je u Velikoj Britaniji uginulo više od 100 000 purana. Uzroci uginuća bili su nekroza jetre i bilijarna hiperplazija, a akutnu aflatoksikozu autori su nazvali "Bolest X". Nakon toga uslijedila su mnogobrojna otkrića mikotoksina i kod ostalih vrsta životinja te ljudi. Mikotoksini svojim djelovanjem izazivaju velike materijalne gubitke, narušavajući zdravlje ljudi i životinja nanoseći štete na poljoprivrednim proizvodima (Shane, 1994. i Vasanthi i Bhat, 1998). Postoji i neizravni rizik po zdravlje prijenosom mikotoksina i njihovih metabolita proizvodima životinjskog porijekla (mlijeko, meso, jaja).

U posljednje vrijeme provedena su brojna istraživanja o utjecaju mikotoksina na zdravlje ljudi i nastanak pojedinih bolesti nejasnih etiologija. Od 1993 «World Health Organization International Agency for Research on Cancer» procjenjuje mogući karcinogeni i mutageni učinak nekih mikotoksina na ljude (WHO-IARC, 1993a i WHO-IARC, 1993b). Sveobuhvatni negativni učinak na ljude (Peraica i sur. 1999) i životinje (D'Mello i MacDonald, 1997) objavljuvan je više puta tijekom prošlih godina, u obliku preglednih radova.

Tablica 1. Glavne toksinogene vrste plijesni i njihovi glavni mikotoksini (D'Mello i MacDonald, 1997)

Table 1. The major toxigenic species of fungi and their principal mycotoxins (D'Mello and MacDonald, 1997)

| Vrsta plijesni | Mikotoksin |
|--|--------------------------|
| <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus parasiticus</i> | Aflatoksini |
| <i>Aspergillus flavus</i> | Ciklopiazonična kiselina |
| <i>Aspergillus ochraceus</i> , <i>Penicillium viridicatum</i> , <i>Penicillium cyclopium</i> | Ohratoksin: A |
| <i>Penicillium expansum</i> | Patulin |
| <i>Fusarium culmorum</i> , <i>Fusarium. graminearum</i> , <i>Fusarium sporotrichioides</i> | Deoxynivalenol (DON) |
| <i>Fusarium sporotrichioides</i> , <i>Fusarium poae</i> | T -2 |
| <i>Fusarium sporotrichioides</i> , <i>Fusarium graminearum</i> , <i>Fusarium poae</i> | Diacetoxyscirpenol (DAS) |
| <i>Fusarium culmorum</i> , <i>Fusarium graminearum</i> , <i>Fusarium sporotrichioides</i> | Zearalenon |
| <i>Fusarium moniliforme</i> | Fumonisini |
| <i>Acremonium coenophialum</i> | Ergot alkaloidi |
| <i>Acremonium lolii</i> | Lolitrems B |
| <i>Phomopsis leptostromiformis</i> | Fomopsini |
| <i>Pithomyces chartarum</i> | Sporidesmini |

Metabolizam i obrambeni mehanizmi su važni faktori za razumijevanje toksičnosti kod pojedinih vrsta ili pojedine životinje. Poznate su specifičnosti tih mehanizama potvrđene u značajnosti razlike u odgovoru preživača ili nepreživača na mikotoksine. Iz rezultata niza istraživanja proizlazi da su preživači znatno otporniji na otrovanja mikotoksinima (Wogan, 1966. i Helferich i sur. 1986). Glavni uzrok tome je vidljiv u *in vitro* istraživanjima koja su pokazala sposobnost mikrobiota buraga da razgrade mikotoksine (Ribelin i sur. 1978, Kiessling i sur. 1984. i Swanson i sur. 1987). Izolati iz tekućine buraga razgrađuju OTA, ZEN, T-2 i DAS (Ribelin i sur. 1978. i Kiessling i sur. 1984). Daljnja istraživanja su također pokazala da se svi učinci u razgradnji mikotoksina ne mogu pripisati samo bakterijama, već da i protozoe imaju veliku važnost kod odraslih preživača (Ribelin i sur. 1978. i Kiessling i sur. 1984). U zabilježenim slučajevima mikotoksikoze kod preživača pokazuju puno blaže negativne učinke, ali simptomi su u nekim slučajevima ipak vidljivi klinički, toksikološki i patoanatomski (Choudhary i sur. 1998, Dicostanzo i sur. 1996. i Fernandez i sur. 2000).

Osnova razvijanja strategija za kontrolu mikotoksikoza je razumijevanje metabolizma i načina djelovanja pojedinih toksina. Razumijevanje metaboličkih puteva kod preživača i nepreživača može dati istraživačima uvid u procjenu rizika povezanih s mikotoksinima kod raznih vrsta. Glavni problem u procjeni rizika mikotoksikoza za zdravlje ljudi i životinja je mnogobrojnost čimbenika koji utječu na proizvodnju i prisutnost u hrani za ljude i životinje. Sama izolacija i potvrda prisutnosti vrste plijesni koja može stvarati mikotoksine nije i dokaz prisutnosti mikotoksina.

Prvi cilj ovog članka je identificirati mikotoksine koji se uobičajeno mogu naći u hrani za preživače, ukazati na njihove negativne učinke na zdravlje i objasniti način djelovanja. Drugi je cilj ukazati na moguću uloga preživača u prijenosu mikotoksina i njihovih metabolita na ljude putem proizvoda za ljudsku prehranu.

MOGUĆNOSTI ZARAŽAVANJA HRANE ZA PREŽIVAČE

Onečišćenje biljaka i proizvodnja mikotoksina izrazito ovise o uvjetima okoliša (Adams i sur. 1993). Prije svega to su zdravlje biljke prije košnje,

meteorološki uvjeti, način košnje i iskorištavanja biljke, zastoji u procesu proizvodnje i hidrotermalni uvjeti prije stabilizacije za trajnu konzervaciju. Voluminozna hrana i žitarice dolaze u kontakt sa sporama plijesni prije, za vrijeme i nakon košnje, za vrijeme transporta i tijekom skladištenja. Rast plijesni je pod kontrolom velikog broja fizikalnih i kemijskih parametara koji uključuju količinu slobodne vode, temperaturu, prisutnost kisika, vrstu supstrata i pH koncentraciju (Nelson, 1993). Razni štetnici mogu dodatno povećati razinu onečišćenja stvarajući oštećenja na krmivima koja omogućuju ulazak spora plijesni (Ožegović i Pepeljnjak, 1995).

Pašnjaci mogu biti zaraženi raznim plijesnima poput *Claviceps purpurea* koja uzrokuje ergotizam, *Pitythomyces chartarum* koja proizvodi sporidesmin i uzrokuje facijalni ekcem, *Neotyphodium spp.* koji uzrokuju suhu gangrenu i *Rhizoctomia leguminicola* koja proizvodi slaframin i uzrokuje slinjenje kod preživača (Le Bars i Le Bars, 1996). Na poljima se često može pronaći i gljivice roda *Fusarium* i to u vrijeme košnje, ali i prije. Ovisno o vrsti i uvjetima okoliša one mogu proizvesti trihotecene, ZEN ili fumonisine.

Prema Ožegović i Pepeljnjak (1995) postoje tri osnovna ekološka tipa plijesni i to: plijesni polja (*Alternaria*, *Helminthosporium*, *Cladosporium* i *Fusarium*), plijesni skladištenja (*Penicillium* i *Aspergillus*) i plijesni uznapredovalog kvarenja (*Papulospora*, *Sordaria*, *Mucor*, *Chaetomium* i *Rhizopus*). One vrste koje nastaju za vrijeme žetve i u vrijeme skladištenja su dominantne kod sijena koje je spremno u vlažnim uvjetima. U takvim uvjetima mogu opstati mnoge higrofilne i termostabilne vrste poput *Aspergillus fumigatus* koji proizvodi gliotoksin i *Stachybotrys atra* koji proizvodi satratoksine G i H (Yiannikouris i Jouany, 2002). U otpatcima sijena i slami moguće je naći čitav niz toksinogenih vrsta plijesni poput *Aspergillus*, *Penicillium* (Clevstroem i sur. 1981. i Lacey, 1975) i *Fusarium* koje proizvode ZEN (Scudamore i Livesey 1998). Posljedično tome u nedovoljno osušenom sijenu i slami moguće je pronaći veliki broj mikotoksina koji uključuju i patulin, aflatoksine i sterigmatocistin (Yiannikouris i Jouany, 2002).

