

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 56, No 4 (2005)



Mycotoxigenesis of swine. Metabolism and toxicokinetics of their causative mycotoxins

P. D. TASSIS (Π. Δ. ΤΑΣΣΗΣ), C. ALEXOPOULOS (Κ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ), S. K. KRITAS (Σ. Κ. ΚΡΗΤΑΣ), E. D. TZIKA (Ε. Δ. ΤΖΗΚΑ), K. SAOULIDIS (Κ. ΣΑΟΥΛΙΔΗΣ), S. C. KYRIAKIS (ΚΥΡΙΑΚΗΣ Σ.Κ.)

doi: [10.12681/jhvms.15092](https://doi.org/10.12681/jhvms.15092)

To cite this article:

TASSIS (Π. Δ. ΤΑΣΣΗΣ) P. D., ALEXOPOULOS (Κ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ) C., KRITAS (Σ. Κ. ΚΡΗΤΑΣ) S. K., TZIKA (Ε. Δ. ΤΖΗΚΑ) E. D., SAOULIDIS (Κ. ΣΑΟΥΛΙΔΗΣ) K., & KYRIAKIS (ΚΥΡΙΑΚΗΣ Σ.Κ.) S. C. (2017). Mycotoxigenesis of swine. Metabolism and toxicokinetics of their causative mycotoxins. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 56(4), 325–338. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15092>

Οι κυριότερες μυκοτοξινώσεις στους χοίρους: μεταβολισμός και τοξινοκινητική των υπεύθυνων μυκοτοξινών.

Π. Δ. Τάσσης¹, Κ. Αλεξόπουλος², Σ. Κ. Κρήτας³,
Ε. Δ. Τζήκα¹, Κ. Σαουλίδης¹, Σ. Κ. Κυριάκης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι μυκοτοξίνες είναι δευτερογενείς μεταβολίτες των μυκήτων που αναπτύσσονται σε διάφορες βασικές ζωοτροφές (συχνότερα στο καλαμπόκι, στο σιτάρι, στο κριθάρι κ.λπ.), οι οποίες χρησιμοποιούνται στα σιτηρέσια των χοίρων. Αναπτύσσονται είτε κατά την καλλιέργεια είτε κατά τη μεταφορά ή αποθήκευση των δημητριακών καρπών. Οι μυκοτοξίνες προσβάλλουν το 25% της παγκόσμιας παραγωγής δημητριακών καρπών προκαλώντας εκτεταμένες οικονομικές απώλειες. Οι κυριότερες μυκοτοξίνες που προκαλούν κλινικά συμπτώματα στους χοίρους είναι: από την ομάδα των αφλατοξινών η αφλατοξίνη B₁, από την ομάδα των τριχοθεσινών η δεοξυνιβαλενόλη (DON) και η ζεαραλενόνη (ZEN), από τις ωχρατοξίνες η ωχρατοξίνη A (OTA) και από τις φουμονισίνες η φουμονισίνη B₁. Η επίδραση των μυκοτοξινών στους χοίρους εξαρτάται από την έκταση και το ρυθμό απορρόφησής τους, από την κατανομή, τη σύνδεση ή την εντόπισή τους σε διάφορους ιστούς και από τον τρόπο αποβολής τους. Το ποσοστό συμμετοχής των παραπάνω διεργασιών, οι οποίες συμβάλλουν στην κινητική των τοξινών, εξαρτάται από τις χημικές και φυσικές τους ιδιότητες, καθώς και από την αλληλεπίδρασή τους με τους ιστούς που είναι υπεύθυνοι για το μεταβολισμό και την απομάκρυνσή τους. Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι η καταγραφή των κυριότερων σταδίων του μεταβολισμού και η διερεύνηση της τοξινοκινητικής των παραπάνω μυκοτοξινών στους χοίρους. Επιπλέον, αναφέρονται τα συχνότερα κλινικά συμπτώματα που προκαλούνται στις περιπτώσεις των αντίστοιχων μυκοτοξινώσεων των χοίρων.

Λέξεις ευρετηρίασης: Μυκοτοξινώσεις, χοίροι, μεταβολισμός, τοξινοκινητική, μυκοτοξίνες.

Mycotoxicosis of swine. Metabolism and toxicokinetics of their causative mycotoxins.

Tassis P. D., Alexopoulos C., Kritas S. K.,
Tzika E. D., Saoulidis K., Kyriakis S. C.

ABSTRACT. Mycotoxins are secondary metabolites produced by fungi of various genera, when they grow on agricultural products, especially grains which are mainly used as pig ratios' raw materials, before or after harvest or during transportation or storage. Mycotoxins affect up to 25% of the world's crop production causing extensive economical losses globally. The mycotoxins, which are of high significance for swine populations and are usually found in higher concentrations in swine feed raw materials (cereals, such as corn, barley etc.), are: aflatoxins and especially aflatoxin B₁, trichothecenes and principally deoxynivalenol (DON), zearalenone (ZEN), ochratoxins and particularly ochratoxin A (OTA), fumonisins and mainly fumonisin B₁. The fate of a toxin after consumption via feed by pigs depends upon the extent and rate of its absorption, its distribution, its binding or localization in tissues, its biotransformation and its excretion processes, including transmission in swine-derived food products. The rate of each of these events, which contributed to both pharmacokinetics and pharmacodynamics of the toxin, is determined by the chemical and physical properties of the compounds and by interaction with tissue responsible of metabolism or elimination. The aim of this review is to emphasize on the basic stages of the metabolism and the pathways of the toxicokinetics of certain mycotoxins. Moreover, the most frequent clinical signs seen in pigs, due to the most important mycotoxins occurring in swine farms, are pointed out.

Keywords: Mycotoxicosis, swine, metabolism, toxicokinetics, mycotoxins.

¹Κλινική Παθολογίας Παραγωγικών Ζώων

²Κλινική Μαιευτικής και Τεχνητής Σπερματέγχυσης

³Εργαστήριο Λοιμοδών και Παρασιτικών Νοσημάτων,

Τμήμα Κτηνιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
541 24 Θεσσαλονίκη

Ημερομηνία υποβολής: 27.07.2005

Ημερομηνία εγκρίσεως: 04.11.2005

¹ Clinic of Productive Animal Medicine

² Clinic of Obstetrics and Artificial Insemination

³ Laboratory of Infectious and Parasitic Diseases

School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki,
514 24, Thessaloniki, Greece

Submission date: 27.07.2005

Approval date: 04.11.2005

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μυκοτοξίνες είναι δευτερογενείς μεταβολίτες διαφόρων ειδών μυκήτων, που αναπτύσσονται στις πρώτες ύλες ζωοτροφών είτε κατά την καλλιέργειά τους είτε κατά τη μεταφορά ή αποθήκευσή τους. Εκτιμάται ότι το 25% των παραγόμενων δημητριακών καρπών παγκοσμίως είναι μολυσμένο με μυκοτοξίνες (Oswald και συν. 2003). Επειδή οι μυκοτοξίνες αναπτύσσονται αρκετά συχνά κατά την καλλιέργεια των δημητριακών καρπών, είναι αναπόφευκτη η ύπαρξή τους στις ζωοτροφές των χοίρων, καθώς δεν είναι δυνατός ο πλήρης έλεγχος των περιβαλλοντικών και άλλων παραγόντων που επιδρούν κατά την καλλιέργεια των καρπών και επιτρέπουν ή διευκολύνουν την παραγωγή τους από ορισμένα είδη τοξινογόνων μυκήτων (Van Dolah and Richard 1999).

Ορισμένα είδη μυκήτων, όπως αυτοί του είδους *Fusarium*, συνήθως προσβάλλουν τους δημητριακούς καρπούς πριν τη συγκομιδή τους, ενώ αυτοί του είδους *Penicillium* spp., αναπτύσσονται μετά τη συγκομιδή. Άλλοι, όπως αυτοί που ανήκουν στο είδος *Aspergillus* spp. είναι δυνατό να αναπτυχθούν τόσο κατά την καλλιέργεια των καρπών όσο και έπειτα από τη συγκομιδή τους. Η ύπαρξη μυκήτων των παραπάνω ειδών δεν αποδεικνύει την παραγωγή μυκοτοξινών στους καρπούς. Επίσης, η απουσία μυκήτων κατά την εξέταση των δημητριακών καρπών δεν συνεπάγεται την απουσία μυκοτοξινών. Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη των μυκήτων και την παραγωγή των τοξινών, όπως το pH, η σχετική υγρασία, η θερμοκρασία, η ύπαρξη οξυγόνου κ.λπ.

Έως σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί διάφορες μυκοτοξίνες με ποικίλες χημικές και βιολογικές ιδιότητες. Συχνά οι πειραματικές έρευνες αναφέρονται στις τοξικές επιδράσεις των χημικών αυτών ουσιών σε πειραματόζωα κάτω από συνθήκες εργαστηρίου, κάτι το οποίο ίσως σε ορισμένες περιπτώσεις να μην αντικατοπτρίζει πλήρως τις πιθανές ανάλογες επιπτώσεις τους στους ανθρώπους ή στα παραγωγικά ζώα. Επιπλέον, η σημαντικότητα της παρουσίας μυκοτοξινών σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης (Τ.Ζ.Π.) πολλές φορές δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη ή προσδιορισμένη σε ότι αφορά στις επιπτώσεις τους (Osweiler 1999, WHO/FAO 2001α, β, γ, δ).

Τα κλινικά σύνδρομα που παρατηρούνται μετά από κατανάλωση μυκοτοξινών έχουν περιγραφεί σε διάφορα παραγωγικά ζώα, σε πειραματόζωα, αλλά και σε ζώα συντροφιάς και είναι δυνατό να περιλαμβάνουν ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων, όπως η μείωση των δεικτών παραγωγικότητας, αλλά και η πρόκληση αιφνίδιων θανάτων. Συνήθως η κατανάλωση μυκοτοξινών σε συγκεντρώσεις που δεν προκαλούν έντονα κλινικά

συμπτώματα έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ανοσοκατασταλτικής δράσης και τη μειωμένη αντίσταση έναντι διαφόρων παθογόνων παραγόντων, όπως βακτήρια, ιοί κ.λπ. Η προκαλούμενη αυτή μειωμένη ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι δυνατό να εκφραστεί ως μειωμένη δραστηριότητα των Τ- ή Β-λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων κυττάρων, καθώς επίσης και ως ελάττωση της παραγωγής ανοσοσφαιρινών. Αν και η κυτταρική – μοριακή βάση των παραπάνω, αλλά και άλλων ανοσοκατασταλτικών επιδράσεων των μυκοτοξινών δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, ωστόσο η αναστολή της σύνθεσης πρωτεϊνών και των φυσιολογικών λειτουργιών του DNA και του RNA μέσω ποικίλων μηχανισμών φαίνεται πως είναι άμεσα ή έμμεσα υπεύθυνη για τις ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις τους (Corrier 1991).

Η ταυτόχρονη κατανάλωση δυο ή περισσότερων μυκοτοξινών με την τροφή στους χοίρους είναι πιθανό να ευνοήσει την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων μυκοτοξίνωσης λόγω της αθροιστικής τους δράσης. Αντίθετα, έχει αποδειχθεί πως συνήθως μετά από ταυτόχρονη κατανάλωση περισσότερων της μιας μυκοτοξινών δεν αυξάνεται η συνεργική δράση σχετικά με την ένταση των παρατηρούμενων κλινικών συμπτωμάτων και την ανοσοκατασταλτική δράση τους. Συγκεκριμένα, σε απογαλακτισμένους χοίρους, μετά από ταυτόχρονη πειραματική χορήγηση χαμηλών συγκεντρώσεων ΟΤΑ, DON, φουμονισίνης Β₁ και Τ2 τοξίνης, δεν παρατηρήθηκε η ύπαρξη εντονότερης συνεργικής δράσης των τοξινών αυτών (Muller και συν. 1999α).

