Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Četvrti simpozijum o mikotoksinima, Sarajevo, 14 juni 1991

Ožegović, Ladislav (urednik)

1996.

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/handle/123456789/824

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI
BOSNE I HERCEGOVINE

SPECIJALNA IZDANJA
VOL. CIII

Odjeljenje medicinskih nauka
Vol. 17

ČETVRTI SIMPOZIJUM O MIKOTOKSINIMA

(Sarajevo, 14 Juni 1991)

Redakcioni odbor
Seid Huković, Ladislav Ožegović, Džemal Rezaković

Glavni urednik
Ladislav Ožegović
Redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO 1996

EKSPERIMENTALNA INTOKSIKACIJA KUNIĆA MIKOTOKSINOM T-2

S. TOPOLKO, M. ŽURIĆ, MIROSLAVA MUNK I VERA AUSLENDER-UJEVIĆ

Veterinarski institut, Zagreb

Apstrakt. Kunići su tijekom 21 dana hranjeni ječmom koji je sadržavao T-2 toksin u koncentraciji 0,7 mg/kg (2. grupa) i 1,4 mg/kg (3. grupa). Kod manjeg broja kunića 3. grupe, već 5. dan od početka hranjenja zapažena je pojava proljeva, sa izrazitim znacima žedi. Hematološkim pretragama u kunića 3. grupe ustanovljen je pad broja eritrocita za 28% u odnosu na kontrolne životinje. Izrazita leukopenija ustanovljena je u kunića 2. i 3. grupe u kojih je broj leukocita bio smanjen za 50%, odnosno 54%. Ukupne bjelančevine seruma kao i bilirubin, značajno su povišeni u kunića 3. grupe. Aktivnost aminotransferaze (ALT i AST) nije se značajnije promijenila u obje grupe u odnosu na kontrolu. Aktivnost alkalne fosfataze (AP) u kunića 2. grupe bila je za 92%, a u 3. grupe za 45% povišena u odnosu na kontrolnu grupu.

Patoanatomskim i patohistološkim pretragama crijeva u žrtvovanim kunićima 3. grupe, ustanovljena je kataralno hemoragična upala tankog crijeva. U svega tri životinje 2. grupe takve promjene ustanovljene su u znatno blažem stupnju. Umjerena difuzna degeneracija hepatocita u obliku mutnog bubrenja kao i degenerativne promjene u tipu vakuolarne degeneracije stanica proksimalnih tubula bubrega, ustanovljene su u kunića 3. grupe. Takve promjene izostale su u kunića 2. grupe.

U V O D

T-2 toksin pripada skupini trihotecenskih mikotoksina, koji posjeduju epoksidni prsten, pa su označeni kao 12,13 epoxytrichotheceni. Najčešće ih produciraju pripadnici slijedećih rodova plijesni: *Fusarium, Myrothecium, Stachybotrys, Trichoderma* i *Trichothecium* (U e n o, 1975). Danas je poznato preko 40 trihotecenskih mikotoksina koji nastaju na poljoprivrednim kulturama tijekom vegetacije, žetve i uskladištenja (M i r o c h a i sur., 1976). Sposobnost laboratorijske biosinteze T-2 toksina podložna je velikim varijabilnostima ovisno o starosti sojeva, sastavu hranjive podloge, vlagi, toplini i različitim dodacima koji stimuliraju biosintezu (U e n o, 1975; Aleksandra B o č a r o v - S t a n č i ć i sur., 1986; T o p o l k o i Miroslava

Munk, 1988). Premda je T-2 toksin kemijski stabilan u kunićjem organizmu, pod utjecajem alkalne sredine dolazi do hidrolitičke transformacije u HT-2 toksin, T-2 triol i T-2 tetraol, koji se u najvećoj mjeri izlučuju putem fecesa (Vanyi i sur., 1988).