Pri spremanju silaže anaerobni uvjeti i niska pH koncentracija sprečavaju razvijanje plijesni. Na samom mjestu uzimanja silaže dolazi do kontakta s kisikom što može pogodovati razvoju toksinogenih rodova. OTA i citrinin mogu se proizvesti i u silaži

kukuruzu i u suhim krmivima (Scudamore i Livesey 1998). Vrlo česti mikotoksin u kukuruznoj silaži je i patulin (Yiannikouris i Jouany, 2002). *Penicillium roqueforti* je glavni zagađivač u silažama trava i šećerne repe na području Europe (Nout i sur. 1993). Plijesni roda *Fusarium* također mogu zaraziti krmiva na poljima i preživjeti u silaži proizvodeći određene toksine (Scudamore i Livesey 1998). Naročito je zanimljiva pojava da balirana lucerna ili trave s prirodnih pašnjaka imaju veće količine mikotoksina nego sijeno napravljeno od njih (Tomasi i sur. 1999.). Vrsta plijesni prisutna u kukuruznim ili travnim silažama ovisi i o starosti silaže. Nakon dva do tri mjeseca preostaju rodovi *Penicillium*, *Fusarium* i *Aspergillus*. Nakon šest mjeseci prisutna je *Byssochlamys nivea* koja proizvodi patulin (Yiannikouris i Jouany, 2002). Pri proizvodnji i upotrebi silaže vrlo je važna prevencija zaražavanja s više tehničkih metoda ili upotrebom raznih dodataka koji sprečavaju razvoj plijesni ili vežu mikotoksine. Pri korištenju silaže treba obratiti pažnju na sprječavanje pristupa kisika na otvorenoj površini, silose teba redovito čistiti i žitarice za pripremu moraju imati optimalni postotak vlage.

Ipak, najbitnije u prijenosu mikotoksina su žitarice jer ih konzumiraju i ljudi i životinje. Pretpostavlja se da je čak 25 do 40% žitarica u svijetu onečišćeno mikotoksinima (Pittet, 1998). Najopasnije plijesni pripadaju vrstama *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*. Obje pripadaju u skladišne plijesni i mogu se pronaći u žitaricama i proizvodima od uljarica u toplim i vlažnim područjima. OTA proizvedena od *Penicillium viridicatum* može se nalaziti u svim žitaricama, naročito u onima koje su loše osušene prije skladištenja. Glavna faza onečišćenja ovim mikotoksinom je nakon žetve, u vrijeme skladištenja. Trihoteceni (DON, DAS, T-2 i hydroxy T-2) koje proizvodi *Fusarium spp.* mogu se nalaziti u većini žitarica tijekom žetve i skladištenja. Svakako treba naglasiti da fusarična kiselina povećava toksičnost trihotecena izrazitim sinergističkim učinkom (Smith i sur. 1997) što je vrlo važno pri procjeni zaraženosti žitarica. ZEN se uglavnom nalazi u kukuruzu i manje u sirku, sjemenkama sezama, zobi, ječmu i pšenici kod kasne žetve te kod žitarica kojima je oštećena ovojnica. Fumonisinu su uglavnom povezani s kukuruzom i manje pšenicom. PAT se može razviti na ostacima ječma nakon proizvodnje piva i vjerojatno je povezan s uginućima krava pri hranjenju tim krmivom (Rodricks i sur. 1977). Proizvodi od uljarica

također mogu biti zaraženi sa sva tri glavna roda plijesni *Aspergillus*, *Penicillium* i *Fusarium*, ali njihovi mikotoksini budu djelomično uništeni tijekom ekstrakcije ulja i dalje tijekom proizvodnje.

Rast plijesni i tvorbu mikotoksina određuje veliki broj čimbenika (Balzer i sur. 1977) pa će o njima ovisiti i strategije zaštite krmiva. Govoreći općenito o prevenciji najbitniji čimbenici su kontrola vlage, svježina krmiva, čistoća opreme i primjena inhibitora plijesni (Jones i sur. 1994).

Vlaga je najvažniji čimbenik koji određuje hoće li i kojom brzinom rasti plijesni u hrani (Lacey, 1989). Voda može doći u hranu iz sastojaka, proizvodnog procesa ili iz okoliša u kojem se hrana skladišti. Da bi se pravilno uskladila razina vode mora se obratiti pažnja na sva tri izvora. Prvi važni korak je kontrola vlage u svim pojedinim sastojcima hrane. Iako žitarice uobičajeno sadrže male količine vode ipak se u njima mogu razviti plijesni jer sva zrna ne sadrže istu količinu vode. Količina vode u pojedinom zrnu je direktno povezana s vjerojatnošću rasta plijesni (Ožegović i Pepeljnjak, 1995, Christensen, 1974). Uz vlagu i oštećena zrna imaju daleko veću mogućnost da budu zaražena plijesnima. Pri samoj preradi žitarica potrebno je obratiti pažnju na količinu dodane vode i eventualno nastalu kondenzaciju. Proces peletiranja uvelike smanjuje nastanak plijesnovosti, ali ga ne može u potpunosti zaustaviti jer se pri povoljnim uvjetima i u peletama mogu razviti toksinogene plijesni (Jones i sur. 1994). Skladišni prostori moraju se redovito kontrolirati na količinu vlage te se mora onemogućiti svaki kontakt hrane s vodom (Muller, 1983). I u nastambama za životinje teba obratiti pažnju na količinu vlage u prostoru i mogućnost kontakta hrane s vodom.

Kontrola svježine hrane je sljedeći ključni čimbenik. Hrana se mora redovito mijenjati i ne smiju zaostajati količine stare hrane jer je na njoj veća mogućnost razvoja plijesni. Slično je i kod držanja hrane u silosima. Hrana koja je najbliže stijenkama silosa najkasnije se prazni i najviše mijenja ovisno o temperaturi pri slaboj izolaciji (Balzer i sur. 1977), pa je i pogodnija za migraciju vlage i rast plijesni.

Održavanje čistoće opreme je također vrlo značajan čimbenik u prevenciji stvaranja plijesni. Sva stara hrana koja onečišćuje opremu je podložna rastu plijesni i može kontaminirati hranu.

Glavni tipovi inhibitora rasta plijesni su pojedine ili više organskih kiselina zajedno (propionska,

octena itd.), soli organskih kiselina (kalcij propionat itd.) i bakreni sulfat (Jones i sur. 1994, Holmberg i sur. 1989). U krutom i u tekućem obliku daju dobre rezultate, pod uvjetom da su ravnomjerno raspoređeni u krmivu. U idealnoj raspodjeli inhibitori moraju biti raspoređeni po cijeloj površini svake čestice hrane i moraju također prodrijeti u unutrašnjost svake. Vrlo važnu ulogu u pravilnoj distribuciji ima i veličina čestice nosioca. Što je ona manja, veća je djelotvornost inhibitora. Pri prevenciji otrovanja svakako treba spomenuti tvari koje sprječavaju resorpciju mikotoksina u probavnom sustavu.