Οι μυκοτοξίνες ανιχνεύονται συχνά στο καλαμπόκι, στο κριθάρι, στο σιτάρι και στα πίτυρα, καθώς επίσης και σε άλλους δημητριακούς καρπούς που χρησιμοποιούνται στα σιτηρέσια των χοίρων. Οι περισσότερες είναι αρκετά σταθερές χημικές ενώσεις, σπάνια καταστρέφονται κατά την επεξεργασία των καρπών, ενώ παράλληλα είναι δυνατό να ανιχνευθούν (οι ίδιες ή οι μεταβολίτες τους) στο μυϊκό ιστό και σε άλλα όργανα, αλλά και στο γάλα, τα αυγά και άλλα Τ.Ζ.Π. που προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση. Οι συγκεντρώσεις τους στα Τ.Ζ.Π. είναι συνήθως αρκετά χαμηλότερες από τις αντίστοιχες στα σιτηρέσια των παραγωγικών ζώων και σπάνια παρατηρούνται περιπτώσεις οξέων τοξικώσεων στους ανθρώπους. Ωστόσο, κατάλοιπα καρκινογόνων μυκοτοξινών, όπως οι αφλατοξίνες Β₁ και Μ₁ και η ωχρατοξίνη Α, όταν ανευρίσκονται στα Τ.Ζ.Π., αποτελούν πιθανό κίνδυνο για την υγεία των καταναλωτών. Συνεπώς, είναι απαραίτητος ο έλεγχος των επιπέδων τους τόσο στις ζωοτροφές των παραγωγικών ζώων όσο και στα Τ.Ζ.Π. Πρέπει να σημειωθεί πως οι περισσότερες περιπτώσεις οξέων μυκοτοξινώσεων σε ανθρώπους προήλθαν από κατανάλωση δημητριακών καρπών ή άλλων φυτικών προϊόντων

ντων, τα οποία καταναλώνονται αυτούσια στο καθημερινό διαιτολόγιο (WHO/FAO 2001, α, β, γ, δ).

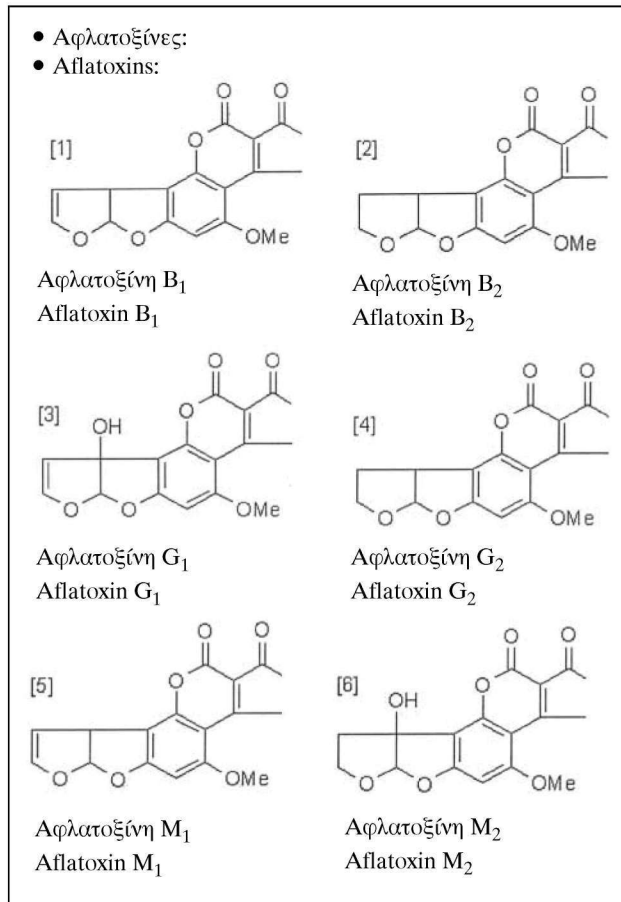
Μυκοτοξίνες ιδιαίτερης κλινικής σημασίας στους χοίρους – Χημικές και φυσικές ιδιότητές τους

Οι μυκοτοξίνες, οι οποίες παρουσιάζουν έντονο κλινικό ενδιαφέρον στους χοίρους και ανιχνεύονται συχνότερα σε δημητριακούς καρπούς που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή σιτηρεσιών χοίρων, είναι:

- A) Αφλατοξίνες και κυρίως η αφλατοξίνη B₁
- B) Τριχοθεσίνες και συχνότερα η δεοξυνιβαλενόλη (DON)
- C) Ζεαραλενόνη (ZEN)
- D) Ωχροτοξίνες και κατά κύριο λόγο η ωχροτοξίνη A (OTA)
- E) Φουμονισίνες, από τις οποίες συχνότερα ανιχνεύεται η φουμονισίνη B₁

Στοιχεία που αφορούν στην παρουσία μυκοτοξινών σε ελληνικές βιομηχανικού τύπου χοιροτροφικές εκμεταλλεύσεις δείχνουν πως συχνά συνυπάρχουν χαμηλές συγκεντρώσεις των παραπάνω μυκοτοξινών (από τις οποίες συνήθεστερα ανιχνεύονται η DON και η ZEN) (Kyriakis και συν. 1994, Alexopoulos 2001, Papanoanou και συν. 2002, Tassis και συν. 2005). Αντίθετα, άλλες μυκοτοξίνες μικρότερης σημασίας για τους χοίρους είναι: η νιβαλενόλη, η T-2 και η HT-2, η εργοτοξίνη, η διακετοξυσκιρπενόλη, η φουζαρενόνη X, η κιτρινίνη και αρκετές ακόμη.

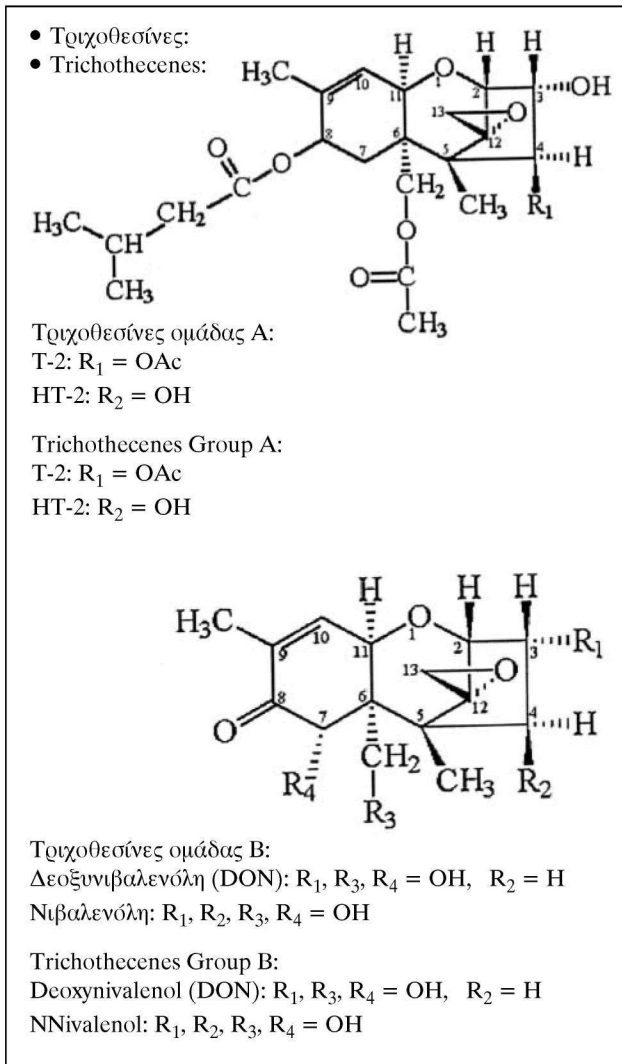
Οι αφλατοξίνες είναι μια ομάδα φυσικά αναπτυσσόμενων τοξικών δευτερογενών μεταβολιτών, οι οποίοι παράγονται από μύκητες του γένους *Aspergillus* (κυρίως *A. flavus*, *A. nomius* και *A. parasiticus*). Οι τοξίνες της ομάδας αυτής παράγονται τόσο πριν (κατά την καλλιέργεια των δημητριακών καρπών) όσο και μετά τη συγκομιδή των καρπών κάτω από κατάλληλες συνθήκες θερμοκρασίας, υγρασίας και με την ύπαρξη των κατάλληλων θρεπτικών συστατικών για την ανάπτυξη των αντίστοιχων μυκήτων (EFSA 2004α). Οι αφλατοξίνες, που αναπτύσσονται σε συνθήκες φυσικής μόλυνσης, είναι οι B₁, B₂, G₁ και G₂ (εικόνα 1). Η B₁ εμφανίζει την πιο έντονη τοξική δράση στον άνθρωπο και στα ζώα, ενώ παράλληλα θεωρείται ως πιθανά καρκινογόνος τοξίνη. Ο κύριος μεταβολίτης της B₁ είναι η αφλατοξίνη M₁, η οποία ανιχνεύεται συχνά στο γάλα και στα γαλακτοκομικά προϊόντα μετά από κατανάλωση της B₁ με την τροφή. Ο χημικός τύπος της αφλατοξίνης B₁ είναι: C₁₇H₁₂O₆, μοριακό βάρος: 312.3 g/mol, CAS no.: 1162-65-8 (EMAN 2005δ, WHO/FAO 2001α, EFSA 2004α). Το μέγιστο επιτρεπτό όριο συγκέντρωσης της αφλατοξίνης B₁ στις ζωοτροφές των χοίρων είναι 0.02 mg/kg (Κοινοτική Οδηγία 2002/ 32/



Εικόνα 1. Χημική δομή των αφλατοξινών (EMAN 2005ε).
Figure 1. Chemical structures of aflatoxins (EMAN 2005ε).

EC) (EFSA 2004α).

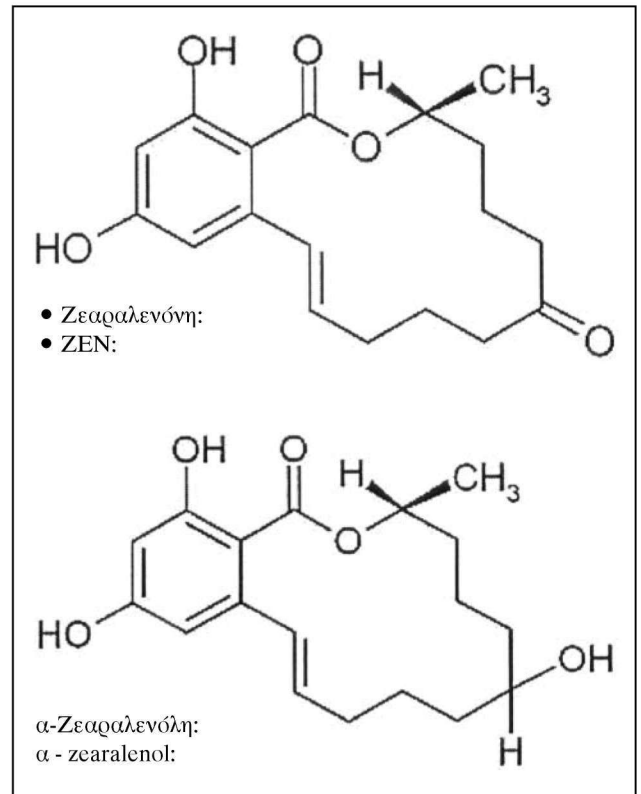
Η ομάδα των τριχοθεσινών περιλαμβάνει περισσότερες από 154 μυκοτοξίνες που έχουν ταυτοποιηθεί έως σήμερα. Αυτές χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη ενός διπλού δεσμού μεταξύ των C9 και C10, καθώς επίσης και από έναν εποξικό δακτύλιο στη θέση C12-C13, ο οποίος και ευθύνεται για τις τοξικές επιδράσεις των τοξινών της ομάδας αυτής. Οι τριχοθεσίνες παράγονται από περισσότερα από 20 διαφορετικά είδη μυκήτων του γένους *Fusarium*. Οι τοξίνες της ομάδας αυτής διαχωρίζονται σε τριχοθεσίνες ομάδας A (T-2, HT-2, διακετοξυσκιρπενόλη κ.λπ.) και αντίστοιχες της ομάδας B (DON, νιβαλενόλη, φουζαρενόνη X κ.λπ.) ανάλογα με το αν έχουν αλυσίδα συνδεδεμένη στον άνθρακα της θέσης C7 (εικόνα 1). Οι τριχοθεσίνες είναι χημικά σταθερές ενώσεις και εφόσον σχηματιστούν είναι δυνατό να διατηρηθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα αναλλοίωτες (EMAN 2005γ,78). Ο κυριότερος αντιπρόσωπος της συγκεκριμένης ομάδας μυκοτοξινών είναι η DON, η οποία παρουσιάζει παγκόσμια εξάπλωση και συχνά ανευρίσκεται σε δημητριακούς καρπούς, όπως το κριθάρι, το καλαμπόκι κ.λπ. Σε συν-



Εικόνα 2. Χημική δομή των τριχοθεσινών (EMAN 2005γ).
Figure 2. Chemical structures of trichothecenes (EMAN 2005γ).

θήκες φυσικής μόλυνσης τα δυο κυριότερα παράγωγά της είναι η 3- και η 15- ακετυλο- DON και τα οποία συνήθως συνυπάρχουν με τη DON στους δημητριακούς καρπούς σε ποσοστό που σε ορισμένες περιπτώσεις φτάνει το 10-20% της συνολικής τους συγκέντρωσης (EFSA 2004β).