T-2 toksin pokazuje izrazitu citotoksičnost prema brzo dijelećim stanicama sluznice želuca i crijeva kao i prema limfoidnom i hematopoetskom tkivu (Saito i sur., 1974). Taj mikotoksin djeluje imunosupresivno, posredstvom toksičnog djelovanja na imunokompetentni sustav (Wiskott, 1978; Ankica Nemanič i sur., 1989). T-2 toksin umanjuje sposobnost migracije neutrofila, a time i učinkovitost fagocitoze makrofaga. (Büttner i Bauer, 1988; Niyo i sur., 1988). Sinteza staničnog proteina u prisutnosti T-2 toksina može biti znatno poremećena, budući se vezuje uz DNA i RNA staničnih membrana, koje ponekad može i lizirati (Gyongyossy-Issa, Khachatourians, 1984; 1985).

Eksperimentalnu intoksikaciju pilića T-2 toksinom izazvali su Wyatt i sur., (1972) i Vengušt i sur., (1989), pri čemu su ustanovili zaostajanje u rastu i smanjeni prirast u tovu. Razudbom su ustanovili opsežna krvarenja i nekroze na unutarnjim organima.

Wyatt i sur. (1975) izvještavaju o pojavi intoksikacije T-2 toksinom u nesilica, u kojih je došlo do znatnog pada nosivosti i pojave jaja s tankom ljuskom. Eksperimentalnu T-2 mikotoksikozu u svinja istražio je Pang (1987). Intravenoznom aplikacijom toksina, izazvao je degenerativne i nekrotične promjene na unutarnjim organima. Peroralnom aplikacijom filtrata kultura *F. poae* i *F. sporotrichioides* u zamorčadi i kunića izazvana je leukopenija i krvarenje na sluznici crijeva i u drugim organima (Joffe, 1974). U štakora koji su jeli kukuruz kontaminiran T-2 toksinom ustanovljene su hemoragične i nekrotične promjene u crijevima, jetri i bubrezima (Kosuri i sur., 1971). Značajna biokemijska aktivnost T-2 toksina u štakora i kunića, nakon i/v aplikacije manifestirala se padom aktivnosti AP kao posljedica hepatotoksičkog djelovanja toksina (Chan i Gentry, 1984).

MATERIJAL I METODE

Istraživanja su izvršena na kunićima pasmine Hyla, prosječne težine 2,5 kg. Kunići su podijeljeni u tri grupe; u prvoj (kontrola) bila su 3 kunića, a u drugoj i trećoj bilo je po 10 kunića. Kunići su tijekom 21 dana hranjeni kontaminiranim ječmom, grupa II 0,7 ppm a grupa III sa 1,4 ppm T-2 toksina, dok je kontrolna grupa hranjena nekontaminiranim ječmom. U prekrupljeni ječam sve tri grupe životinja dodan je vitaminsko mineralni dodatak. Mikotoksin T-2 dobiven je biosintezom dvaju sojeva Fusarium sporotrichioides, koji su uzgajani 8 dana na 27°C a nakon toga 20 dana na 7-8°C, na grubo prekrupljenom ječmu s 50% vlage. Identifikacija T-2 toksina vršena je TLC metodom, a kvantifikacija je izvršena direktno s tankog sloja denzitometrijskim mjerenjem "Camag" scanerom. Tijekom pokusa provedene su kliničke i hematološke pretrage kao i biokemijske analize krvnog

seruma. Na žrtvovanim kunićima na kraju pokusa izvršene su patoanatomske i patohistološke pretrage.

Za hematološke i enzimološke pretrage krv je uzimana punkcijom srca 1, 14. i 21. dan. Hemoglobin je određivan metodom po Sahliju; eritrociti i leukociti brojeni su u Neu Baucrovoj komorici. Alkalna fosfataza te transaminaze (ALT i AST) rađene su prema metodama koje preporučuje Komitet za enzimologiju Internacionalne federacije kliničkih kemičara. Bilirubin je rađen po metodi Jendrasik-Gross, a ukupni proteini biuretskom reakcijom.