RAZGRADNJA MIKOTOKSINA U BURAGU

Preživači su se kao biljojedi morali priviknuti i postati donekle rezistentni na djelovanje mikotoksina. Postojanje razgradnje mikotoksina u buragu dokazano je u kulturama buragova sadržaja (Hult i sur. 1976, Ribelin i sur. 1978, Bodine i Mertens, 1983. i Kiessling i sur. 1984.). Takvi pokusi bili su potaknuti jasno vidljivom rezistencijom preživača na negativan učinak više različitih mikotoksina (Wogan, 1966). S većim brojem istraživanja postalo je jasno da burag ima značajnu ulogu u reakciji preživača na izloženost mikotoksinu, biotransformaciji i ekskreciji metabolita (Cook i sur. 1986.). Iako mogu razgraditi neke mikotoksine, mikrobioti buraga nisu otporni na njihovo štetno djelovanje pa njihova funkcija može biti ugrožena (Mertens, 1979.). Mogući negativni utjecaji uključuju smanjenu razgradnju celuloze, smanjenu proizvodnju hlapivih masnih kiselina i smanjenu razgradnju bjelančevina. Nasuprot tome, u studijama na tovnim govedima (Helferich i sur. 1986.) i janjadi (Edrington i sur. 1994.) izostao je negativan učinak djelovanja na količinu hlapivih masnih kiselina.

Uloga fermentacije u buragu postala je očigledna uspoređivanjem oralnih i intravenoznih doza mikotoksina (Cheeke, 1998a). Metabolizam AF, OTA, ZEN, T-2 toksina, DON i DAS istražen je u pokusima inkubacije sa sadržajem buraga koji je još razdvojen na bakterijsku i protozoalnu frakciju (Kiessling i sur. 1984.). Pri tome je dokazano da veći dio biokonverzije OTA, ZEN, T-2 toksina i DAS nastaje djelovanjem protozoa buraga (kod ohratoksina i zearalona bakterije su bile praktično neaktivne) pa se oni smatraju najznačajnijima u biodegradaciji u buragu.

Međutim, protozoe su osjetljivije na toksičnost mikotoksina nego bakterije (Westlake i sur. 1987a i Westlake i sur. 1987b).

Aflatoksini se vrlo slabo razgrađuju u buragu. Pri inkubaciji s frakcijama sadržaja buraga AF ne metaboliziraju se ni u jednoj frakciji (Kiessling i sur. 1984). Primijećeno je i stvaranje aflatoksikola, vrlo toksičnog hidroksiliranog derivata AFB₁ (Auerbach i sur. 1998). Veliki broj bakterija buraga je potpuno inhibiran koncentracijama AFB₁ manjim od 10 µg/ml (Westlake i sur. 1989). Iz toga je vidljivo da već male doze ovog mikotoksina mogu znatno poremetiti rast i razvoj bakterija buraga.

OTA se u buragu razgrađuje do fenilalanina i ohratoksina α koji je znatno manje toksičan (Hult i sur. 1976). Uz to može biti esterificiran do ohratoksina C koji je jednako toksičan (Galtier i Alvinerie, 1976, Chu, 1974). Hult i sur. (1976.) dokazali su da se OTA razgrađuje utjecajem bakterija i protozoa buraga. U kulturi s mikroorganizmima buraga OTA se razgrađuje do 4-hydroxy-OTA (Ribelin i sur. 1978.). Protozoe buraga pri tome hidroliziraju peptidne veze u reakciji koju kataliziraju karboksipeptidaza A i kimotripsinogen pri čemu nastaje manje toksični metabolit.

ZEN se velikim dijelom transformira u α-zearalenol (90%) koji je znatno toksičniji i samo malim dijelom u β-zearalenol koji je manje toksičan. Zanimljivo je da se ZEN i α-zearalenol mogu u buragu hidrogenirati u zeranol (Kennedy i sur. 1998) koji se primjenjivao kao stimulator rasta životinja.

Trihoteceni se također znatno mijenjaju u buragu. DON prelazi u deepoxy DON (DOM-1) koji je potpuno neotrovan (Swanson i sur. 1987). Metabolizam DAS je znatno složeniji jer nastaju četiri spoja: 15-monoacetoxyscirpenol (MAS), scirpentriol, deepoxy MAS i deepoxy scirpentriol (Swanson i sur. 1987). T-2 se u potpunosti biotransformira u HT-2, neosolaniol, T-2 triol, T2-tetraol, deepoxy HT-2 i deepoxy T-2 triol. HT-2 i neosolaniol su deset puta manje toksični od izvornog toksina (Yiannikouris i Jouany, 2002).

Iako rezultati navedenih istraživanja daju uvid u biorazgradnju od strane mikroorganizama buraga, još uvijek nisu u potpunosti poznati cjelokupni mehanizmi te brzina i razina razgradnje. In vitro studije pokazuju da se pojedini sojevi *Lactobacillus* bakterija mogu vezati na AFB₁ (El-Nezami i sur. 1998.). Nije

utvrđeno da li čimbenici poput vezanja bakterija ili prisutnosti drugih mikroorganizama u pokretnom sadržaju buraga utječu na razgradnju AF. Cook i sur. (1986.) navode da pokretni sadržaj buraga može ubrzati ili usporiti biotransformaciju drugih mikotoksina poput trihotecena. Još uvijek je nedovoljno istražen utjecaj sastava obroka na biotransformaciju mikotoksina u buragu. Najdalje su odmakla istraživanja s OTA, ali dobiveni rezultati međusobno se razlikuju ovisno o autoru koji ih procjenjuje. Veći broj istraživanja pokazao je da se razgradnja OTA smanjuje pri većoj količini koncentrata u obroku (Hohler i sur. 1999, Xiao i sur. 1991, Kiessling i sur. 1984), dok su npr. rezultati istraživanja Muller i sur. (1998) potpuno suprotni.

MIKOTOKSIKOZE

Biološki učinak mikotoksina ovisi o količini unesenog toksina, vrsti, duljini izloženosti i osjetljivosti životinje. Značajno je da mikotoksini mogu uzrokovati bolesti koje su specifične za pojedini toksin ili oštetiti imunološki sustav, što dovodi do povećane osjetljivosti na infekcije raznim mikroorganizmima. Iz tog razloga jasno je da postoje velike teškoće pri dijagnosticiranju mikotoksikoza. Osim toga, pojedini mikotoksini rijetko dolaze samostalno. Puno češće

zajedno se nađe više mikotoksina pa oni mogu djelovati sinergistički, antagonistički ili združeno (oba imaju vlastito toksično djelovanje na koje međusobno ne utječu). Ovakav način djelovanja često uvjetuje vrlo nejasne simptome, što predstavlja dodatnu teškoću pri diferencijalnoj dijagnostici.

Aflatoksin B1 se bioaktivira iz svojeg početnog oblika u karcinogene i mutagene metabolite (Smith i Ross, 1991). Ohratoksini prvenstveno izazivaju oštećenja bubrega i u većim količinama jetre, ali isto tako djeluju imunotoksično, teratogeno i karcinogeno. Pretpostavlja se da je mehanizam njihove toksičnosti peroksidacija lipida (Rahimtula i sur. 1988). Trihoteceni su poznati po svojem imunosupresivnom učinku koji uključuje poremećenu aktivnost fagocita, smanjenje razine protutijela (IgG i IgM) kao i smanjenu učinkovitost protutijela. T-2 toksin i DON inhibiraju sintezu bjelančevina i DNA uzrokujući smrt stanica te djeluju imunosupresivno (Rotter i sur. 1996). Zearalenon i njegovi alkoholni metaboliti (α -zearalenol i β -zearalenol) djeluju na poremećaje endokrinog sustava vezanjem na receptore za estrogen (Cheeke, 1998a). Fumonisini inhibiraju sfinganin-N-acetil transferazu i posljedično sintezu ceramida, povećavajući intracelularno koncentraciju sfinganina (Fink-Gremmels, 1999).

Prema referencama iz teksta štetne učinke mikotoksina prikazujemo na tablici 2.