Η DON παράγεται από τους μύκητες *Fusarium culmorum* και *F. graminearum*, οι οποίοι είναι σημαντικοί παθογόνοι μύκητες των φυτικών ιστών και αναπτύσσονται συχνότερα κατά την καλλιέργεια των δημητριακών καρπών. Ο χημικός της τύπος είναι: C₁₅H₂₀O₆ (εικόνα 2), μοριακό βάρος: 296,32 g/mol, CAS no.:51481-10-8. Η χημική ένωση αυτή είναι ιδιαίτερα σταθερή κατά την αποθήκευση ή τη φυσική ανάπτυξη των δημητριακών καρπών, καθώς επίσης και κατά τη θερμική επεξεργασία, αφού δεν παρατηρείται μείωση της συγκέντρωσής της μετά από την επίδραση



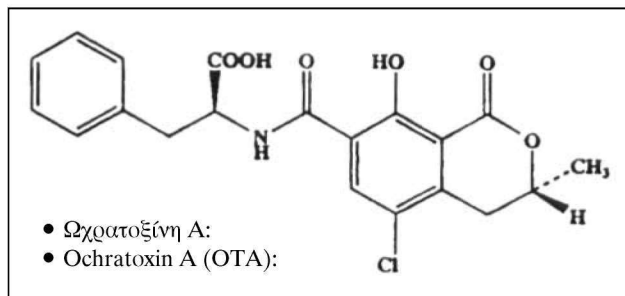
Εικόνα 3. Χημική δομή της ZEN και της α-ζεαραλενόλης (EMAN 2005δ).

Figure 3. Chemical structures of ZEN and α-zearalenol (EMAN 2005δ).

θερμότητας (Van Dolah and Richard 1999, EMAN 2005γ). Έως σήμερα δεν έχουν θεσπιστεί επίσημα ανώτατα όρια της συγκέντρωσης DON στις ζωοτροφές χοίρων από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ε.Ε.) (EFSA 2004β).

Η ZEN είναι μια λακτόνη του ρεσορκυλικού οξέος (εικόνα 3) που παράγεται ως δευτερογενής μεταβολίτης κυρίως από τους μύκητες *Fusarium graminearum* και *F. culmorum*. Βρίσκεται συχνά στο καλαμπόκι, το κριθάρι, τη βρώμη και το σιτάρι. Η τοξίνη αυτή συνήθως παράγεται κατά την καλλιέργεια των δημητριακών καρπών, αλλά είναι πιθανό να σχηματιστεί και κατά την αποθήκευσή τους. Ο μεταβολίτης της συγκεκριμένης τοξίνης, που ανιχνεύεται συχνότερα σε συνθήκες φυσικής μόλυνσης, είναι η α-ζεαραλενόλη. Δεν έχουν θεσπιστεί έως σήμερα σύμφωνα με τη νομοθεσία της Ε.Ε. ανώτατα όρια συγκέντρωσης της τοξίνης αυτής για τις ζωοτροφές των χοίρων (EMAN 2005δ, EFSA 2004δ).

Η OTA είναι αυτή που απαντάται συχνότερα και εμφανίζει την εντονότερη τοξική δράση από μια ομάδα δομικά συγγενών μυκοτοξινών, τις ωχροτοξίνες, οι οποίες παράγονται από τους μύκητες *Aspergillus ochraceus* και *Penicillium verrucosum*. Οι μύκητες αυτοί



Εικόνα 4. Χημική δομή της OTA (EMAN 2005α).
Figure 4. Chemical structure of OTA (EMAN 2005α).

αναπτύσσονται κυρίως κατά την αποθήκευση των δημητριακών καρπών. Ο χημικός τύπος της OTA είναι: $C_{20}H_{18}ClNO_6$ (εικόνα 4), μοριακό βάρος: 403.82 g/mol. Ανώτατα όρια συγκέντρωσης της τοξίνης αυτής για τις ζωοτροφές χοίρων δεν έχουν οριστεί από την Ε.Ε. (EFSA 2004γ, WHO/FAO 2001δ, EMAN 2005α).

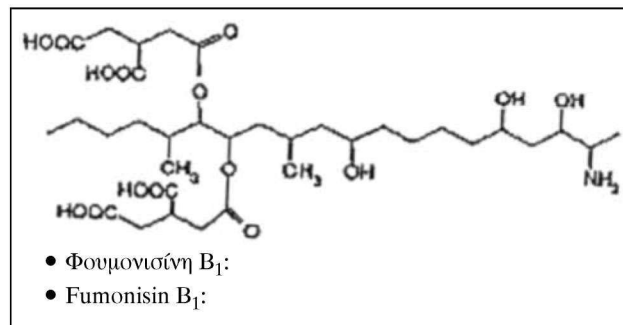
Η ομάδα των φουμονισινών περιλαμβάνει τουλάχιστον 15 χημικά και δομικά συγγενείς μυκοτοξίνες που ανιχνεύονται συχνότερα στο καλαμπόκι και από τις οποίες την εντονότερη τοξική δράση εμφανίζει η φουμονισίνη B_1 . Οι χημικές ενώσεις της ομάδας αυτής είναι πολικοί μεταβολίτες των μυκήτων *Fusarium moniliforme* και *F. proliferatum*. Η δομή τους στηρίζεται σε μια μακρά υδροξυλιωμένη υδρογονανθρακική αλυσίδα που περιέχει μεθυλικές και αμινικές ομάδες (εικόνα 5). Ο χημικός τύπος της φουμονισίνης B_1 είναι: $C_{34}H_{59}NO_{15}$ (σχετική μοριακή μάζα: 721). Η μυκοτοξίνη αυτή είναι χημικά σταθερή στην επίδραση μεθανόλης και σε συνθήκες θερμοκρασίας $-18^\circ C$, ενώ μειώνεται σταδιακά σε θερμοκρασίες υψηλότερες από $25^\circ C$ (EMAN 2005β, WHO/FAO 2001γ).

Μεταβολισμός και Τοξικοκινητική

Η επίδραση των μυκοτοξινών στους χοίρους εξαρτάται από την έκταση και το ρυθμό απορρόφησής τους, από την κατανομή, τη σύνδεση ή την εντόπισή τους σε διάφορους ιστούς και από τη «βιομετατροπή» και αποβολή τους από αυτόν. Το ποσοστό συμμετοχής των παραπάνω διεργασιών, οι οποίες συμβάλλουν στην κινητική των τοξινών, εξαρτάται από τις χημικές και φυσικές τους ιδιότητες, καθώς και από την αλληλεπίδρασή τους με τους ιστούς που είναι υπεύθυνοι για το μεταβολισμό και την απομάκρυνσή τους (Galtier 1998).

I. Αφλατοξίνη B_1

Οι χοίροι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην τοξική δράση των αφλατοξινών. Σε οξείες περιπτώσεις αφλατοξίκωσης παρατηρούνται αιφνίδιοι θάνατοι. Μετά από κατανάλωση χαμηλών συγκεντρώσεων αφλατοξί-



Εικόνα 5. Χημική δομή της φουμονισίνης B_1 (EMAN 2005β).
Figure 5. Chemical structure of fumonisin B_1 (EMAN 2005β).

νών οι κυριότερες επιπτώσεις είναι: μειωμένη αναπαραγωγική δραστηριότητα, ανοσοκαταστολή, ελαττωμένοι παραγωγικοί δείκτες σε επίπεδο εκτροφής, καθώς επίσης και ποικίλα μη ειδικά κλινικά συμπτώματα (Dilkin και συν. 2003).

Μετά από κατανάλωση με την τροφή αφλατοξίνης B_1 από χοίρους, αυτή μεταβολίζεται στο ήπαρ με αποτέλεσμα την παραγωγή διαφόρων μεταβολιτών στους οποίους συμπεριλαμβάνονται τα εποξειδία της B_1 , υδροξυ-μεταβολίτες, όπως οι αφλατοξίνες M_1 , M_2 , M_4 , P_1 και Q_1 , καθώς επίσης και σύμπλοκα μεταβολιτών (Gorelick 1990, McLean και Dutton 1995). Ο πιο σημαντικός μεταβολίτης είναι η αφλατοξίνη M_1 , ένας 4-υδροξυ μεταβολίτης της B_1 . Η αφλατοξίνη B_1 θεωρείται καρκινογόνος ουσία (έχει ερευνηθεί σε 12 διαφορετικά είδη οργανισμών) για τον άνθρωπο, καθώς έχει ενταχθεί στην ομάδα 1 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) (WHO/FAO 2001α).

Η αφλατοξίνη B_1 επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα, ιδιαίτερα στους μηχανισμούς της κυτταρικής ανοσίας και στη φυσιολογική δραστηριότητα των φαγοκυττάρων (Bondy and Pestka 2000). Μετά από πρόσληψη της με φυσικά μολυσμένη τροφή, τα κατάλοιπα που ανιχνεύθηκαν σε διαδοχικά χρονικά διαστήματα σε όλους τους ιστούς των χοίρων μειώθηκαν σταδιακά στο χρονικό διάστημα από την πρόσληψη της τοξίνης έως το χρόνο πραγματοποίησης της μέτρησης (Trucksess και συν. 1982). Κατάλοιπα αφλατοξίνης B_1 , 24 ώρες μετά τη διακοπή της πρόσληψής της, δεν ανιχνεύθηκαν. Οι συγκεντρώσεις της προσλαμβανόμενης τοξίνης και του κύριου μεταβολίτη της, της αφλατοξίνης M_1 , βρέθηκαν στα ίδια επίπεδα σε όλους τους ιστούς, εκτός από τους νεφρούς όπου η συγκέντρωση του μεταβολίτη ήταν υψηλότερη. Επίσης, αποτελέσματα που προκύπτουν από έρευνες σε επίπεδο εκτροφής έχουν δείξει πως η μακροχρόνια κατανάλωση χαμηλών συγκεντρώσεων αφλατοξίνης B_1 είναι πιθανό να προκαλεί βλάβες σε διάφορα όργανα και κυρίως στο ήπαρ των χοίρων, όπου έχουν παρατηρηθεί σε αυτές τις πε-

ριπτώσεις αλλοιώσεις ηπατικής ίνωσης, καθώς και ηπατικών νεοπλασμών (EFSA 2004α).

Οι αφλατοξίνες έχουν βλαπτική επίδραση στους μηχανισμούς χυμικής ανοσίας. Σε συνδυασμό με την αντίστοιχη επίδρασή τους στην κυτταρική ανοσία αυξάνουν την ευαισθησία των χοίρων σε βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιακές και παρασιτικές λοιμώξεις (Pier 1981, Shane 1994). Η ανοσοκατασταλτική δράση τους, ακόμα και σε υποκλινικές μορφές τοξικώσεων, είναι πιθανό να επηρεάζει αρνητικά και την επίκτητη ανοσία (που επιχειρείται με τους εμβολιασμούς), με αποτέλεσμα τη μείωση της αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού προγράμματος που χρησιμοποιείται ως μέτρο πρόληψης διαφόρων νοσημάτων σε επίπεδο εκτροφής στους χοίρους. Οι οξείες περιπτώσεις τοξίνωσης από αφλατοξίνη Β₁ στις εκτροφές χοίρων βιομηχανικού τύπου είναι αρκετά σπάνιες σε αντίθεση με τις αντίστοιχες χρόνιες μυκοτοξινώσεις, οι οποίες προκαλούν σημαντικές οικονομικές απώλειες, καθώς οδηγούν σε μειωμένο ρυθμό ανάπτυξης και σε αύξηση της ευαισθησίας έναντι διαφόρων λοιμώξεων.

Η αφλατοξίνη Β₁ είναι από τους πιο γνωστούς παράγοντες που έχουν τοξική δράση στο γονιδίωμα σε κυτταρικό επίπεδο. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί αντίστοιχη δράση στα λεμφοκύτταρα του σπλήνα σε διάφορα είδη ζώων (Liu και συν. 2002). Επίσης, προκαλεί χρωμοσωμικές μεταβολές σε διάφορους ζωικούς και φυτικούς ιστούς, καθώς επίσης και στον άνθρωπο. Η καρκινογόνος και μεταλλαξιογόνος δράση των αφλατοξινών Β₁, G₁ και M₁ αυξάνει μετά τις μεταβολικές διεργασίες στις οποίες υπεισέρχονται οι τοξίνες αυτές. Συγκεκριμένα, σχηματίζεται ένα ενεργό εποξειδίο στη θέση 8, 9 του ακραίου φουρανικού δακτυλίου, το οποίο ενώνεται ισοσθενώς με το νουκλεϊκό οξύ και προκαλεί την αντίστοιχη τοξική δράση.