REZULTATI I RAZMATRANJE

Klinički nalaz

U tri kunića 3. grupe zapažen je proljev već peti dan od početka pokusa. Izmetine su bile kašastog izgleda i mazive konzistencije, a dlake okolo analnog otvora bile su uprljane i slijepljene. Do kraja pokusa intenzitet proljeva bivao je čas jači čas slabiji, s povremenom prisutnošću sluzi u izmetu. U tri kunića iste grupe zapaženi su samo povremeno znaci laganog proljeva, dok u četiri kunića nisu zapaženi nikakvi znaci proljeva tijekom pokusa. Uzorci izmetina testirani su u tri navrata na prisutnost tragova krvi, pa je pozitivan nalaz potvrđen u tri kunića s jačim znacima proljeva. Kunići 2. grupe, kao i kontrolni, imali su normalno formirane izmetine, a nisu uočene nikakve druge poremetnje zdravlja.

Potrebno je posebno istaknuti izrazite znakove žeđi u životinja 3. grupe, pa su te životinje popile tri puta veću količinu vode u odnosu na kontrolne. Životinje 2. grupe, utrošile su samo neznatno više vode od kontrolnih. Utrošak hrane u životinja 3. grupe u prosjeku je iznosio 164 g/dan/kunić, a tjelesna težina na početku pokusa bila je u prosjeku 2480 g, odnosno 2260 g na završetku pokusa.

Očevidno je da su kunići 3. grupe tijekom pokusa prosječno oslabili za 220 g. Kunići 2. grupe imali su prosječni dnevni utrošak hrane 143 g/dan, a početna prosječna težina kunića iznosila je 2560 g, a na kraju pokusa bili su u prosjeku teški 2520 g, što je neznatni gubitak tjelesne težine od 40 g/kunić. Kontrolni kunići ostvarili su u prosjeku prirast od 40 g/kunić, a utrošak hrane iznosio je 150 g/kunić/dan.

Rezultati hematoloških pretraga

Eritrociti u životinja 2. grupe, 14. dan pokusa bili su povećani za 7%, dok su 21. dan pokusa pokazivali smanjeni broj za oko 13% u odnosu na kontrolnu grupu. U životinja 3. grupe tendencija smanjenja broja eritrocita za 2% ustanovljena je već 14. dan a 21. dan taj pad iznosi 28% u odnosu na kontrolnu grupu. Razlike između srednjih vrijednosti nisu statistički značajne.

Smanjenje broja leukocita za 12% ustanovljeno je u životinja 2. grupe već 14. dan, s daljom tendencijom pada za 50%, 21. dan pokusa u usporedbi s životinjama kontrolne grupe. U treće grupe životinja leukopenija je bila još izraženija,

pa je 14. dan iznosila 15% a 21. dan broj leukocita u usporedbi s kontrolnom grupom životinja bio je smanjen za 54%. Razlika srednjih vrijednosti leukocita kontrolne grupe i treće grupe 21. dan eksperimenta, je statstički značajna ($P<0,005$).

Koncentracija hemoglobina u životinja 2. grupe bila je 14. dan 4% veća, a 21. dan za 6% manja od srednje vrijednosti kontrolne grupe. U životinja 3. grupe srednja vrijednost konc. hemoglobina 14. dan bila je nepromijenjena u odnosu na kontrolnu, dok je 21. dan za 7% bila manja od kontrolnih životinja. Razlike između srednjih vrijednosti nisu statistički značajne.

Tablica 1. HEMOGRAM KUNIĆA TRETIRANIH MIKOTOKSINOM T-2

	Hemoglobin g/l - dan			Eritrociti 10^{12}/l - dan			Leukociti 10^{9}/l - dan		
	1.	14.	21.	1.	14.	21.	1.	14.	21.
I. Kontrolna grupa	n 3 Min. 91 Max. 141 M. 123 S.D. 15,99 m_M 6,06 K.V. 13			3 2,69 5,94 4,47 1,03 0,39 167,8			3 7,85 15,20 11,00 2,96 1,12 26,91		
II. Grupa životinja 0,7 mg/kg T-2	n 3 3 Min. 112 109 Max. 142 119 M. 128 115 S.D. 12,40 4,51 m_M 7,17 2,61 K.V. 9,69 3,92			3 3 3,93 2,87 5,54 5,09 4,77 3,90 0,66 0,91 0,75 0,53 27,25 23,33			3 3 7,0 4,30 14,10 6,10 9,70 5,50 1,80 0,83 1,04 0,48 18,56 15,09		
III. Grupa životinja 1,4 mg/kg T-2	n 3 3 Min. 111 91 Max. 133 128 M. 124 114 S.D. 9,42 16,39 m_M 5,44 9,47 K.V. 7,60 14,38			3 3 3,32 2,55 5,40 4,10 4,36 3,23 0,86 0,64 0,50 0,37 19,72 19,81			3 3 7,90 3,70 11,90 6,50 9,40 5,00 1,80 1,16 1,04 0,67 19,15 23,20		