Tablica 2. Štetni učinci mikotoksina

Table 2. Deleterious effects of mycotoxins

| Mikotoksin | Štetno djelovanje |
|----------------------|---|
| AFB1 | Akutno toksičan; hepatotoksičan; nefrotoksičan; teratogen; karcinogen; smanjeno iskorištavanje hrane; poremećaji imunološkog sustava i reprodukcije kod preživača |
| AFM1 | Hepatotoksičan; karcinogen |
| Ohratoksin A | Hepatotoksičan; nefrotoksičan; karcinogen; imunotoksičan; embriotoksičan |
| DON | Jaki inhibitor unosa hrane kod svinja; teratogen; preživači neosjetljivi |
| DAS i T-2 | Pojedini slučajevi mikotoksikoza kod preživača |
| Zearalenon | Neplodnost; smanjena proizvodnja mlijeka i hiperestrogenizam kod krava |
| Fumonisini | Lezije jetre kod svinja i goveda; leukoencefalomalacija konja; Edem pluća kod svinja; karcinom jednjaka ljudi |
| Ergopeptin alkaloidi | Smanjen rast; poremećaji mliječnosti i reprodukcije kod krava, povećana osjetljivost na temperaturni stres |
| Lolitrem alkaloidi | nekoordinirani pokreti; tresenje glavom; kolaps |
| Fomopsini | Lupinoza; oštećenje jetre; žutica; fotosenzibilnost i uginuća kod ovaca |
| Sporidesmini | Facijalni ekcem ovaca; ozljede jetre; ozljede mokraćnog sustava; fotosenzibilizacija |

MIKOTOKSIKOZE GOVEDA

Aflatoksikoze su najistraživanije mikotoksikoze i kod goveda, ali rezultati pokusa su vrlo varijabilni ovisno o primijenjenoj dozi. Do simptoma otrovanja dolazi pri dozama između 100 i 300 µg/kg. Aflatoksini imaju negativan utjecaj na proizvodnju, imunost sustav i fermentaciju u buragu, ali u pokusima ili u opisima spontanog otrovanja primijećeno je i puno drugih simptoma (oštećenje jetre, krvavi proljev, hipovolemija, dehidracija, hipotermija, cijanoza, insuficijencija krvotoka). Najkonzistentniji rezultat je smanjeni unos hrane. Povećavanje doze aflatoksina u hrani (10, 26, 56.4, 81.1 i 108.5 µg/kg) značajno smanjuje konzumiranje (Choudhary i sur. 1998.). U 155 dana dugom istraživanju AFB₁ (u dozi od 600 µg/kg) je povećao utrošak hrane za jedinicu prirasta kod tovne junadi (Helferich i sur. 1986). Do loše konverzije hrane prvenstveno dolazi zbog smanjene funkcije buraga. Smanjeni su motilitet buraga, razgradnja celuloze i količina hlapivih masnih kiselina (Cook i sur. 1986, Helferich i sur. 1986. i Diekman i Green, 1992). Korištenjem radiotelemetrije mjereno je motilitet buraga pri administraciji aflatoksina od 200–800 µg/kg. Motilitet buraga bio je znatno smanjen (Cook i sur. 1986).

AFB₁ može djelovati imunosupresivno in vitro smanjujući stimulaciju perifernih limfocita (Paul i sur. 1977) ili inhibirajući blastogenezu limfocita kod goveda (Bodine i sur. 1984). Aflatoksini utječu i na kakvoću mlijeka krava zbog prijenosa AFM₁ iz aflatoksinima kontaminirane hrane. U istraživanjima Applebaum i sur. (1982.) kravama je davan AFB₁ (13 mg po kravi dnevno) tijekom 7 dana. Razina AFM₁ kod tretiranih krava varirala je od 1.05 do 10.58 ng/l uz značajno smanjenje proizvodnje mlijeka. Veldman i sur. (1992) navode da je razina mikotoksina veća u ranoj laktaciji u usporedbi s kasnom laktacijom. Mikotoksin AFM₁ prenosi se iz AFB₁ kontaminirane hrane u mlijeko, u vrijednostima od 0,5 do 5% (Applebaum i sur. 1982, Bodine i Mertens 1983, Manorama i Singh 1995, Skrinjar i sur. 1992, Veldman i sur. 1992. i Chopra i sur. 1999). Biotransformacija AFB₁ u kravljjoj jetri i posljedične doze AFM₁ u mlijeku ovise o količini mlijeka, aktivnosti oksidaza i prisutnosti mastitisa (Chopra i sur. 1999). Dnevni unos AFB₁ veći od 70 µg po kravi povećava količinu u mlijeku na razinu višu od dopuštene u većini zemalja (Veldman i sur.

1992. i Chopra i sur, 1999). Aflatoksini se mogu prenesti dijaplacentarno i kolostrumom na telad, pri čemu dolazi do teških oštećenja jetre, proljeva, insuficijencije krvotoka i uginuća velikog broja životinja (Adamestianu i sur. 1974, Campos-Nieto, 1971).

Ohratoksin najčešće ne pokazuje toksičnost ako se primjenjuje u dozama koje se normalno mogu očekivati u hrani za goveda. Ječam zaražen s OTA (390–540 µg/kg) i malom razinom AFB₁ (12–13 µg/kg) ne dovodi do značajnih simptoma kod 12 tjedana stare teladi. Izostanak toksičnog učinka može se objasniti razgradnjom mikotoksina u buragu (Patterson i sur. 1981). Ipak, u slučajevima trovanja velikim dozama kapacitet biodegradacije može biti nedovoljan, pa je opisano više slučajeva trovanja goveda ovim mikotoksinom. Pri tome su zabilježeni i simptomi karakteristični za pneumoniju, ulceraciju jednjaka i tankog crijeva, perirenalni edem, masnu degeneraciju jetre, nefrozu i fibrozu bubrega (Ožegović i Pepeljnjak, 1995). Pri ovim simptomima uz ohratoksin bio je izoliran i citrinin (Lloyd, 1980).

T-2 toksin uzrokuje imunosupresiju u goveda (Black i sur. 1992) i to smanjivanjem koncentracije IgM, IgG, i IgA (Mann i sur. 1983), funkcije neutrofila i blastogeneze limfocita (Mann i sur. 1984), smanjenjem reakcije limfocita na fitohemaglutinin (Mann i sur. 1984) i uzrokovanjem nekroze limfoidnog tkiva (Buening i sur. 1982). Od ostalih simptoma, kod mliječnih krava, primijećeni su neplodnost i pobačaji u zadnjoj trećini graviditeta nakon uzimanja hrane kontaminirane s T-2 (Placinta i sur. 1999.) i hemoragični sindromom pri dozi od 1 mg/kg (Hsu i sur. 1972). Kod teladi pri konzumiranju T-2 toksina u dozi od 10–50 mg/kg dolazi do stvaranja ulkusa u sirištu i ljuštenja epitela papila buraga (Cheeke, 1998a). S izuzetkom T-2 toksina goveda ne pokazuju negativne učinak na trihotecene (Helferich i sur. 1986). Tako DON i DAS ne pokazuju negativan učinak na zdravlje goveda u dozama koje se mogu naći u prirodno zaraženim krmivima (Dicostanzo i sur. 1996).

Primjena DON-a u raznim dozama nema negativan učinak na količinu mlijeka i ne dovode do prenosa mikotoksina mlijekom (Charmley i sur. 1993, Prelusky i sur. 1984, Cote i sur. 1986). Usprkos navedenoj rezistenciji preživača na ovu skupinu mikotoksina ipak postoje indikacije da zajedničko djelovanje više trihotecena može biti

odgovorno za pojedinačne, terenske slučajeve mikotoksikoza (Prelusky i sur. 1994).

Glavni učinci zearalenona su poremećaji u plodnosti i promjene na spolnim organima. ZEN nastaje u prirodnim uvjetima u malim količinama koje su vjerojatno nedovoljne da izazovu probleme kod preživača (Guerre i sur. 2000). Usprikoš tome opisano je više simptoma kod krava poput poremećaja spolnog ciklusa, neplodnosti, smanjenja količine mlijeka, vulvovaginalnog edema, prolapsusa uterusa i vagine, rane resorpcije embrija, pobačaja i pada tjelesne temperature (D'Mello i MacDonald, 1997, Gringore i sur. 1975. i Kallela i Ettala, 1984).