Κατανάλωση χαμηλών δόσεων αφλατοξίνης Β₁ προκαλεί καθυστέρηση στην ανάπτυξη στους χοίρους και μεταβάλλει διάφορους μηχανισμούς χυμικής και κυτταρικής ανοσίας που συμβάλλουν στη φυσιολογική ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος (Panangala και συν. 1986, Harvey και συν. 1990, Marin και συν. 2002, Dilkin και συν. 2003, Taylor 1999).

II. DON

Η DON απορροφάται γρήγορα στους χοίρους μετά από κατανάλωσή της με την τροφή και η βιοδιαθεσιμότητά της ανέρχεται στο 55%, ενώ αντίθετα στα μηρυκαστικά μόνο το 2-3% της καταναλισκόμενης δόσης απορροφάται τελικά (Rotter και συν. 1996α). Μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης DON ενδογαστρικά σε χοίρους, ο χρόνος για την απορρόφηση της μισής δόσης της ήταν μικρότερος από 30 λεπτά της ώρας

(Prelusky και συν. 1988). Έπειτα από χορήγηση με την τροφή (φυσικά μολυσμένο σιτάρι) 4,2 mg/kg τροφής DON, η μέγιστη συγκέντρωση της τοξίνης στον ορό του αίματος χοίρων ανιχνεύθηκε έπειτα από 4,1 ώρες (Dänicke και συν. 2004β).

Ο μεταβολισμός των τριχοθεσινών περιλαμβάνει δυο στάδια. Αρχικά (1ο στάδιο) πραγματοποιείται οξείδωση και υδρόλυση με αποτέλεσμα το σχηματισμό μεταβολιτών, οι οποίοι με τη σειρά τους αντιδρούν και ενώνονται με το γλυκουρονικό οξύ. Στο 2ο στάδιο ο χημικός δακτύλιος του εποξειδίου των τριχοθεσινών διασπάται (αντίδραση αποεποξειδωσης) από τη δράση της φυσιολογικής χλωρίδας του γαστρεντερικού σωλήνα (Bauer 1995). Σε αντίθεση με τα παραπάνω, η DON μεταβολίζεται απλούστερα και ταχύτερα με αποτέλεσμα την παραγωγή γλυκουρονικών παραγώγων της DON και μιας αποεποξειδικής ένωσης (μεταβολίτης του οποίου το εποξειδίο έχει διασπαστεί) (Oswiler 1999). Η αποεποξειδωση της DON πραγματοποιείται από την εντερική μικροβιακή χλωρίδα με αυξανόμενη δραστηριότητα από το λεπτό προς το παχύ έντερο. Η εντονότερη δραστηριότητα παρατηρείται στο κόλον (Dänicke και συν. 2004β). Η αποεποξειδωμένη μορφή της DON δεν ανιχνεύεται στο αίμα, αν και απεκκρίνεται με τα ούρα. Αντίθετα, τα γλυκουρονικά παράγωγα της DON ανιχνεύονται στο αίμα και τα ούρα (Eriksen και συν. 2003, Dänicke και συν. 2004γ, δ, ε).

Οι ακετυλιωμένες μορφές της τοξίνης (3- και 15-ακετυλο-DON), μετά την πρόσληψή τους με την τροφή, αποακετυλιώνονται ταχύτατα στα πρόσθια τμήματα του λεπτού εντέρου και στη συνέχεια απορροφώνται αποκλειστικά με τη μορφή της απο-ακετυλιωμένης DON (Eriksen και συν. 2003). Μετά από χορήγηση 2,5 ppm 3-ακετυλο-DON σε χοίρους απεδείχθη πως ο ημίσειος χρόνος απορρόφησης της ήταν 1,26 ώρες. Στην περίπτωση αυτή δεν ανιχνεύθηκαν «απο-εποξειδία» (μεταβολίτες των οποίων το εποξειδίο έχει διασπαστεί μετά από αντίδραση απο-εποξειδωσης) της τοξίνης στο πλάσμα του αίματος και στα ούρα, ακόμα και στα χοιρίδια των οποίων η μικροβιακή εντερική χλωρίδα είχε τη δυνατότητα να διασπάσει το εποξειδίο της αρχικής τοξίνης (Eriksen και συν. 2003). Η αποβολή της DON πραγματοποιείται κυρίως από το ήπαρ και τους νεφρούς (EFSA 2004β).

Οι τριχοθεσίνες μπορούν τόσο να καταστείλουν όσο και να διεγείρουν την ανοσολογική ανταπόκριση των χοίρων (Bondy and Pestka 2000). Η DON είναι δυνατό να έχει ανοσοδιεγερτική ή ανοσοκατασταλτική δράση ανάλογα με τη δόση και το χρόνο κατανάλωσής της από τους χοίρους. Η ανοσοκαταστολή οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος στην παρεμπόδιση της φυσιολογικής σύνθεσης των πρωτεϊνών, ωστόσο η πρόκληση

διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος πιθανότατα να οφείλεται στην εμπλοκή της συγκεκριμένης τοξίνης σε διάφορους ρυθμιστικούς μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος (Rotter και συν. 1996α). *In vivo* πειραματισμοί σε χοίρους απέδειξαν ότι η DON καταστέλλει τη φυσιολογική ανοσολογική ανταπόκριση έναντι παθογόνων παραγόντων που δρουν ως αντιγόνα, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί την πραγματοποίηση αντιδράσεων που προσομοιάζουν με αντίστοιχες αυτοάνοσες που παρατηρούνται στην νεφροπάθεια από ανοσοσφαιρίνη Α (IgA) του ανθρώπου. Επιπλέον, σε κυτταρικό επίπεδο η κυριότερη τοξική επίδραση της συγκεκριμένης τοξίνης αφορά στην παρεμπόδιση της σύνθεσης πρωτεϊνών μέσω σύνδεσης της DON με υποομάδες των ριβοσωμάτων.

Τα κυριότερα κλινικά συμπτώματα σε χοίρους μετά από πρόσληψη με την τροφή χαμηλών συγκεντρώσεων DON είναι η μειωμένη όρεξη (μερική ανορεξία), ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις παρατηρείται εμετός σε συνδυασμό με πλήρη ανορεξία. Ο συνδυασμός των παραπάνω συμπτωμάτων αποτελεί την κλινική εκδήλωση του «συνδρόμου άρνησης της τροφής», που παρατηρείται σε περιπτώσεις μυκοτοξίνωσης από DON (Rotter και συν. 1996α, Taylor 1999). Χοίροι που κατανάλωσαν χαμηλές έως μέσες συγκεντρώσεις της τοξίνης είναι δυνατό να επανέλθουν από την αρχική μείωση του σωματικού βάρους και του ρυθμού ανάπτυξης και να παρουσιάσουν πλήρη ίαση μετά από διακοπή κατανάλωσης της τοξίνης. Αντίθετα, στις περιπτώσεις κατανάλωσης υψηλών δόσεων προκαλούνται μόνιμες μεταβολές στην όρεξη των χοίρων και οι μεταβολές στη συμπεριφορά τους σχετικά με την κατανάλωση τροφής είναι συνήθως μη αναστρέψιμες (Rotter και συν. 1996α). Πρόσφατες έρευνες απέδειξαν ότι η DON προκαλεί στους χοίρους μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης, ενώ η προσθήκη αρωματικών παραγόντων στην τροφή των χοίρων στις περιπτώσεις αυτές με στόχο τη βελτίωση της όρεξης δεν είχε θετικά αποτελέσματα (Oswiler και συν. 1990).

Η DON προκαλεί μεταβολές σε διάφορους εγκεφαλικούς νευροδιαβιβαστές (Rotter και συν. 1996α, Swamy και συν. 2004). Ιδιαίτερα η ενεργοποίηση των υποδοχέων σεροτονίνης [σεροτονινεργικοί (5-υδροξυτρυπταμίνη (5HT) νευρώνες] επηρεάζει τη συμπεριφορά των χοίρων σε σχέση με την όρεξη και την πρόκληση εμετού (Prelusky και συν. 1992). Επίσης, η T-2 τοξίνη (τριχοθεσίνη ομάδας Α), η οποία έχει χημική «συγγένεια» με τη DON, επιδρά σε εγκεφαλικούς νευροδιαβιβαστές, όπως η σεροτονίνη και η δοπαμίνη, συμβάλλοντας στην άρνηση κατανάλωσης τροφής και στην πρόκληση ληθαργικότητας (MacDonald και συν. 1988, Swamy και συν. 2004). Έχει παρατηρηθεί πως

πολλές μεταβολές νευροχημικών παραγόντων του εγκεφάλου εμπλέκονται στην πρόκληση του συνδρόμου της άρνησης ή / και του εμετού που προκαλείται σε περιπτώσεις μυκοτοξίνωσης από DON ή από T-2 τοξίνη (WHO-FAO 2001β). Έπειτα από χορήγηση χαμηλών δόσεων DON (30μg/kg σωματικού βάρους - ενδογαστρική χορήγηση) προκλήθηκε γρήγορη και παρατεταμένη αύξηση του 5-υδροξυινδολεακτικού οξέος (5HIAA) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των χοίρων για χρονικό διάστημα 20 ωρών, η οποία έδειξε πως η αυξημένη ανασταλτική δράση της σεροτονίνης στους υποδοχείς του εγκεφάλου που σχετίζεται με τη DON έχει σημαντική επίδραση στη μειωμένη λήψη τροφής που παρατηρείται σε ζώα με μυκοτοξίνωση από τη συγκεκριμένη τοξίνη (Prelusky και συν. 1993, 1996, Swamy και συν. 2004). Επίσης, η DON διεγείρει την παραγωγή της νορεπινεφρίνης και καταστέλλει αντίστοιχα αυτήν της δοπαμίνης (Oswald και συν. 2003).

Η DON έχει μικρή «συγγένεια» με τους 5HT υποδοχείς, άρα απαιτούνται υψηλές συγκεντρώσεις της για να προκληθούν οι παραπάνω μεταβολές. Επίσης, θεωρείται πιθανή η εκδοχή να υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης της με τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς σε κεντρικό επίπεδο. Πρέπει να σημειωθεί πως, αν και αρκετές νευροχημικές μεταβολές που προκαλεί η επίδραση της τοξίνης μοιάζουν αρκετά με αντίστοιχες που παρατηρούνται στην προκαλούμενη από χημικές ουσίες ανορεξία, ωστόσο η εξακρίβωση του πλήρους μηχανισμού πρόκλησης του «συνδρόμου της άρνησης» της τροφής σε περιπτώσεις οξείας τοξίνωσης από DON χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση (Oswiler 1999, Taylor 1999). Επίσης, οι παραπάνω νευροχημικές μεταβολές, που παρατηρούνται σε περιπτώσεις μυκοτοξίνωσης από DON, ίσως να εξηγούν τις διαφορές που εμφανίζονται κλινικά σχετικά με την ένταση της προκαλούμενης ανορεξίας (Oswald και συν. 2003, Swamy και συν. 2004).

Η κατανομή της DON στους ιστούς των χοίρων έχει μελετηθεί μόνο έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 1 mg/kg σωματικού βάρους. Στην περίπτωση αυτή παρατηρήθηκαν αρχικά υψηλές συγκεντρώσεις της τοξίνης στο πλάσμα του αίματος, στους νεφρούς και στο ήπαρ. Μετρήσιμες συγκεντρώσεις ανιχνεύθηκαν στο λιπώδη ιστό της κοιλιακής και της οσφυϊκής χώρας, καθώς επίσης και στους πνεύμονες, στο σπλήνα, στους όρχεις, στην καρδιά, στον εγκέφαλο, στο μυϊκό ιστό, στο λεπτό και στο παχύ έντερο και στο πάγκρεας. Οι μετρήσεις αυτές υποδεικνύουν την ευρεία κατανομή της συγκεκριμένης τοξίνης σε διάφορους ιστούς στους χοίρους (Prelusky and Trenholm 1991).