Rezultati biokemijskih analiza seruma

Aktivnost alanin aminotransferaze (ALT) u serumu kontrolne grupe kunića bila je 23,4 ± 8,1 IU/l. U 2. grupi kunića aktivnost ALT 14. dan bila je 22,6% a 21. dan 15,4% iznad srednje vrijednosti aktivnosti ALT kontrolne grupe. Aktivnost ALT u životinja 3. grupe bila je 14. dan 27,3% niža, a 21. dan 11,1% viša od srednje vrijednosti aktivnosti ALT kontrolne grupe. Razlike između srednjih vrijednosti statistički nisu značajne.

Aktivnost aspartat aminotransferaze (AST) kontrolne grupe životinja bila je 17±7,8 IU/l. U 2. grupi životinja aktivnost AST 14. dan bila je 57% viša, a 21. dan

11,8% niža od srednje vrijednosti aktivnosti AST kontrolne grupe. Aktivnost AST u životinja 3. grupe bila je 14. dan 17,6% a 21. dan 5,3% niža od srednje vrijednosti AST kontrolne grupe. Razlike aktivnosti između srednjih vrijednosti, nisu statistički značajne.

Aktivnost alkalne fosfataze (AP) u serumu životinja kontrolne grupe bila je 42,6±13,4 IU/l. U životinja 2. grupe aktivnost AP 14. dan bila je 25,0%, a 21. dan 92,0% iznad aktivnosti AP kontrolne grupe. Razlika aktivnosti AP srednje vrijednosti kontrolne grupe i 2. grupe 21. dan eksperimenta, bila je statistički značajna ($P<0,005$). Aktivnost AP u životinja 3. grupe 14. dan eksperimenta bila je 13,8% niža, a 21. dan 45,0% viša od srednje vrijednosti aktivnosti kontrolne grupe. Razlike između srednjih vrijednosti statistički nisu značajne.

Koncentracija ukupnih bjelančevina u krvnom serumu životinja kontrolne grupe bila je 43,2±15,1 g/l. U životinja 2. grupe koncentracija ukupnih bjelančevina 14. dan eksperimenta bila je 14%, a 21. dan 26,6% iznad srednje vrijednosti bjelančevina kontrolne grupe. Razlika između srednje vrijednosti nije statistički značajna. U životinja 3. grupe koncentracija bjelančevina 14. dan pokusa bila je 46,0% a 21. dan 45,0% iznad srednje vrijednosti kontrolne grupe. Razlika između srednjih vrijednosti koncentracije bjelančevina kontrolne grupe i 3. grupe 21. dan pokusa, bila je statistički značajna ($P<0,005$).

Koncentracija ukupnog bilirubina kontrolne grupe životinja bila je 4,5±1,96 μmol/l. U životinja 2. grupe 14. dan pokusa bilirubin je bio 4,%, a 21. dan 62,0% iznad srednje vrijednosti koncentracije kontrolne grupe. Razlike srednje vrijednosti, statistički nisu značajne. U životinja 3. grupe koncentracija bilirubina 14. dan pokusa bila je skoro 38%, dok je 21. dan bila čak 53% iznad srednje vrijednosti kontrolne grupe. Razlika između srednjih vrijednosti koncentracije bilirubina kontrolne i 3. grupe 21. dan pokusa bila je statistički značajna ($P<0,01$).

Patoanatomski i patohistološki nalaz

Razudbom kunića III grupe u 9 od 10 pokusnih životinja, ustanovljen je katar želuca i kataralno hemoragična upala tankog crijeva. U sadržini tankih crijeva nekih životinja bili su prisutni tragovi krvi. U kunića II grupe ustanovljen je katar želuca i crijeva, u svega tri životinje bila je prisutna hemoragična upala crijeva lakšeg stupnja.