Claviceps purpurea je gljivica koja parazitira na biljkama i izaziva trovanje ljudi i životinja. Akutni ergotizam očituje se kod goveda gastrointestinalnim poremećajima s izraženim depresijama i ekscitacijama nakon kojih uslijede i ataksije i konvulzije (Srebočan, 1993). Kronični ergotizam se uglavnom manifestira gastrointestinalnim poremećajima koji dovode do iscrpljenosti životinje. Osim toga zapaženi su i pobačaji te gangrenozni oblik koji zahvaća sve dijelove tijela udaljene od srca (Srebočan, 1993). *Acremonium coenophialum* uzrokuje više simptoma poput "fescue foot", hipertermije i nekroze masti kod goveda koja konzumiraju zaraženu travu (Cheeke, 1998b). "Fescue foot" je posljedica vazokonstrukcije i gangrene u papcima i repu zbog relaksacije glatke muskulature pod utjecajem ergot alkaloida (Rhodes i sur. 1991). Hipertermiju karakterizira gubitak težine, slinjenje i temperaturni stres (Howard i sur. 1992). Nekroza masti je stanje pri kome dolazi do očvršćenja masti što za posljedicu ima konstrukcije unutarnjih organa, smanjenu razinu kolesterola u serumu i povišenje serumske amilaze (Cheeke, 1998b). Goveda koja konzumiraju trave s endofitskim gljivicama poput *Acremonium lolii* pokazuju simptome: inkoordinacije, pojačane razdražljivosti, povećane rektalne temperature, povećane brzine disanja i smanjenje tjelesne težine (Ross i sur. 1989).

Ovce

Od najranijih studija ovca je prepoznata kao vrsta najotpornija na utjecaj mikotoksina (Newberne i Butler, 1969.). U prvim pokusima dokazane LD₅₀ kod ovaca hranjenih aflatoksinom iznosile su visokih 500 mg/kg (Wogan, 1966). Ipak, u novijim istraživanjima dokazane su znatno niže LD₅₀ (2 mg/kg) aflatoksina

(Miller i Wilson, 1994). Nekoliko novijih studija povezuju ovce s učinkom aflatoksina. Tako je janjad hranjena hranom onečišćenom s više raznih aflatoksinima (79% AFB₁, 16% AFG₁, 4% AFB₂, i 1% AFG₂) i to u dozama od 2.5 mg/kg i 5.0 mg/kg hrane kroz 35 dana pokazala znakove hepatotoksičnosti (Harvey i sur. 1995). U drugom radu je janjad hranjena s 2.5 mg/kg u hrani dnevno kroz 21 dan pokazala simptome kliničke aflatoksikoze koja je uključivala lezije bubrega, poremećen metabolizam minerala i povećanu veličinu i težinu jetre i bubrega (Fernandez i sur. 1997). U sljedećem radu s istom dozom aflatoksina (2.5 mg/kg hrane) istraživani su minerali u plazmi 1., 2., 4., i 8. dana od početka davanja (Ramos i sur. 1996.). U četvrtom danu intoksikacije primijećene su znatno smanjene razine: Ca, P, Mg, K i Zn. Smanjenje minerala zbog aflatoksikoze objašnjeno je smanjenim unosom hrane i poremećajima rada jetre i bubrega zbog trovanja. Izlaganje janjadi aflatoksinu (2.5 mg/kg kroz tri tjedna) pokazalo je i poremećaje u faktorima odgovornim za zgrušavanje krvi (Fernandez i sur. 1995). U novijem radu 5 mjesечноj janjadi davano je 2 mg/kg hrane kroz 37 dana (Fernandez i sur. 2000). Prosječni dnevni prirast za 35. dan pokusa bio je značajno smanjen i janjad je pokazala poremećaje stanične imunosti. Nakon razdoblja od 30 dana bez mikotoksina, janjad koja je bila izložena aflatoksinima imala je dnevni prirast i imunostni odgovor sličan kontrolnoj skupini. Mehanizmi stanične imunosti pri intoksikaciji aflatoksinima u ovaca nisu razjašnjeni za razliku od goveda (Bodine i sur. 1984). Postojalo je nekoliko pokušaja dokazivanja da je detoksikaciju AF u buragu moguće modificirati promjenom izvora bjelančevina u obroku (riblje brašno) ili dodavanjem aminokiselina (metionin). Međutim, do sada nije bilo pozitivnih rezultata u tom smjeru (Edrington i sur. 1994).

Pri primjeni velikih doza DON-a (15.6 mg/kg hrane) u razdoblju od 28 dana nije bilo negativnih utjecaja na dnevni prirast, hematologiju ni funkciju jetre (Harvey i sur. 1986). Nakon 34 dana primjene DAS (5 mg/kg hrane) kod janjaca primijećen je gubitak tjelesne mase. Daljnji gubitak tjelesne mase primijećen je primjenom DAS u kombinaciji s aflatoksinima (2.5 mg/kg of hrane) tijekom 34 dana što upućuje na vjerojatni sinergistički učinak (Harvey i sur. 1995).

Velike doze ZEN-a (12 mg/kg) kroz 10 dana negativno utječu na reprodukciju ovaca smanjivanjem plodnosti i ovulacije (Dicostanzo i sur. 1996).

Fumonisin u velikim dozama (11.1–45.5 mg/kg tjelesne mase) mogu biti nefrotoksični i hepatotoksični kod janjadi i uzrokovati uginuće. Međutim treba napomenuti da takve razine fumonisina nisu pronađene u prirodno onečišćenoj hrani.

Osve također mogu biti pogođene toksinima raznih endofitskih gljivica koje dovode do tremora, smanjenja proizvodnosti i u nekim slučajevima smrti (D'Mello i MacDonald, 1997). Pri konzumaciji trava kontaminiranih *Acremonium lolii* simptomi su uključivali: tresenje, gubitak koordinacije i smanjeno kretanje (Cheeke, 1998b). Nekoordinacija je primijećena kada je količina lolitrema B bila u razini od 2.0–2.5 mg/kg (DiMenna i sur. 1992).

OSTALI PREŽIVAČI

Postoji relativno mali broj istraživanja djelovanja mikotoksina na ostale preživače, a zajedničko im je različita razina rezistencije.

Kod koza opisano je nekoliko slučajeva aflatoksioze s raznim simptomima sve do uginuća. Kod uginulih životinja pronađeni su znakovi hiperplazije žučovoda, periportalne ciroze i nekroze tubula bubrega (Ožegović i Pepeljnjak, 1995). Pri eksperimentalnim trovanjima jarića, kod doza od 95 mg/kg hrane nije bilo vidljivih znakova osim onih dokazanih pretragom seruma i sfingolipida (Gurung i sur. 1998).

U pokusu s bijelorepim jelenima kojima je davano 800 mg aflatoksina/kg hrane u razdoblju od 8 tjedana primijećene su akutne ozljede jetre koje su dokazane povećanom razinom žučnih kiselina u serumu i lezijama jetre (Quist i sur. 1997).

ZAKLJUČCI

Da bi preživjele, plijesni su morale evoluirati odupirući se uvjetima okoliša i pronalazeći ekološku nišu za preživljavanje. Iz tog razloga proizvodnja sekundarnih metabolita bila je mehanizam preživljavanja za mnoge toksinogene plijesni. Dok su neke plijesni toksinima uništavale domaćina ostale

su se razvijale u suživotu s domaćinom osiguravajući zaštitu od biljojeda. S obzirom na veliku raznolikost mikotoksina kod različitih vrsta postoje znakovi koevolucije koji su vidljivi u različitoj osjetljivosti na mikotoksine. Monogastrične životinje, od peradi do kućnih ljubimaca i ljudi, izrazito su osjetljive na veliki broj mikotoksina. Nasuprot tome, osim pada proizvodnosti i znakova otrovanja kod jako velikih doza, preživači pokazuju veliku otpornost na negativan učinak mikotoksina. Ta sposobnost preživača otvara niz mogućnosti za istraživanje njihovih adaptivnih mehanizama. Ključ u otkrivanju kako su preživači prilagođeni na mikotoksine je u proučavanju metaboličkih puteva u uvjetima buraga.