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της DON στο πλάσμα του αίματος του χοίρου κυμαίνεται μεταξύ 1,2 και 3,9 ώρες

(Eriksen και συν. 2003, Prelusky and Trenholm 1991, Coppock και συν. 1985). Μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης DON ο χρόνος απομάκρυνσής της από το πλάσμα του αίματος ανήλθε στις 7,14 ώρες (Prelusky και συν. 1988). Η απέκκριση της τοξίνης αυτής γίνεται κυρίως μέσω των ούρων και αυτό απεδείχθη πειραματικά, όταν χορηγήθηκε σε χοίρους ραδιοσημασμένη DON στη δόση των 0,6 mg/kg σωματικού βάρους ενδοφλεβίως και στη δόση των 0,3 mg/kg σωματικού βάρους ενδοφλεβίως. Τόσο στην πρώτη όσο και στη δεύτερη πειραματική χορήγηση το 93% της δόσης ανιχνεύθηκε στα ούρα. Άλλες έρευνες με χορήγηση DON από το στόμα έδειξαν πως η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα του αίματος παρατηρήθηκε σε χρονικό διάστημα 15-30 λεπτών της ώρας από τη χορήγηση, όπου και παρέμεινε υψηλή για τις επόμενες 9 ώρες, ενώ στη συνέχεια μειώθηκε σταδιακά φτάνοντας στη μισή συγκέντρωση σε 71 ώρες. Μετά από κατανάλωση DON από το στόμα στους χοίρους, 2,5% της τοξίνης απεκκρίνεται από τη χολή, το 20% από τα κόπρανα και το 68% από τα ούρα (Prelusky και συν. 1988).

III. ZEN

Η δομή της ZEN της επιτρέπει τη σύνδεσή της με τους υποδοχείς οιστρογόνων σε διάφορους ιστούς των θηλαστικών και ιδιαίτερα στο γεννητικό σύστημα, επηρεάζοντας έτσι τη σύλληψη, την ωοθυλακιορρηξία, την εγκατάσταση του γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα, την ανάπτυξη του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κυοφορίας και τη γέννηση βιώσιμων χοιριδίων (EFSA 2004δ). Στη δράση της τοξίνης αυτής έχουν αποδοθεί: η εμφάνιση μειωμένης γονιμότητας, ο αυξημένος αριθμός πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων, η γέννηση μικρών τοκετοομάδων, οι μεταβολές του βάρους του θυρεοειδούς και άλλων αδένων, καθώς επίσης και του επιπέδου προγεστερόνης και οιστραδιόλης στον ορό του αίματος. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί έως σήμερα η ύπαρξη τερατογόνου δράσης.

Η ύπαρξη της ZEN στις ζωοτροφές των χοίρων συνήθως συνυπάρχει με την ταυτόχρονη εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων υπεροιστρογονισμού (Kuiper-Goodman και συν. 1987). Η τοξίνη αυτή, λόγω της οιστρογονικής της δράσης, προκαλεί στους χοίρους την εμφάνιση άνοιστρου, καθυστέρησης στην εμφάνιση οίστρου μετά τον απογαλακτισμό, μικρές τοκετοομάδες και ελλειποβαρή χοιρίδια, καθώς επίσης και τη γέννηση χοιριδίων με απαγωγή των άκρων («*splay-leg*») ή/και εξοίδηση των χειλέων του αιδοίου (Taylor 1999, Alexopoulos 2001, Papaioannou και συν. 2002).

Η ZEN απορροφάται γρήγορα μετά την πρόσληψή της με την τροφή στους χοίρους (Kuiper-Goodman και συν. 1987). Μετά από χορήγηση από το στόμα σε χοί-

ρους μιας δόσης 10 mg ZEN/kg σωματικού βάρους η συνολική απορρόφησή της ήταν 80-85% (Biehl και συν. 1993). Η συγκεκριμένη τοξίνη και οι μεταβολίτες της ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα του αίματος σε χρονικό διάστημα μικρότερο από 30 λεπτά της ώρας από την πρόσληψή της με την τροφή (Olsen και συν. 1991, Biehl και συν. 1993). Οι κυριότεροι μεταβολίτες της ZEN είναι η α- και η β- ζεαραλενόλη, καθώς επίσης και τα γλυκουρονικά τους παράγωγα. Διάφοροι ιστοί, όπως ο εντερικός βλεννογόνο και ο ηπατικός ιστός, έχουν την ικανότητα να μεταβολίσουν τη ZEN (Bauer και συν. 1987, Kuiper-Goodman και συν. 1987, Olsen και συν. 1987).

Σημαντικές διαφορές υπάρχουν ανάμεσα στα διάφορα είδη σχετικά με το μεταβολικό «προφίλ» της ZEN στα ούρα και στα κόπρανα. Η μεγαλύτερη ποσότητα της προσλαμβανόμενης δόσης της τοξίνης μεταβολίζεται σε α-ζεαραλενόλη στους χοίρους και στα βοοειδή. Τόσο στον άνθρωπο όσο και στο χοίρο η ZEN ανιχνεύεται με τη μορφή των γλυκουρονικών της παραγώγων και των αντίστοιχων της α-ζεαραλενόλης στα ούρα (Mirocha και συν. 1981, Olsen και συν. 1985α, β).

Η ZEN και οι μεταβολίτες της εισέρχονται στην εντεροηπατική κυκλοφορία. Αυτό έχει αποδειχθεί πειραματικά σε χοίρους όπου χορηγήθηκε ραδιοσημασμένη ZEN είτε ενδοφλεβίως άπαξ 5 mg/kg σωματικού βάρους είτε από το στόμα 10 mg/kg σωματικού βάρους, αντίστοιχα. Ο ημίσειος χρόνος ζωής της ραδιοσημασμένης τοξίνης ήταν 87 ώρες, ενώ όταν απομακρύνθηκε η χολή με τη βοήθεια καθετήρα ο αντίστοιχος χρόνος μειώθηκε στις 3,3 ώρες. Στους χοίρους που χορηγήθηκε η τοξίνη από το στόμα, το 45% της δόσης ανιχνεύθηκε στα ούρα και το 22% στα κόπρανα κατά τις πρώτες 48 ώρες (Biehl και συν. 1993).

Έχει διερευνηθεί πειραματικά η κινητική της ZEN σε χοίρους μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 1 mg ZEN/kg σωματικού βάρους. Στην περίπτωση αυτή παρατηρήθηκε μια αρχική ταχεία φάση κατανομής της τοξίνης (12 λεπτά της ώρας), η οποία ακολούθηθηκε από μια βραδεία φάση απέκκρισης που αντιστοιχούσε σε 2,63 ώρες. Η α-ζεαραλενόλη ήταν ο μόνος ανιχνεύσιμος μεταβολίτης της ZEN. Η ZEN και η α-ζεαραλενόλη ανιχνεύθηκε στα ούρα και στο περιεχόμενο του δωδεκαδάκτυλου σε συγκεντρώσεις 70% και 35% της αρχικής δόσης, αντίστοιχα, μετά από 72 ώρες. Δεκατέσσερις ημέρες μετά τη χορήγηση, η συγκέντρωση της ZEN και της α-ζεαραλενόλης στη χολή, στο ήπαρ και στα ούρα ήταν κατώτερη των ορίων ανίχνευσης (Dänicke και συν. 2004α).

Περαιτέρω μείωση του C11-C12 διπλού δεσμού στη χημική δομή της ZEN, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό α- και β- ζεαραλενόλης, έχει παρατηρηθεί στα πρόβα-

τα. Πιθανότατα οι ενώσεις αυτές δεν έχουν ανιχνευθεί σε άλλα είδη ζώων λόγω τεχνικών δυσκολιών σχετικά με τον εργαστηριακό τρόπο ανίχνευσης (χρήση χρωματογραφίας υψηλής πίεσης - HPLC), η ευαισθησία του οποίου στηρίζεται στην ύπαρξη ή όχι φθορισμού των παραγόμενων προϊόντων (Miles και συν. 1996).

IV. OTA

Η OTA μετά από κατανάλωσή της με την τροφή στους χοίρους απορροφάται βραδέως από την πρόσθια μοίρα του λεπτού εντέρου. Φτάνοντας στη συστηματική κυκλοφορία συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού και κυρίως με τις αλβουμίνες, ενώ είναι δυνατό να συνδεθεί και με άλλα μακρομόρια και συσσωρεύεται στους νεφρούς, όπου και ανιχνεύονται μετρήσιμες συγκεντρώσεις της, σε αντίθεση με τις αντίστοιχες μικρότερες στο ήπαρ, στο μυϊκό και λιπώδη ιστό. Στο χοίρο η δυνατότητα σύνδεσης μπορεί να φθάσει έως και το 99% της συνολικής συγκέντρωσης OTA. Ωστόσο, στα ερυθροκύτταρα των χοίρων συνήθως ανιχνεύονται μόνο ίχνη της. Η OTA έχει δυναμικά νεφροτοξική δράση σε όλα τα είδη ζώων στα οποία έχει διερευνηθεί έως σήμερα (EFSA 2004γ). Λόγω της σύνδεσής της με τις πρωτεΐνες του ορού ο χρόνος που απαιτείται για την απομάκρυνσή της ποικίλλει ευρύτατα στα διάφορα είδη ανάλογα με το είδος και την έκταση της σύνδεσης. Μεταβολίζεται σε μικρό βαθμό και συσσωρεύεται κυρίως στους νεφρούς, αλλά και στο ήπαρ (EFSA 2004γ).

Η συνολική απορρόφηση της τοξίνης στους χοίρους είναι περίπου 66% (Galtier και συν. 1981). Η μέγιστη απορρόφησή της πραγματοποιείται στο λεπτό έντερο και ιδιαίτερα στην αρχική μοίρα της νήστιδας. Το τμήμα της τοξίνης που συνδέεται με τις αλβουμίνες του ορού αποτελεί μια «αποθήκη» OTA που έχει τη δυνατότητα να απελευθερωθεί και να συσσωρευθεί σε διάφορους ιστούς για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μετά από χορήγηση OTA από το στόμα οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στον ορό του αίματος ανιχνεύονται μετά από 10-48 ώρες, ενώ ο ημίσειος χρόνος ζωής της στον ορό είναι 72-120 ώρες και η αποβολή της από το αίμα είναι βραδύτερη σε σύγκριση με τους νεφρούς, το ήπαρ και άλλους ιστούς (EMAN 2005α, Mortensen και συν. 1983α). Μετά από συνεχή κατανάλωση OTA με την τροφή θα παρατηρηθούν σταθερές συγκεντρώσεις της τοξίνης στο αίμα μετά από 3 εβδομάδες συνεχούς χορήγησης (Hult και συν. 1979).

Η απέκκριση της τοξίνης γίνεται κυρίως μέσω των νεφρών και της χολής. Στους νεφρούς (μόνο το μη συνδεδεμένο τμήμα περνά τη σπειραματική διήθηση) είναι δυνατό να παρατηρηθεί επαναπορρόφηση της τοξίνης στα εγγύς σπειροειδή σωληνάκια, συμβάλλοντας με

τον τρόπο αυτό στη συσσώρευση και στη βραδεία αποβολή της τοξίνης. Σε όλα τα είδη η σχετική συμβολή της κάθε οδού στην απέκκριση της OTA επηρεάζεται από την έκταση της σύνδεσης της τοξίνης με τα μακρομόρια του ορού του αίματος και τις διαφορές στην εντεροπατική κυκλοφορία της (EFSA 2004γ).

Η OTA περνά μέσω του πλακούντα στα τρωκτικά (WHO/FAO 2001δ), κάτι το οποίο δεν έχει αποδειχθεί στους χοίρους. Μετά από χορήγηση 380 μg/kg σωματικού βάρους OTA σε έγκυες σύες από την 21η-28η ημέρα της κυοφορίας ή 7-16 μg/kg σωματικού βάρους OTA σε όλη τη διάρκεια της κυοφορίας, δεν παρατηρήθηκε μεταφορά της μέσω του πλακούντα, ενώ δεν ανιχνεύθηκαν κατάλοιπα της τοξίνης στους ιστούς των χοιριδίων (Patterson και συν. 1976, Mortensen και συν. 1983β). Αντίθετα, σύμφωνα με άλλα ερευνητικά δεδομένα, όταν σύες κατανάλωσαν σιτηρέσιο φυσικά μολυσμένο με OTA παρατηρήθηκε ενδομήτρια μεταφορά της και τα επίπεδά της στο αίμα των χοιριδίων ήταν κατά πολύ χαμηλότερα από τα αντίστοιχα των σιών (Barnikol and Thalmann 1988).

Η OTA είναι δυνατό να «εκτοπιστεί» από τη σύνδεσή της με τις αλβουμίνες του ορού από άλλες ουσίες («ξενοβιοτικά»), όπως άλλες μυκοτοξίνες και φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες έχουν υψηλότερη ικανότητα σύνδεσης με τις πρωτεΐνες (Galtier και συν. 1980). Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι μετά από ταυτόχρονη χορήγηση 100 μg/kg OTA, 250 μg/kg ZEN και 1000 μg/kg σιτηρεσίου DON για 90 ημέρες, παρατηρήθηκαν μεταβολές στο μεταβολισμό και το ρυθμό απέκκρισης της OTA λόγω της συνύπαρξης και των άλλων μυκοτοξινών στο σιτηρέσιο (Lusky και συν. 2001).