Patohistološkim pretragama organa kunića III grupe, uočena je lagana do umjerena difuzna degeneracija hepatocita u smislu mutnog bubrenja. U pojedinačnim epitelnim stanicama proksimalnih tubula bubrega nađene su degenerativne promjene u tipu mutnog bubrenja pa do vakuolarne degeneracije stanica. U limfnim folikulima slezene ustanovljen je veoma mali broj limfocita, dok u nekim folikulima potpuno nedostaju. Sluznica želuca ponešto je stanjena, a u donjoj trećini uočene su lagane degenerativne promjene stanica. U sluznici tankog crijeva svih životinja II grupe ustanovljena je lagana do umjerena hemoragična upala s prisutnošću eritrocita na površini sluznice kao i u lumenu crijeva.

Tablica 2. STATISTIČKA PROCJENA REZULTATA BIOKEMIJSKIH ANALIZA U SERUMIMA KUNIĆA

		Uzorci krvnog seruma - dan eksperimenta		
		1.	14.	21.
		A L T (IU/l)		
1. grupa kunića (kontrola)	n	10		
	Min.	9		
	Max.	37		
	M.	23,4		
	S.D.	8,1		
	m_M	2,7		
	K.V.	34,6		
2. grupa kunića 1,4 mg/kg T-2	n		10	10
	Min.		23	23
	Max.		35	31
	M.		28,7	27
	S.D.		4,9	4
	m_M		2,9	2,8
	K.V.		17,2	14,8
3. grupa kunića 1,4 mg/kg T-2	n		10	10
	Min.		10	17
	Max.		24	34
	M.		17	26
	S.D.		7	5,5
	m_M		5	1,7
	K.V.		41,2	21,1
		A S T (IU/l)		
1. grupa kunića (kontrola)	n	10		
	Min.	7		
	Max.	31		
	M.	17		
	S.D.	7,8		
	m_M	2,4		
	K.V.	45,9		
2. grupa kunića 0,7 mg/kg T-2	n		10	10
	Min.		22	14
	Max.		33	16
	M.		26,7	15
	S.D.		4,6	1
	m_M		2,7	0,7
	K.V.		17,2	6,7
3. grupa kunića 1,4 mg/kg T-2	n		10	10
	Min.		13	9
	Max.		15	25
	M.		14	16,1
	S.D.		1	4,6
	m_M		0,7	1,4
	K.V.		7,1	28,6

ANU ВіН АНУ БиХ

(Tablica 2 — nastavak)

		Uzorci krvnog seruma - dan eksperimenta		
		1.	14.	21.
		A P (IU/l)		
1. grupa kunića (kontrola)	n	10		
	Min.	24		
	Max.	61		
	M.	42,6		
	S.D.	13,4		
	m_M	4,2		
	K.V.	31,4		
2. grupa kunića 0,7 mg/kg T-2	n		10	10
	Min.		41	74
	Max.		52	92
	M.		53,3	81,7
	S.D.		9,8	7,6
	m_M		5,8	4,5
	K.V.		18,4	9,3
3. grupa kunića 1,4 mg/kg T-2	n		10	10
	Min.		24	37
	Max.		52	96
	M.		36,7	61,8
	S.D.		11,6	32,4
	m_M		6,8	10,1
	K.V.		31,6	52,4
		Ukupne bjelančevine seruma g/l		
1. grupa kunića (kontrola)	n	10		
	Min.	22		
	Max.	70		
	M.	43,2		
	S.D.	15,1		
	m_M	4,7		
	K.V.	34,9		
2. grupa kunića 0,7 mg/kg T-2	n		10	10
	Min.		38	35
	Max.		64	68
	M.		49,3	54,7
	S.D.		10,9	14,2
	m_M		6,4	8,3
	K.V.		22,1	25,9
3. grupa kunića 1,4 mg/kg T-2	n		10	10
	Min.		61	54
	Max.		65	70
	M.		63	62,5
	S.D.		2	4
	m_M		1,4	1,2
	K.V.		3,2	6,4