LITERATURA

1. Adams, R. S., Kephart, K. B., Ishler, V. A., Hutchinson, L. J., Roth, G. W. (1993): Mold and mycotoxin problems in livestock feeding. Department of dairy and animal science. www.das.psu.edu/teamdairy
2. Adamestianu, I., Adamestianu, G., Baba, I., Danielescu, N., Moldovanu, N. A., Rotaru, O. (1974): Leberzirrhose bei neugeborenen Kalbern durch placentare Übergang von Aflatoxin. Dt. Tierarztl Wschr. 81, 141-144.
3. Applebaum, R. S., Brackett, R. E., Wiseman, D. W., Marth, E. H. (1982): Response of dairy cows to dietary aflatoxin: feed intake and yield, toxin content, and quality of milk of cows treated with pure and impure aflatoxin. J. Dairy Sci. 65, 1503–1508.
4. Asao, T., Buchi, G., Abdel-Kader, M. M., Chang, S. B., Wick, E. L., Wogan, G. N. (1963): Aflatoxins B and G. J. Am. Chem. Soc. 85, 1706–1707.
5. Auerbach, H., Mass, R. F. M., Den Camp, H. J. M., Pol, A., Fink-Gremmels, J. (1998): Biodegradation of aflatoxin B1 by bovine rumen microorganisms in vitro and its effect on rumen fermentation. Rev. Med. Vet. 149, 573.
6. Balzer, I., Bogdanić, Č., Mužić, S., Pepeljnjak, S. (1977): Neki vanjski faktori koji utječu na zagađenje kukuruza plijesnim. Krmiva. 5, 101-104.
7. Betina, V. (1984): Biological effects of mycotoxins. In: V. Betina, Editor, Mycotoxins-Production, Isolation, Separation and Purification, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 25–36.
8. Black, R. D., McVet, D. S., Oehme, F.W. (1992): Immunotoxicity in the bovine animal. Vet. Hum. Toxicol. 34, 438–442.

9. Bodine, A. B., Fisher, S. F., Gangjee, S. (1984): Effect of aflatoxin B1 and major metabolites on phytohemagglutinin-stimulated lymphoblastogenesis of bovine lymphocytes. *J. Dairy Sci.* 67, 110–114.
10. Bodine, A. B., Mertens, D. R. (1983): Toxicology, metabolism, and physiological effect of aflatoxin in the bovine. In: U.L. Diener, R.L. Asquith and J.W. Dickens, Editors, *Aflatoxin and Aspergillus flavus in Corn. So. Cooperative Ser. Bull.* 279, Craftmaster Printers Inc, Opelika, AL, 46–50.
11. Buening, G. M., Mann, D. D., Hook, B., Osweiler, G. D. (1982): The effect of T-2 toxin on bovine immune system: cellular factors. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 3, 411–418.
12. Campos-Nieto, E. (1971): Indirect exogenic mycotic abortion in Mexican cattle. *Boln. Soc. Mex. Micologia.* 12, 117–124.
13. Charmley, E., Trenholm, H. L., Thompson, B. K., Vudathala, D., Nicholson, J. W. G., Prelusky, D. B., Charmley, L. L., (1993): Influence of levels of deoxynivalenol in the diet of dairy cows on feed intake, milk production, and its composition. *J. Dairy Sci.* 76, 3580–3587.
14. Cheeke, P. R. (1998a): Mycotoxins in cereal grains and supplements. In: P.R. Cheeke, Editor, *Natural Toxicants in Feeds, Forages, and Poisonous Plants*, Interstate Publishers, Inc, Danville, IL, 87–136.
15. Cheeke, P. R. (1998b): Mycotoxins associated with forages. In: P. R. Cheeke, Editor, *Natural Toxicants in Feeds, Forages, and Poisonous Plants*, Interstate Publishers, Inc, Danville, IL, 243–274.
16. Choudhary, P. L., Sharma, R. S., Borkhataria V. N., Desai, M. C. (1998): Effect of feeding aflatoxin B1 on feed consumption through naturally contaminated feeds. *Ind. J. Anim. Sci.* 68, 400–401.
17. Chopra, R. C., Chabra, A., Prasad, K. S. N., Dudhe, A., Murthy T. N., Prasad, T. (1999): Carryover of Aflatoxin M1 in milk of cows fed aflatoxin B1 contaminated ration. *Ind. J. Anim. Nutr.* 16, 103–106.
18. Christensen, C. M. (1974): Grain storage: Alternative strategies. *Feedstuffs.* 46, 10–43.
19. Chu, S. F. (1992): Recent Progress on Analytical Techniques for Mycotoxins in Feedstuffs. *J. Anim. Sci.* 70, 3950–3963.
20. Chu, S. F. (1974): Studies in ochratoxin. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 2, 499.
21. Clevstroem, G., Göransson, B., Hlödversson, R., Pettersson, H. (1981): Aflatoxin formation in hay treated with formic acid and in isolated strains of *Aspergillus flavus*. *J. Stored Prod. Res.* 17, 151–161.
22. Cook, W. O., Richard, J. L., Osweiler G. D., Trampel, D. W. (1986): Clinical and pathologic changes in acute bovine aflatoxicosis: rumen motility and tissue and fluid concentrations of aflatoxins B1 and M1. *Am. J. Vet. Res.* 47, 1817–1825.
23. Cote, L. M., Dahlem, A. M., Yoshizawa, T., Swanson, S. P., Buck, W. B. (1986): Excretion of deoxynivalenol and its metabolite in milk, urine, and feces of lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 69, 2416–23.
24. Dicostanzo, A., Johnston L. W. H., Murphy, M. (1996): A review of the effects of molds and mycotoxins in ruminants. *Prof. Anim. Sci.* 12, 138–150.
25. Diekman, M. A., Green, M. L. (1992): Mycotoxins and reproduction in domestic livestock. *J. Anim. Sci.* 70, 1615–1627.
26. DiMenna, M. E., Mortimer, P. H., Prestidge, R. A., Hawkes A. D., Sprosen, J. M. (1992): Lolitrem B concentrations, counts of *Acremonium lolii* hyphae, and the incidence of ryegrass staggers in lambs on plots of *A. lolii*-infected perennial ryegrass. *New Zealand J. Agric. Res.* 35, 211–217.
27. D'Mello, J. P. F., MacDonald, A. M. C. (1997): Mycotoxins. *Anim. Feed Sci. Technol.* 69, 155–166.
28. Eaton, D. L., Ramsdell H. S., Neal, G. E. (1994): Biotransformation of aflatoxins. In: D. L. Eaton and J. D. Groopman, Editors, *The Toxicology of Aflatoxins: Human Health, Veterinary, and Agricultural Significance*, Academic Press, San Diego, CA, 45–72.
29. Edrington, T. S., Harvey R. B., Kubena, L. F. (1994): Effect of aflatoxin in growing lambs fed ruminally degradable or escape protein sources. *J. Anim. Sci.* 72, 1274–1281.
30. El-Nezami, H., Kankaanpaa, P., Salminen S., Ahokas, J. (1998): Ability of dairy strains of lactic acid bacteria to bind a common food carcinogen, aflatoxin B1. *Food Chem. Toxicol.* 36, 321–326
31. Fernandez, A., Ramos, J. J., Saez T., Verde, M. T. (1995): Changes in the coagulation profile of lambs intoxicated with aflatoxin in their feed. *Vet. Res.* 26, 180–184.
32. Fernandez, A., Belio, R., Ramos, J. J., Sanz M. C., Saez, T. (1997): Aflatoxins and their metabolites in the tissues, faeces and urine from lambs feeding on an aflatoxin-contaminated diet. *J. Sci. Food Agric.* 74, 161–168.
33. Fernandez, A., Hernandez, M., Verde M. T., Sanz, M. (2000): Effect of aflatoxin on performance, hematology, and clinical immunology in lambs. *Can. J. Vet. Res.* 64, 53–58.
34. Fink-Gremmels, J. (1999): Mycotoxins: their implications for human and animal health. *Vet. Q.* 21, 115–120.