Έχει αποδειχθεί πως η OTA προκαλεί ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων στους χοίρους, καθώς η δράση της είναι: νεφροτοξική, καρκινογόνος και ανοσοκατασταλτική (Harvey και συν. 1992). Η συγκεκριμένη τοξίνη καταστέλλει την κυτταρική ανοσία σε αναπυσσόμενους χοίρους και προκαλεί νευροτοξικές και κυτταροτοξικές επιδράσεις (έντονη παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου στο αίμα, μείωση της φαγοκυτταρικής ικανότητας των λεμφοκυττάρων, καθώς επίσης και έντονη αύξηση του αριθμού των εωσινοφίλων και των αποπτωτικών φαγοκυττάρων σε απογαλακτισμένα χοιρίδια) (Muller και συν. 1999β). Επίσης, έχει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες και προκαλεί τοξικές επιδράσεις και στο γεννητικό σύστημα (ιδιαίτερα στους κάπρους όπου επηρεάζει δυσμενώς την παραγωγή των σπερματοζωαρίων και την ποιότητα του σπέρματος) (Silvotti και συν. 1997, Petzinger and Ziegler 2000, Solti και συν. 1999, Stoen και συν. 2001, Muller και συν. 2004). Οι τοξικές επιδράσεις της OTA οφείλονται κυρίως στην ικανότητά της να αναστέλλει τη διαδικασία της

οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μακροφάγα, να ελαττώνει τη σύνθεση πρωτεϊνών, να αυξάνει τον αριθμό των υπεροξειδίων των λιπιδίων και των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, καθώς επίσης και να διαταράσσει το μεταβολισμό του σιδήρου και να αναστέλλει την παραγωγή ενζύμων απαραίτητων για τις φυσιολογικές λειτουργίες των κυτταρικών μεμβρανών (WHO/FAO 2001δ).

Η ΟΤΑ στη δόση του 1 mg/kg σωματικού βάρους είναι θανατηφόρος μετά από συνεχή χορήγηση 5-6 ημερών στους χοίρους (η τιμή LD₅₀ για κατανάλωση ΟΤΑ από το στόμα στους χοίρους είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους). Επίσης, λόγω της νεφροτοξικής της δράσης ευθύνεται για την καταστροφή των εγγύς σπειροειδών σωληναρίων του νεφρού σε περιπτώσεις τοξίνωσης (Gennari και συν. 2004). Συνεχής κατανάλωση ΟΤΑ στη συγκέντρωση του 1 ppm για 3 μήνες από χοίρους προκαλεί την εμφάνιση πολυιδιίας, πολουριίας, μειωμένου ρυθμού ανάπτυξης και αύξησης του δείκτη μετατρεψιμότητας της τροφής. Επίπεδα συγκέντρωσης έως 200 ppb στην τροφή, όταν χορηγηθούν σε χοίρους για αρκετές εβδομάδες, έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αλλοιώσεων στους νεφρούς. Άλλα κλινικά συμπτώματα που παρατηρούνται σε χοίρους σε περιπτώσεις μυκοτοξίνωσης από ΟΤΑ είναι: διάρροια, ανορεξία και αφυδάτωση. Σε περιοχές όπου εμφανίζεται συχνά η συγκεκριμένη μυκοτοξίνωση, είναι δυνατό να μην παρατηρηθούν κλινικά συμπτώματα, ωστόσο κατά την εξέταση των σφάγιων των χοίρων οι νεφροί είναι ωχροί και πλαδαροί (Taylor 1999, EFSA 2004γ).

V. Φουμονισίνη B₁

Οι φουμονισίνες έχουν έντονη τοξική δράση λόγω της επίδρασής τους στη σύνθεση των σφιγγολιπιδίων. Συγκεκριμένα, η φουμονισίνη B₁ αναστέλλει την ακυλίωση της σφιγγανίνης και της σφιγγοσίνης μέσω της αναστολής της δράσης του ενζύμου «κεραμιδική σύνθεση» (N-ακυλοτρανσφεράση της σφιγγοσίνης) σε όλες τις κυτταρικές σειρές, σε όλους τους ζωικούς και φυτικούς οργανισμούς, αλλά και στους μύκητες στους οποίους έχει διερευνηθεί έως σήμερα. Η μεταβολή του λόγου των συγκεντρώσεων των σφιγγολιπιδικών βάσεων παρατηρείται σχεδόν αμέσως μετά την απορρόφηση της τοξίνης από τον οργανισμό. Η πλήρης αναστολή της δράσης του συγκεκριμένου ενζύμου προκαλεί ταχεία αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης της σφιγγανίνης και σε ορισμένες περιπτώσεις και της σφιγγοσίνης, τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*. Έχει παρατηρηθεί *in vivo* πως η συσσώρευση σφιγγανίνης ενδοκυτταρικά έχει άμεση σχέση με την έκφραση της τοξικής δράσης των φουμονισινών και κυρίως της φουμονισίνης B₁ στο ήπαρ και στους νεφρούς. Μετά τη συσ-

σώρευσή τους, οι σφιγγοειδείς βάσεις (σφιγγανίνη και σφιγγοσίνη) παραμένουν στους ιστούς (ιδιαίτερα στο νεφρικό ιστό) για αρκετά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα απ' ό,τι η φουμονισίνη B₁ (WHO/FAO 2001γ).

Επιπλέον, η αναστολή της δράσης της κεραμιδικής σύνθεσης συνήθως προκαλεί μείωση του αγγειακού τόνου των αρτηριών (Constable και συν. 2003). Σε χοίρους που χορηγήθηκε καλαμπόκι φυσιικά μολυσμένο με φουμονισίνη B₁ παρατηρήθηκε η ύπαρξη σχέσης μεταξύ της δόσης της φουμονισίνης, των ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων που προκλήθηκαν στο ήπαρ και του λόγου των συγκεντρώσεων ελεύθερης σφιγγανίνης προς την ελεύθερη σφιγγοσίνη στον ορό του αίματος και στο ήπαρ (WHO/FAO 2001γ). Αντίστοιχοι πειραματισμοί σε χοίρους με χορήγηση τεχνητώς μολυσμένου καλαμποκιού έδειξαν την ύπαρξη έντονων επιδράσεων της φουμονισίνης B₁ στην καρδιαγγειακή λειτουργία, η οποία σχετίζεται με την αύξηση της συγκέντρωσης των ελεύθερων σφιγγοειδών βάσεων στον καρδιακό ιστό. Επίσης, και στους πνεύμονες των χοίρων έχει παρατηρηθεί *in vivo* πως οι βλάβες που προκαλούνται στα κυψελιδικά ενδοθηλιακά κύτταρα μετά από κατανάλωση φουμονισίνης B₁ σε τοξικές δόσεις, εμφανίζονται έπειτα από τη συσσώρευση ελεύθερων σφιγγοειδών βάσεων στον πνευμονικό ιστό (Prelusky και συν. 1996).

Πειραματισμοί φαρμακοκινητικής μικρής διάρκειας έδειξαν πως η εμφάνιση των αλλαγών στο λόγο σφιγγανίνης προς σφιγγοσίνη πραγματοποιείται στα διάφορα όργανα με την εξής σειρά μείωσης της έντασης: νεφροί, ήπαρ > καρδιά > πνεύμονες >> άλλοι ιστοί, όπως ο λεμφικός ιστός και οι σκελετικοί μύες. Αντίθετα, σε μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας έρευνες παρατηρήθηκε ότι η αντίστοιχη σειρά ήταν: πνεύμονες >> νεφροί, ήπαρ (Haschek και συν. 2001). Αν και σε ζώα, όπως οι κόνικλοι και τα πρόβατα, οι νεφροί είναι τα «όργανα-στόχοι» για την εμφάνιση μεταβολών των σφιγγολιπιδίων, ωστόσο στους χοίρους κάτι τέτοιο δεν μπορεί να αποδειχθεί, καθώς υπάρχουν περιπτώσεις μυκοτοξίνωσης από φουμονισίνη B₁ στις οποίες δεν παρατηρήθηκε κάτι τέτοιο στους νεφρούς. Πιθανότατα αυτό να οφείλεται στις ειδικές λειτουργίες ανάλογα με τον τύπο κυττάρων στις οποίες συμμετέχουν τα σφιγγολιπίδια στο ίδιο όργανο στα διάφορα είδη ζώων (Haschek και συν. 2001).

Μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης φουμονισίνης B₁ παρατηρήθηκε ότι η απορρόφησή της είναι μικρή και η απέκκρισή της ταχεία. Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να στηρίζουν την άποψη πως οι φουμονισίνες μεταβολίζονται τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* στους χοίρους, αν και απεκκρίνονται κυρίως στη χολή. Οι τοξίνες αυτές αποβάλλονται κυρίως με τα κόπρανα εί-

τε με την αρχική τους μορφή είτε χάνοντας μία ή και τις δύο πλάγιες αλυσίδες τρικαρβοξυλικού οξέος. Ωστόσο, η παραγωγή της υδρολυμένης μορφής της φουμονισίνης B₁ στον εντερικό σωλήνα, η οποία αναστέλλει επίσης τη δράση της κεραμιδικής συνθάσης, έχει ιδιαίτερα σημασία και η μορφή αυτή παρουσιάζει επίσης σημαντική τοξική δράση (WHO/FAO 2001γ).

Σε περιπτώσεις μυκοτοξίνωσης από φουμονισίνη B₁ στους χοίρους προκαλείται πνευμονικό οίδημα (διάμεσο οίδημα) και υδροθώρακας. Κλινικά παρατηρούνται αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια), αδυναμία, κνάνωση και αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα (Taylor 1999). Πριν την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων σε χοίρους που προσλαμβάνουν φουμονισίνες με την τροφή, παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στην κατανάλωση οξυγόνου και σε διάφορες αιμοδυναμικές παραμέτρους. Η πνευμονική υπέρταση που προκαλείται από την υποξική αγγειοσύσπαση πιθανώς να συμβάλλει στην εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η φουμονισίνη B₁ μειώνει τη μηχανική ικανότητα της αριστερής κοιλίας, οπότε είναι πιθανό το παρατηρούμενο πνευμονικό οίδημα στους χοίρους να οφείλεται κυρίως σε οξεία αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια (WHO/FAO 2001γ).

Η φουμονισίνη B₁ έχει ηπατοτοξική δράση στους χοίρους μετά από πρόσληψη δόσεων χαμηλότερων από αυτές που προκαλούν την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος. Σε απογαλακτισμένα χοιρίδια, μετά από 4 εβδομάδες κατανάλωσης με την τροφή 10mg/kg φουμονισίνης B₁ (προσθήκη καλλιεργείων *F. Verticillioides* στις πρώτες ύλες του σιτηρεσιού), προκλήθηκε πνευμονικό οίδημα. Αντίθετα, η μείωση του ρυθμού ανάπτυξης σε χοιρίδια ίδιας ηλικίας έχει αναφερθεί και έπειτα από κατανάλωση 0,1 mg/kg φουμονισίνης B₁ με την τροφή, αν και συγκεντρώσεις της τοξίνης ως και 1 mg/kg δεν προκαλούν συχνά κλινικά συμπτώματα (WHO/FAO 2001γ).

Η ελάχιστη δόση φουμονισίνης B₁, η οποία όταν προσληφθεί με την τροφή προκαλεί την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος στους χοίρους, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Ωστόσο, πιθανολογείται πως όταν οι συγκεντρώσεις ελεύθερης σφιγγανίνης και σφιγγοσίνης στο πλάσμα ανέρχονται σε επίπεδα $\geq 2,2$ και 1 $\mu\text{mol/L}$, αντίστοιχα προκαλούνται αιμοδυναμικές μεταβολές που οδηγούν στην εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος. Ορισμένες τοξικές επιδράσεις της φουμονισίνης B₁ (μείωση του ρυθμού ανάπτυξης, βιοχημικές μεταβολές στο πλάσμα του αίματος και στα σφιγγολιπίδια των κυττάρων διαφόρων ιστών) παρατηρούνται μετά από κατανάλωση συγκεντρώσεων κατώτερων από αυτές που προκαλούν αλλαγές στο μεταβολισμό των σφιγγολιπιδίων (Rotter και συν. 1996β).