ANU BiH АНУ БиХ

(Tablica 2 — nastavak)

		Uzorci krvnog seruma - dan eksperimenta		
		1.	14.	21.
		Bilirubin μmol/l		
1. grupa kunića (kontrola)	n	10		
	Min.	2,7		
	Max.	8,4		
	M.	4,5		
	S.D.	1,9		
	m_M	0,6		
	K.V.	43,5		
2. grupa kunića hranjena s 0,7 mg/kg T-2	n		10	10
	Min.		4,2	6,5
	Max.		5,2	8,8
	M.		4,7	7,3
	S.D.		0,4	1,1
	m_M		0,1	0,3
	K.V.		8,5	15,1
3. grupa kunića hranjena s 1,4 mg/kg T-2	n		10	10
	Min.		4,8	6,5
	Max.		7,7	8,4
	M.		6,2	6,9
	S.D.		1,4	0,9
	m_M		0,4	0,3
	K.V.		23,4	13,0

Patohistološke promjene u životinja II grupe, po tipu procesa, identične su s promjenama na organima životinja III grupe, ali znatno slabijeg intenziteta, a u nekih životinja potpuno su izostale. Posebno treba istaknuti da su patohistološke promjene na bubrezima životinja II grupe potpuno izostale za razliku od nalaza u životinja III grupe.

ZAKLJUČAK

Krmiva kontaminirana relativno niskim koncentracijama T-2 toksina (0,7-1,4 mg/kg), nakon 21 dan hranjenja, mogu u kunića izazvati kataralno hemoragičnu upalu tankog crijeva. Suptoksične koncentracije T-2 toksina izazvale su u kunića kliničke i hematološke poremetnje zdravlja.

U eksperimentalnih kunića obiju grupa, hematološkim pretragama ustanovljena je izrazita leukopenija.

Patohistološkim pretragama kunića 3. grupe ustanovljene su lagane degenerativne promjene u jetri i u stanicama proksimalnih tubula bubrega, kao i znatno smanjenje limfocita u limfnim folikulima slezene. Početna tjelesna težina kunića 3. grupe smanjena je za 8,87%, a u 2. grupe za 1,56%, dok su kunići kontrolne grupe ostvarili prirast od oko 40 g/kunić, na kraju pokusa.

ANU BiH АНУ БиХ

EXPERIMENTAL RABBITS INTOXICATION WITH T-2 MYCOTOXIN

S u m m a r y

Rabbits were in the course of 21 days fed with barley contaminated with T-2 toxin in concentration od 0,7 mg/kg (group 2) and 1,4 mg/kg (group 3); group 1 was the control one. In smaller number of rabbits in group 3 allready on 5th day from the beginning of feeding was noted diarrhoea, with pronounced symptoms of thirst. By haematological examinations in the rabbits of group 3 it was determined a fall in number of erythrocytes (28% in relation to group 1). Expressive leucopenia was found in the groups 2 and 3, where the number of leucocytes was lessened by 50% and 54%, respectively. Total serum proteins and bilirubin were significantly elevated in the rabbits of the group 3. The activity of transaminases (ALT and AST) was not significantly altered in both groups in relation to the control group. Activity of alcaline phosphatase (AP) in the rabbits of the group 2 was higher for 92%, and in group 3 for 45% in relation to the control group.

Pathological anatomic and histological examinations of intestines of sacrified animals in the group 3 determined catarrhal haemorrhagic inflamation in the small intestine. In 3 animals only in the group 2 there were determined alike changes but in milder degree. Mild diffuse degeneration of hepatocytes (as opaque intumescention), as well degenerative changes (as vacuolar degeneration) of the cells of proximal tubules in kidneys were determined in the rabbits of the group 3. Such changes could not be found in the rabbits of the group 2.

L I T E R A T U R A

Bočarov-Stančić, Aleksandra, Đ. Jovanović, Maria Muntañola-Cvetković (1986): *Biosinteza DAS i T-2 toksina kod izolata roda Fusarium sa poljoprivrednih kultura iz Jugoslavije*. II simpozium o mikotoksinima Sarajevo 1986, ANUBiH, Odjeljenje medicinskih nauka, Knjiga 12, 129-145.