35. Galtier, P., Alvinerie, M. (1976): In vitro transformation of ochratoxin A by animal microbial floras. *Ann. Rech. Vet.* 7, 91-98.
36. Gringore, C., Miatroiu, P., Sofletea, I., Arvanitopol, N. (1975): Mycotic estrogenic syndrome in cattle. *Proc. XX World Vet. Congres.* Vol. I, 534-535.
37. Guerre, P., Bailly, J. D., Benard, G., Burgat, V. (2000): Excretion lactee des mycotoxines: quels risques pour les consommateurs? *Rev. Med. Vet.* 151, 7-22.
38. Gurung, N. K., Rankins, Jr, D. L., Shelby R. A., Goel, S. (1998): Effect of fumonisin B1-contaminated feeds on weanling angora goats. *J. Anim. Sci.* 76, 2863-2870.
39. Harvey, R. B., Kubena, L. F., Corrier, D. E., Witzel, D. A., Phillips T. D., Heidelbaugh, N. D. (1986): Effects of deoxynivalenol in a wheat ration fed to growing lambs. *Am. J. Vet. Res.* 47, 1631-1632.
40. Harvey, R. B., Edrington, T. S., Kubena, L. F., Elissalde M. H. C. D. E., Rottinghaus, G. E. (1995): Effect of aflatoxin and diacetoxyscirpenol in ewe lambs. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 54, 325-330.
41. Helferich, W. G., Garrett, W. N., Hsieh D. P. H., Baldwin, R. L. (1986): Feedlot performance and tissue residues of cattle consuming diets containing aflatoxins. *J. Anim. Sci.* 62, 691-696
42. Hohler, D., Sudekum, K. H., Wolfram, S., Frohlich, A. A., Marquardt, R. R. (1999): Metabolism and excretion of ochratoxin A fed to sheep. *J. Anim. Sci.* 77, 1217-1223.
43. Holmberg, T., Kaspersson, A., Larsson, K., Pettersson, H. (1989): Aflatoxin production in moist barley treated with suboptimal doses of formic and propionic acid. *Acta Agric. Scand.* 39, 457-464.
44. Howard, M. D., Muntifering, R. B., Bradley, N. W., Mitchell, Jr G. E., Lowry S. R. (1992): Voluntary intake and ingestive behavior of steers grazing Johnstone or endophyte-infected Kentucky-31 tall fescue. *J. Anim. Sci.* 70, 1227-1237.
45. Hsu, I. C., Smalley, E. B., Strong F. M., Ribelin, W. E. (1972): Identification of T-2 toxin in moldy corn associated with a lethal toxicosis in dairy cattle. *Appl. Microbiol.* 24, 682-690.
46. Hult, K., Teiling A., Gatenback, S. (1976): Degradation of ochratoxin A by the ruminant. *Appl. Environ. Microbiol.* 32, 443-444.
47. Jones, F. T., Genter, M. B., Hagler, W. M., Mowrey, B. A., Poore, M. H., Whitlow, L. M. (1994): Understanding and coping with effects of mycotoxins in livestock feeds and forage. North Carolina cooperative extension service. North Carolina State University. Raleigh. North Carolina
48. Kallela, K., Ettala, E. (1984): Toxins of estrogenic *Fusaria* in the hay as the cause of early abortions in cows. *Nord. Vet. Med.* 36, 305-309.
49. Kennedy, D. G., Hewitt, S. A., McEvoy, J. D., Currie, J. W., Cannavan, A. Blanchflower, W. J., Elliot, C. T. (1998): Zeranone is formed from *Fusarium spp.* toxins in cattle in vivo. *Food Additives & Contaminants.* 15, 393-400.
50. Kiessling, K. H., Pettersson, H., Sandholm K., Olsen, M. (1984): Metabolism of aflatoxin, ochratoxin, zearalenone, and three tricothecenes by intact rumen fluid, rumen protozoa, and rumen bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.* 47, 1070-1073.
51. Lacey, J. (1975): Potential hazards to animals and man from microorganisms in fodders and grains. *Trans. Br. Mycol. Soc.* 65, 171
52. Lacey, J. (1989): Prevention of mold growth and mycotoxin production through control of environmental factors. In: *Mycotoxins and phycotoxins* (Eds. Natori, S., Hashimoto, K., Ueno, Y.) Elsevier. 161-168.
53. Le Bars J., Le Bars P. (1996): Recent acute and subacute mycotoxicoses recognized in France, *Vet. Res.* 27, 383-394.
54. Lloyd, W. E. (1980): Citrinin and ochratoxin in cattle in USA. *Proc. 21 Int. Symposium Vet. Lab. Diagnosticians. Proc IV,* 435-438
55. Mann, D. D., Beuning G. M., Hook, B. (1983): Effects of T-2 toxin on bovine serum proteins. *Am. J. Vet. Res.* 44, 1751-1759.
56. Mann, D. D., Buening, G. M., Osweiler G. D., Hook, B. S. (1984): Effect of subclinical levels of T-2 toxin on the bovine cellular immune system. *Can. J. Comp. Med.* 43, 308-312.
57. Manorama, Singh, R.S. (1995): Mycotoxins in milk and milk products, *J. Dairying, Foods Home Sci.* 14, 101-107.
58. Mertens, D.R. (1979): Biological effects of mycotoxins upon rumen fermentation and lactating dairy cows. In: *Interactions of Mycotoxins in Animal Production*, National Academy Press, Washington, DC, 118-136.
59. Miller, D. M., Wilson, D. M. (1994): Veterinary diseases related to aflatoxin. In: D.L. Eaton and J.D. Groopman, Editors, *The Toxicology of Aflatoxins: Human Health, Veterinary, and Agricultural Significance*, Academic Press, San Diego, 347-364.
60. Moss, M. O. (1991): The environmental factors controlling mycotoxin formation. In: J.E. Smith and R.A. Anderson, Editors, *Mycotoxins and Animal Foods*, CRC Press, Boca Raton, FL0, 37-56.