Η χορήγηση σε χοίρους φουμονισίνης B₁ με την τροφή, σε δόσεις που δεν έχουν ως αποτέλεσμα την πρόκληση πνευμονικού οιδήματος, είναι δυνατό να προκαλέσει την εμφάνιση βλαβών στο ενδοθήλιο ιδιαίτερα των πνευμονικών τριχοειδών αγγείων. Οι βλάβες του ενδοθηλίου στην περίπτωση αυτή είναι εμφανείς μόνο στα παραπάνω αγγεία (Gumprecht και συν. 2001). Επιπλέον, είναι δυνατό να παρατηρηθεί υπερχείλιση των ινών του συνδετικού ιστού (κολλαγόνες και ελαστικές ίνες), ιδιαίτερα αυτών που βρίσκονται περιφερειακά των λεμφαγγείων (ίνωση, ελάσωση, ινοελάσωση), στο μεσολόβιο και στον κάτω από τον υπεζωκότα συνδετικό ιστό των πνευμόνων, η οποία επεκτείνεται και στις περιβρογχικές περιοχές. Είναι, επίσης, πιθανό να παρατηρηθεί σχηματισμός νέων ελαστικών ινών στα τοιχώματα των κυψελίδων (κυψελιδική ελάσωση) (Zomborszky-Kovacs και συν. 2002).

Στον άνθρωπο έχει αποδειχθεί η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της μεγάλης κατανάλωσης καλαμποκιού μολυσμένου με φουμονισίνη B₁ και της εμφάνισης καρδίου του οισοφάγου σε παγκόσμιο επίπεδο. Η ακριβής σημασία των φουμονισινών στο καλαμπόκι για τον άνθρωπο και τα ζώα δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Επιπλέον, και σε άλλους οργανισμούς έχει αποδειχθεί η τοξική δράση της φουμονισίνης B₁. Η τοξίνη αυτή εμφανίζει φυτοτοξική δράση προκαλώντας βλάβες στις κυτταρικές μεμβράνες, διαταράσσοντας τη βιοσύνθεση των σφιγγολιπιδίων και μειώνοντας παράλληλα τη σύνθεση χλωροφύλλης στους φυτικούς ιστούς (WHO/FAO 2001γ).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σημαντικότερος παράγοντας για την πρόκληση μυκοτοξίνωσης στους χοίρους είναι η κατανάλωση μολυσμένων ζωοτροφών από ευαίσθητα στις συγκεκριμένες μυκοτοξίνες ζώα. Η κλινική εκδήλωση των μυκοτοξίνωσεων στους χοίρους είναι οξεία ή υποξεία ή χρόνια και εξαρτάται από την καταναλισκόμενη δόση και το χρόνο επίδρασης, όπως αυτό παρατηρείται και σε περιπτώσεις επίδρασης άλλων τοξινών.

Συνήθως η κλινική εικόνα των μυκοτοξινώσεων στους χοίρους είναι υποξεία ή χρόνια και τα κλινικά συμπτώματα συνήθως δεν είναι έντονα. Σε αρκετές περιπτώσεις, σε επίπεδο εκτροφής τα κλινικά συμπτώματα μιας μυκοτοξίνωσης εκφράζονται ως διαταραχές στην αναπαραγωγική δραστηριότητα, μειωμένη κατανάλωση τροφής, μείωση του ρυθμού ανάπτυξης ή μεταβολές του δείκτη μετατρεψιμότητας της τροφής. Ωστόσο, η αποσαφήνιση και η πλήρης κατανόηση του εύρους των κλινικών συμπτωμάτων, που είναι πιθανό να παρατηρηθούν σε περιπτώσεις μυκοτοξίνωσης, διευκολύνουν τη διαφορική διάγνωση και την

κλινική πρόγνωση τέτοιων περιστατικών.

Οι ποικίλες δυσκολίες που παρατηρούνται κατά την κλινική διάγνωση των μυκοτοξινώσεων σε επίπεδο εκτροφής χοίρων οφείλονται έως ένα βαθμό στις διαφορές που υπάρχουν στον τρόπο μεταβολισμού, στην πολυπλοκότητα της τοξινοκινητικής και στους διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης των τοξινών. Είναι σαφές πως μόνο με την απλή εξέταση των ζωοτροφών που καταναλώνουν οι χοίροι δεν είναι δυνατό να υπάρξει σαφής κλινική διάγνωση περιπτώσεων υποκλινικών μυκοτοξινώσεων σε επίπεδο εκτροφής. Είναι απαραίτητη η πραγματοποίηση μιας πλήρους σειράς δειγματοληψιών των πρώτων υλών των ζωοτροφών και των σιτηρεσιών, με τέτοιο τρόπο ώστε αυτές να είναι όσο το δυνατόν περισσότερες αντιπροσωπευτικές και η εξέτασή τους να γίνεται με σύγχρονες εργαστηριακές μεθόδους, όπως η HPLC. Επίσης, για να διευκρινιστεί η αιτία χρόνιων κλινικών συμπτωμάτων σε χοίρους, που είναι πιθανό να οφείλονται στη δράση κάποιας μυκο-

τοξίνης, είναι απαραίτητη αντιστοίχως η λήψη δειγμάτων αίματος και ιστών ανάλογα με τα όργανα-στόχους της κάθε τοξίνης και η εξέτασή τους με ανάλογες εργαστηριακές μεθόδους, σε συνδυασμό με την κατάλληλη αξιολόγηση των ιστοπαθολογικών εξετάσεων.

Η γνώση των διαφορών στο μεταβολισμό και στην τοξινοκινητική των κυριότερων μυκοτοξινών, που προκαλούν κλινικά συμπτώματα στους χοίρους, διευκολύνει τον κλινικό κτηνίατρο στην επιλογή της κατάλληλης μεθόδου και του κατάλληλου χρονικού σημείου για την πραγματοποίηση των δειγματοληψιών που απαιτούνται για την εξακρίβωση των αιτιών μιας μυκοτοξίνωσης. Έτσι, μειώνονται οι πιθανότητες να μη διαγνωστεί έγκαιρα μια περίπτωση χρόνιας μυκοτοξίνωσης σε επίπεδο εκτροφής χοίρων, ενώ παράλληλα γίνεται εφικτή η εφαρμογή του κατάλληλου προγράμματος αντιμετώπισης και πρόληψης (π.χ. χρήση των κατάλληλων μυκοδεσμευτικών ή μυκητοκτόνων ουσιών κ.λπ.) ανάλογα με το αίτιο. □

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

- Alexopoulos C (2001). Association of fusarium mycotoxicosis with failure in applying an induction of parturition program with pgf2 alpha and oxytocin in sows. *Theriogenol.* 55:1746-1757.
- Barnikol H and Thalmann A (1988). Clinical observations in the pig in relation to the mycotoxins ochratoxin A and zearalenone. *Tierärztl. Umsch.* 43, 74-82.
- Bauer J (1995). The metabolism of trichothecenes in swine. *Deutsc. Tierärztl. Wochensh.* 102:50-52.
- Bauer J, Heinritzi K, Gareis M and Gedek B (1987). Veränderungen am Genitaltrakt des weiblichen Schweines nach Verfütterung praxisrelevanter zearalenon mengen. *Tierärztl. Praxis.* 15, 33-36.
- Biehl ML, Prelusky DB, Koritz GD, Hartin K, Buck WB and Trenholm HL (1993). Biliary excretion and enterohepatic cycling of zearalenone in immature pigs. *Toxic. Appl. Pharmacol.* 121:1, 152-159.
- Bondy GS, Pestka JJ (2000). Immunomodulation by fungal toxins. *Journal of Toxic. Environm. Health B Critical Reviews;* 3(2):109-43.
- Constable PD, Smith GW, Rottinghaus GE, Tumbleson ME, Haschek WM (2003). Fumonisin-induced blockade of ceramide synthase in sphingolipid biosynthetic pathway alters aortic input impedance spectrum of pigs. *Amer. J. of Physiol. Heart Circul. Physiol.* 284(6):H2034-44.
- Coppock RW, Swanson SP, Gelberg HB, Koritz GD, Hoffman WE, Buck WB and Vesonder RF (1985). Preliminary study of the pharmacokinetics and toxicopathy of deoxynivalenol (vomitoxin) in swine. *Amer. J. of Vet. Res.* 46, 169-174.
- Corrier DE (1991). Mycotoxicosis: mechanisms of immunosuppression. *Vet. Immun. Immunopath.*, 30(1):73-87.
- Dänicke S, Matthäus K, Lebzien P, Valenta H, Stemme K, Ueberschär K-H, Razzazi-Fazeli E, Böhm J, Flachowsky G (2004α). Effects of Fusarium toxin-contaminated wheat grain on nutrient turnover, microbial protein synthesis and metabolism of deoxynivalenol and zearalenone in the rumen of dairy cows. *J. of Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, <http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1111/j.1439-0396.2005.00513.x/abs/> Blackwell publishing online early.
- Dänicke S, Valenta H, Döll S (2004β). On the toxicokinetics and the metabolism of deoxynivalenol (DON) in the pig. *Arch. Anim. Nutr.* 58, 169-180.
- Dänicke S, Valenta H, Döll S, Ganter M, Flachowsky G (2004γ). On the effectiveness of a detoxifying agent in preventing fusariotoxicosis in fattening pigs. *Anim. Feed Science and Technol.* 114, 141-157.
- Dänicke S, Goyarts T, Valenta H, Razzazi E, Böhm J (2004δ). On the effects of increasing deoxynivalenol (DON) concentrations in pig feed on growth performance and utilization of nutrients and on DON metabolism. *J. of Anim. and Feed Scienc.* 13:4, 539-556.
- Dänicke S, Valenta H, Klobasa F, Döll S, Ganter M, Flachowsky G (2004ε). Effects of graded levels of Fusarium toxin contaminated wheat in diets for fattening pigs on growth performance, nutrient digestibility, deoxynivalenol balance and clinical serum characteristics. *Arch. Anim. Nutr.* 58, 1-17.
- Dilkin P, Zorzete P, Mallmann CA, Gomes JD, Utiyama CE, Oetting LL, Correa B (2003). Toxicological effects of chronic low doses of aflatoxin B(1) and fumonisin B(1)-containing Fusarium moniliforme culture material in weaned piglets. *Food and Chem. Toxicol.* 41(10):1345-53.
- EFSA (2004α) European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to aflatoxin B1 as undesirable substance in animal feed. The EFSA journal http://www.efsa.eu.int/science/contam/contam_opinions/294/opinion_contam_02_en_final1.pdf 39, 1-27.
- EFSA (2004β) European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to Deoxynivalenol (DON) as undesirable substance in animal feed. The EFSA journal, http://www.efsa.eu.int/science/contam/contam_opinions/478/opinion

- ion05_contam_ej73_deoxynivalenol_v2_en1.pdf 73, 1-41.
18. EFSA (2004γ) European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to ochratoxin A (OTA) as undesirable substance in animal feed. The EFSA journal http://www.efsa.eu.int/science/contam/contam_opinions/645/opinion_contam09_ej101_ochratoxina_en1.pdf 101, 1-36.
 19. EFSA (2004δ) European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to Zearalenone (ZEN) as undesirable substance in animal feed. The EFSA journal, http://www.efsa.eu.int/science/contam/contam_opinions/527/opinion_contam06_ej89_zearalenone_v3_en1.pdf 89, 1-35.
 20. EMAN European Mycotoxins Awareness Network, (2005α). Fact sheet 3: Ochratoxin A. <http://www.Ifra.co.uk/eman2/fsheet3.asp>
 21. EMAN European Mycotoxins Awareness Network, (2005β). Fact sheet 5: Fumonisinis. <http://www.Ifra.co.uk/eman2/fsheet5.asp>
 22. EMAN European Mycotoxins Awareness Network, (2005γ). Fact sheet 8: Trichothecenes. <http://www.Ifra.co.uk/eman2/fsheet8.asp>
 23. EMAN European Mycotoxins Awareness Network, (2005δ). Fact sheets on analytical methods, 5:Zearalenol. http://www.Ifra.co.uk/eman2/fsheet2_5.asp
 24. EMAN European Mycotoxins Awareness Network (2005ε). Fact sheets on analytical methods, 7:Aflatoxins. http://www.Ifra.co.uk/eman2/fsheet2_7.asp
 25. Eriksen GS, Petterson H, Lindberg JE (2003). Absorption, metabolism and excretion of 3-acetyl DON in pigs. *Arch. Tierern. Oct*;57(5):335-45.
 26. Galtier P (1998). Biological fate of mycotoxins in animals. *Rev. med. Veterin.*, 149, 549-554
 27. Galtier P, Camguilhem R, Bodin G (1980). Evidence for in vitro and in vivo interaction between ochratoxin A and three acidic drugs. *Food Cosm. Toxicol.* 18(5), 493-6.
 28. Galtier P, Alvinerie M and Charpentreau JL (1981). The pharmacokinetic profiles of ochratoxin A in pigs, rabbits and chickens. *Food Cosm. Toxicol.* 19(6), 735-8.
 29. Gennari A, Pazos P, Boveri M, Callaghan R, Casado J, Maurici D, Corsini E, Prieto P (2004). New insights into the mechanisms involved in renal proximal tubular damage induced in vitro by ochratoxin. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 18(1):43-9.
 30. Gorelick NJ (1990). Risk Assessment for aflatoxin: I. Metabolism of aflatoxin B1 by different species. *Risk Anal.* 10: 539-559
 31. Gumprecht LA, Smith GW, Constable PC, Haschek WM (2001). Species and organ specificity of fumonisin-induced endothelial alterations: potential role in porcine pulmonary edema. *Toxic. 7*;160(1-3):71-9.
 32. Harvey RB, Kubena LF, Huff WE, Corrier DE, Rottinghaus GE, Phillips TD (1990). Effects of treatment of growing swine with aflatoxin and T-2 toxin. *Amer. J. Vet. Res.* 51(10):1688-93.
 33. Harvey RB, Elissalde MH, Kubena LF, Weaver EA, Corrier DE, Clement BA (1992). Immunotoxicity of ochratoxin A to growing gilts. *Amer. J. Vet. Res.* 53(10):1966-70.
 34. Haschek WM, Gumprecht LA, Smith G, Tumbleson ME, Constable PD (2001). Fumonisin toxicosis in swine: an overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. *Environm. Health Persp.* 109 Suppl 2:251-7.
 35. Hult K, Hokby E, Hagglund U, Gatenbeck S, Rutqvist L and Selley G (1979). Ochratoxin A in pig blood: method of analysis and use as a tool for feed studies. *Appl. Environm. Microb.* 38(5) 772-776.
 36. Kuiper-Goodman T, Scott PM and Watanabe H (1987). Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. *Regul. Toxic. Pharm.*, 7, 253-306.
 37. Kyriakis SC, Kostoglou P, Saoulidis K, Alexopoulos C, Tsinas A (1994). Control of disorders on sows' reproductive performance because of hypovitaminosis A and F2 mycotoxicosis (zearalenone). *J. Hellen. Vet. Med. Soc.* 45(4): 312-316.
 38. Liu BH, Yu FY, Chan MH, Yang YL (2002). The effects of mycotoxins, fumonisin B1 and aflatoxin B1, on primary swine alveolar macrophages. *Toxic. Appl. Pharm.* 1;180(3):197-204.
 39. Lusky K, Goebel R, Tesch D, Doberschuetz K-D, Lusky K and Haider W (2001). Sole and combined administration of the mycotoxins OTA, ZEA and DON. Investigations on animal health and residue behavior. *Fleischw.* 81, 98-102.
 40. MacDonald EJ, Cavan DR and Smit, TK (1988). Effect of acute oral doses of T-2 toxin on tissue concentrations of biogenic amines in the rat. *J. Anim. Sci.* 66:434-441.
 41. Marin DE, Taranu I, Bunaciu RP, Pascale F, Tudor DS, Avram N, Sarca M, Cureu I, Criste RD, Suta V, Oswald IP (2002). Changes in performance, blood parameters, humoral and cellular immune responses in weanling piglets exposed to low doses of aflatoxin. *J. Anim. Sci.* 80(5):1250-7.
 42. McLean M and Dutton MF (1995). Cellular interactions, metabolism of aflatoxin: an update. *Pharm. and Therap.* 65, 163-192
 43. Miles CO, Erasmuson AF, Wilkins AL, Towers NR, Smith BL, Garthwaite I, Scahill BG and Hansen RP (1996). Ovine metabolism of zearalenone to alpha-zearalanol (zearanol). *J. Agric. Food Chem.*, 44, 3244-3250.
 44. Mirocha CJ, Pathre SV, Robison TS (1981). Comparative metabolism of zearalenone and transmission into bovine milk. *Food Cosmet. Toxic.* 19, 25-30.
 45. Mortensen HP, Hald B and Madsen A (1983α). Feeding experiments with ochratoxin A contaminated barley for bacon pigs. 5. Ochratoxin A in pig blood. *Acta Agric. Scand.* 33, 235-239.
 46. Mortensen HP, Hald B, Eklundh Larsen A and Madsen A (1983β). Ochratoxin contaminated barley for sows and piglets. Pig performance and residue in milk and pigs. *Acta Agric. Scand.* 33, 349-352.
 47. Muller G, Kielstein P, Rosner H, Berndt A, Heller M, Kohler H (1999α). Studies on the influence of combined administration of ochratoxin A, fumonisin B1, deoxynivalenol and T2 toxin on immune and defence reactions in weaner pigs. *Mycoses.* 42(7-8):485-93.
 48. Muller G, Kielstein P, Rosner H, Berndt A, Heller M, Kohler H (1999β). Studies of the influence of ochratoxin A on immune and defence reactions in weaners. *Mycoses.* 42(7-8):495-505.
 49. Muller G, Burkert B, Moller U, Diller R, Rohrmann B, Rosner H, Kohler H (2004). Ochratoxin A and some of its derivatives modulate radical formation of porcine blood monocytes and granulocytes. *Toxicology.* Jul 1,199(2-3):251-9.
 50. Olsen M, Malmlof K, Petterson H, Sandholm K and Kiessling K-H (1985α). Plasma and urinary levels of zearalenone and alpha-zearalanol in a prepubertal gilt fed zearalenone. *Acta pharm. toxic.* 56, 239-243.
 51. Olsen M, Petterson H, Sandholm K and Kiessling K-H (1985β). Quantitative liquid chromatographic method using fluorescence detection for determining zearalenone and its metabolites in blood plasma and urine. *J. - Assoc. Offic. Analyt. Chem.*, 68, 632-635.

52. Olsen M, Pettersson H, Sandholm K, Visconti A and Kiessling KH (1987). Metabolism of zearalenone by sow intestinal mucosa in vitro. *Food Chem. Toxic.* 25, 681-683.
53. Olsen M, Malmlof K, Pettersson H and Grajewski J (1991). Influence of dietary fibre on plasma and urinary levels of zearalenone and metabolites in swine. *Myc. Res.* 7, 8-11.
54. Oswald IP, Desautels C, Laffitte J, Fournout S, Peres SY, Odin M, Le Bars P, Le Bars J, Fairbrother JM (2003). Mycotoxin fumonisin B1 increases intestinal colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. *Appl. Environm. Microb.* 69(10):5870-4.
55. Osweiler GD (1999). Mycotoxins. In: *Discases of Swine* (8th edn), Straw B.E., D'Allaire S., Mengeling W. L. Taylor D.J. (eds), Iowa State University Press / Ames, Iowa U.S.A. pp. 731-742.
56. Osweiler GD; Hopper DL and Debey BM (1990). Taste aversion in swine induced by deoxynivalenol. *J. Anim. Sci.* 68 (Suppl 1):403.
57. Panangala VS, Giambone JJ, Diener UL, Davis ND, Hoerr FJ, Mitra A, Schultz RD, Wilt GR (1986). Effects of aflatoxin on the growth performance and immune responses of weanling swine. *Amer. J. Vet. Res.* 47(9):2062-7.
58. Papaioannou DS, Kyriakis SC, Papasteriadis A, Roubies N, Yannakopoulos A, Alexopoulos C (2002). A field study on the effect of in-feed inclusion of a natural zeolite (clinoptilolite) on health status and performance of sows/gilts and their litters. *Res. Vet. Sci.* 72(1):51-9.
59. Patterson DS, Roberts BA and Small BJ (1976). Metabolism of ochratoxins A and B in the pig during early pregnancy and the accumulation in body tissues of ochratoxin A only. *Food Cosmet. Toxic* 14(5) 439-42.
60. Pier AC 1981. Mycotoxins and animal health. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.* 25:185-243.
61. Petzinger E, Ziegler K (2000). Ochratoxin A from a toxicological perspective. *J. Vet. Pharm. Therap.* 23(2):91-8.
62. Prelusky DB (1993). The effect of low-level deoxynivalenol on neurotransmitter levels measured in pig cerebral spinal fluid. *J. Environm. Sci. Health B* 28:731-761.
63. Prelusky DB (1996). A study on the effect of deoxynivalenol on serotonin receptor binding in pig brain membranes. *J. Environm. Sci. Health B* 31:1103-1117.
64. Prelusky DB and Trenholm HL (1991). Tissue distribution of deoxynivalenol in swine dosed intravenously. *J. Agric. Food Chem.* 39, 748-751.
65. Prelusky DB, Hartin KE, Trenholm HL, Miller JD (1988). Pharmacokinetic fate of 14C-labeled deoxynivalenol in swine. *Fund. Appl. Toxic.* 10(2):276-86.
66. Prelusky DB, Yeung JM, Thompson BK and Trenholm HL (1992). Effect of deoxynivalenol on neurotransmitters in discrete regions of swine brain. *Arch. Environm. Contam. Toxic.* 22:36-40.
67. Prelusky DB, Trenholm HL, Rotter BA, Miller JD, Savard ME, Yeung JM, Scott PM (1996). Biological fate of fumonisin B1 in food-producing animals. *Adv. Experim. Med. Biol.* 392:265-78.
68. Rotter BA, Prelusky DB, Pestka JJ (1996a). Toxicology of deoxynivalenol (vomitoxin). *J. Toxic. Environm. Health.* 48(1):1-34.
69. Rotter BA, Thompson BK, Prelusky DB, Trenholm HL, Stewart B, Miller JD, Savard ME (1996b). Response of growing swine to dietary exposure to pure fumonisin B1 during an eight-week period: growth and clinical parameters. *Nat. Tox.* 4(1):42-50.
70. Shane SM (1994). Economic issues associated with aflatoxins. In: *Eaton, D.L. and Groopman, J.D. (Eds.). The Toxicology of Aflatoxins: Human Health, Veterinary and Agricultural Significance.* Academic Press. NY, U.S.A. pp 513-527.
71. Silvotti L, Petterino C, Bonomi A, Cabassi E (1997). Immunotoxicological effects on piglets of feeding sows diets containing aflatoxins. *Vet. Rec.* 1;141(18):469-72.
72. Solti L, Pecsí T, Barna-Vetro I, Szasz F Jr, Biro K, Szabo E (1999). Analysis of serum and seminal plasma after feeding ochratoxin A with breeding boars. *Anim. Repr. Sci.* 28;56(2):123-32.
73. Stoev SD, Vitanov S, Anguelov G, Petkova-Bocharova T, Creppy EE (2001). Experimental mycotoxic nephropathy in pigs provoked by a diet containing ochratoxin A and penicillic acid. *Vet. Res. Com.* 25(3):205-23.
74. Swamy HV, Smith TK, MacDonald EJ (2004). Effects of feeding blends of grains naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on brain regional neurochemistry of starter pigs and broiler chickens. *Anim. Sci.* 82(7):2131-9.
75. Tassis PD, Alexopoulos C, Saoulidis K, Lymberopoulos AG, Kyriakis SC (2005). Investigation upon the levels of certain mycotoxins in raw feed materials and rations of two Greek industrial pig units with relative reproductive disorders. *Proceedings of the 4th Hellenic Congress of Productive Animals' Veterinary Medicine*, p. 219-220.
76. Taylor DJ (1999). *Mycotoxicoses*. In: *Pig Diseases* (7th ed), D.J. Taylor (Ed), Bury St Edmunds, Suffolk, St Edmundsbury Press Ltd, pp. 255-264.
77. Trucksess MW, Stoloff L, Brumley WC, Wilson DM, Hale OM, Sangster LT, Miller DM (1982). Aflatoxicol and aflatoxins B1 and M1 in the tissues of pigs receiving aflatoxin. *J. - Assoc. Offic. Analyt. Chem.* 65(4):884-7.
78. Van Dolah FM, Richard JL (1999). Advances in detection methods for fungal and algal toxins. *Nat. Tox.* Nov;7(6):343-345.
79. WHO/FAO (World Health Organization/Food and Agriculture Organization) (2001a). Aflatoxin M1. In: "Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food". Prepared by the fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp. 2-102.
80. WHO/FAO (World Health Organization/Food and Agriculture Organization) (2001b). Deoxynivalenol. In: "Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food". Prepared by the fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp. 420-555.
81. WHO/FAO (World Health Organization/Food and Agriculture Organization) (2001c). Fumonisin. In: "Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food". Prepared by the fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp. 104-279.
82. WHO/FAO (World Health Organization/Food and Agriculture Organization) (2001d). Ochratoxin A. In: "Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food". Prepared by the fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp. 282-415.
83. Zomborszky-Kovacs M, Vetesi F, Horn P, Repa I, Kovacs F (2002). Effects of prolonged exposure to low-dose fumonisin B1 in pigs. *J. Vet. Med. B* 49(4):197-201.