61. Muller, H. M. (1983): A survey of methods of decontaminating mycotoxins. I. Physuical methods. *Animal Res. Develop.* 19, 7-96.
62. Muller, H. M., Lerch, C., Muller, K., Eggert, W. (1998): Kinetic profiles of ochratoxin A and ochratoxin alfa during in vitro incubation in buffered forestomach and abomasal content from cows. *Nat. Toxins.* 6, 251-258.
63. Nelson, C. E. (1993): Strategies of mold control in dairy feeds. *J. Dairy Sci.* 76, 898-902.
64. Newberne P. M., Butler, W. H. (1969): Acute and chronic effects of aflatoxin on the liver of domestic and laboratory animals: a review. *Cancer Res.* 29, 236–236.
65. Nout, M. J. R., Bouwmeester, H. M., Haaksma, J., Dijk, H. (1993): Fungal growth in silages of sugarbeet press pulp and maize. *J. Agric. Sci.* 121, 323-326.
66. Ožegović, L., Pepeljnjak, S. (1995): Mikotoksikoze. Školska knjiga. Zagreb
67. Patterson, D. S., Shreeve, B., Roberts B., Berrett, S., Brush P. J., Glancy, E. M. (1981): Effect on calves of barley naturally contaminated with ochratoxin A and groundnut meal contaminated with low concentration of aflatoxin B1. *Res. Vet. Sci.* 31, 213–218.
68. Paul, P. S., Johnson, D. W., Mirocha, C. J., Soper, F. F., Thoen, C. C., Muscoplat C. C., Weber, A. F. (1977): In vitro stimulation of bovine peripheral blood lymphocytes: suppression of phytomitogen and specific antigen lymphocyte responses by aflatoxin. *Am. J. Vet. Res.* 38, 2033–2035
69. Peraica, M., Radic, B., Lucic A., Pavlovic, M. (1999): Toxic effects of mycotoxins in humans. *Bull. World Health Org.* 77, 754–763.
70. Pittet, A. (1998): Natural occurrence of mycotoxins in foods and feeds – an updated review. *Rev. Med. Vet.* 149, 479-492.
71. Placinta, C. M., D'Mello J. P. F., MacDonald, A. M. C. (1999): A review of worldwide contamination of cereal grains and animal feed with *Fusarium* mycotoxins. *Anim. Feed Sci. Technol.* 78, 21–37.
72. Prelusky, D. B., Trnholm, H. L., Lawrence, G. A., Scott, P. M. (1984): Transfer impossibility of DON in the milk after oral dosing dairy cows. *J. Env. Sci. Health. B.* 19, 593-609.
73. Prelusky, D. B., Rotter, B. A., Rotter, R. G. (1994): Toxicology of mycotoxins. In: Miller, J. D., Trenholm, H. L. (Eds). *Mycotoxins in grains. Compounds other than aflatoxins.* Eagen Press. St. Paul, 358-403.
74. Quist, C. F., Howerth, E. W., Fischer, J. R., Wyatt, R. D., Miller D. M., Nettles, V. F. (1997): Evaluation of low-level aflatoxin in the diet of white-tailed deer. *J. Wildlife Dis.* 33, 112–121.
75. Rahimtula, A. D., Beraziat, J. C., Bussachini-Griot, V., Barsch, H. (1988): Lipid peroxydation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. *Biochem. Pharmacol.* 37, 4469-4477.
76. Ramos, J. J., Fernandez, A., Saez, T., Sanz, M. C., Marca, M. C. (1996): Effect of aflatoxicosis on blood mineral constituents of growing lambs. *Small Ruminant Res.* 21, 233–238.
77. Rhodes, M. T., Paterson, J. A., Kerley, H. E., Garner H. E., Laughlin, M. H. (1991): Reduced blood flow to peripheral and core body tissues induced by endophyte infected tall fescue. *J. Anim. Sci.* 69, 2033–2043.
78. Ribelin, W. E., Fukushima, K., Still, P. E. (1978): The toxicity of ochratoxins to ruminants. *Can. J. Comp. Med.* 42, 172–177.
79. Robb, J. (1990): Effects of mycotoxins on animal performance. In: W. Haresign and D.J.A. Cole, Editors, *Recent Advances in Animal Nutrition*, Butterworths, London, 61–76.
80. Rodricks, J. V., Hesseltine, C. W., Melhmann, M. A. (1977): *Mycotoxins in human health.* Pathotox. Publishers Inc. Part Forest south IL. USA
81. Ross, A. D., Bryden, W. L., Bakua W., Burgess, L. W. (1989): Induction of heat stress in beef cattle by feeding the ergots of *Claviceps pupurea*. *Austr. Vet. J.* 66, 247–249.
82. Rotter, B. A., Prelusky, D. B., Pestka, J. J., (1996): Toxicology of deoxynivalenol (vomitoxin). *Journal of Toxicology & Environmental Health.* 48, 1-34.
83. Scudamore, K. A., Livesey, C. T. (1998): Occurrence and significance of mycotoxins in forage crops and silage: a review. *J. Sci. Food Agric.* 77, 1-17.
84. Shane, S. H. (1994): Economic issues associated with aflatoxins. In: D.L. Eaton and J.D. Groopman, Editors, *The Toxicology of Aflatoxins: Human Health, Veterinary, and Agricultural Significance*, Academic Press, San Diego, 513–527.
85. Skrinjar, M., Stubblefield, R. D., Vujicic, I. F., Stojanovic, E. (1992): Distribution of aflatoxin-producing moulds and aflatoxins in dairy cattle feed and raw milk. *Acta Microbiol. Hung.* 39, 175–179.
86. Smith, T. K., McMillan, E. G., Castillo, J. B. (1997): Effects of feeding blends of *Fusarium* Mycotoxin contaminated grains containing deoxynivalenol and fusaric acid on growth and feed consumption of immature swine. *J. Anim. Sci.* 75, 2184-2191.

87. Smith J. E., Ross, K. (1991): The toxigenic *Aspergilli*. In: J.E. Smith and R.A. Anderson, Editors, *Mycotoxins and Animal Foods*, CRC Press, Boca Raton, FL, 101–118.
88. Srebočan, V. (1993): Biotoksini. U *Veterinarska toksikologija*. Medicinska naklada. Zagreb. 297-339.
89. Swanson, S. P., Nicoletti, J. Rood, Jr, H. D., Buck, W. Cote, L. M. (1987): Metabolism of three trichothecene mycotoxins, T-2 toxin, diacetoxyscirpenol, and deoxynivalenol, by bovine rumen microorganisms. *J. Chromatogr.* 414, 335–342.
90. Tomasi, L., Horn, W., Roncada, P., Zaccaroni, A., Ligabue, M., Battini, F., Stracciari, G. L. (1999): Recherches preliminaries sur la presence d aflatoxine B1 dans les fourrages fanes de la province de Reggio Emilia (Italie). *Fourrages.* 158, 179-186
91. Veldman, V., Meijst, J. A. C., Borggreve, J., Heeres-van der Tol, J. J. (1992): Carry-over of aflatoxin from cows' food to milk. *Anim. Prod.* 55, 163–168.
92. Vasanthi S., Bhat, R. V. (1998): Mycotoxins in foods-occurrence, health & economic significance & food control measures. *Ind. J. Med. Res.* 108, 212–224.
93. Xiao, H., Marquardt, R. R., Frohlich, A. A., Phillips G. D., Vitti T. G. (1991): Effect of a hay and a grain diet on the rate of hydrolysis of ochratoxin A in the rumen of sheep. *J. Anim. Sci.* 69, 3706-3714.
94. Westlake, K., Mackie, R. I., Dutton, M. F. (1987a): T-2 toxin metabolism by ruminal bacteria and its effect on their growth. *Applied Environmental microbiology.* 587-592.
95. Westlake, K., Mackie, R. I., Dutton, M. F. (1987b): Effects of several mycotoxins on specific growth rate of *butyrivibrio fibrisolvens* and toxin degradation in vitro. *Appl. Environ. Microbiol.* 53, 613-614.
96. Westlake, K., Mackie, R. I., Dutton, M. F. (1989b): In vitro metabolism of mycotoxins by bacterial, protozoal and ovine ruminal fluid preparations. *Anim. Feed Sci. Technol.* 25, 169-178.
97. WHO-IARC (1993a): World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC), Toxins derived from *Fusarium moniliforme*: fumonisins B1 and B2 and fusarin C. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 56, 445–462.
98. WHO-IARC (1993b): World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
99. Wogan, G. N. (1966): Chemical nature and biological effects of the aflatoxins. *Bacteriol. Rev.* 2, 460–470.
100. Yiannikouris, A., Jouany, J. P. (2002): Mycotoxines in feeds and their fate in animals: a review. *Anim. Res.* 51, 81-99.

SUMMARY

Contamination of foods and feeds with mycotoxins is a significant problem. Mycotoxins are toxic metabolites of molds that have adverse effects on humans, animals, and crops. Aflatoxins, ochratoxins, trichothecenes, zearalenone, fumonisins, tremorgenic toxins, and ergot alkaloids are the most important mycotoxins in animal production. Some molds are capable of producing more than one mycotoxin and some mycotoxins are produced by more than one fungal species. Mycotoxins could be synthesised before harvest, during harvest or during storage. Mycotoxins have acute and chronic effects on animals depending on species and susceptibility of an animal within a species. Ruminants are more resistant to the adverse effects of mycotoxins than the monogastric animals. The main reason for that is microbial degradation of mycotoxines. Protozoa are even more important in biodegradation than bacteria. However, production, reproduction, and growth can be altered when ruminants consume mycotoxin-contaminated feed for extended periods of time. Special problem is possible presence of mycotoxines and their metabolites in animal products. Beef cattle, dairy cattle, sheep, goats, and deer are among ruminants that have been investigated.

Keywords: fungi, mycotoxins, mycotoxicoses, health, performance