Büttner, M., J. Bauer (1988): *The effects of dietary T-2 toxin on the NK-Cell activity and on the reactivation of pseudorabies virus in NNRI mice*. J. Vet. Med., B 35, 421-430.

Chan, P. K. C. and P. A. Gentry (1984): *LD 50 values and serum biochemical changes induced by T-2 toxin in rats and rabbits*. Toxicology and applied pharmacology, 73, 402-410.

Gyongyossy-Issa, Mic, G. G. Khachatourians (1985): *Interaction of T-2 toxin and murine lymphocytes and the demonstration of a threshold effect on macromolecular synthesis*. Biochem. Biophys. Acta, 844, 167-173.

Gyongyossy-Issa, Mic, G. G. Khachatourians (1984): *Interaction of T-2 toxin with murine lymphocytes*. Biochem. Biophys. Acta. 803, 197-202.

Joffe, A. Z. (1974): *Toxicity of Fusarium poae and F. sporotrichioides and its relation to alimentary toxic aleukia*. Mycotoxins (I F H Purchase Ed.), Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, 263-281.

Kosuri, N. R., E. B. Smalley, R. E. Nichols (1971): *Toxicologic studies of Fusarium tricinctum (Corda) Snyder et Hansen from moldy corn*. Am. J. Vet. Res., 32, 1843-1850.

Mirocha, C. J., S. V. Pathre, B. Schauerhamer, C. M. Christensen (1976): *Natural occurrence of Fusarium toxins in feedstuff.* Appl. Environ. Microbiol., 32, 553-556.

Nemanič, Ankica, H. Mazija, Z. Bidin (1989): *Imunosupresivno djelovanje suptoksične količine T-2 toksina.* III simpozium o mikotoksinima Sarajevo 1989, ANUBiH, Odjeljenje medicinskih nauka, Knjiga 14, 31-37.

Niyo, K. A., J. L. Richard, Y. Niyo, L. H. Tiffany (1988): *Effect of T-2 mycotoxin ingestion on phagocitosis of Aspergillus fumigatus conidia by rabbit alveolar macrophages and on hematologic, serum biochemical and pathologic changes in rabbits.* Am. J. Vet. Res., 49, 1766-1773.

Pang, F. V. (1987): *T-2 mycotoxicosis in swine following topical application intravascular administration and inhalation exposure.* Dissertation Abst. International, cit. Vet. Bulletin, 57, 4288.

Saito, M., and K. Ohtsubo (1974): *Trichothecene toxins of Fusarium species.* Mycotoxins (IFH Purchase Ed.) Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, 263-281.

Topolko, S., Miroslava Munk (1989): *Utjecaj vitaminsko mineralnih dodataka na biosintezu T-2 toksina.* III simpozium o mikotoksinima, Sarajevo, 1989, ANUBiH, Odjeljenje medicinskih nauka, Knjiga 14, 31-35.

Ueno, Y., M. Sawano, K. Ishii (1975): *Production of trichothecene mycotoxins by Fusarium species in shake culture.* Appl. Microbiol., 30, 4-9.

Vanyi, A., A. Bata, S. Fekete, J. Tamas (1988): *Study of the metabolism and excretion of T-2 toxin, a trichothecene fusariotoxin in rabbits.* Acta Vet. Hungarica, 36, 213-220.

Vengušt, A., J. Žust, Z. Kabaj, P. Vospernik, U. Pestevšek (1989): *Ispitivanje toksičnosti T-2 toksina na brojlerskim pilićima.* III simpozium o mikotoksinima, Sarajevo 1989, ANUBiH, Odjeljenje medicinskih nauka, Knjiga 14, 23-29.

Wiskott, U. (1978): *Untersuchungen über die immunosuppressive Wirksamkeit von Fusarientoxinen.* Diss. Med. Vet. Universität München, cit. J. Vet. Med., B 35, 421-430.

Wyatt, R. D., B. A. Weeks, P. B. Hamilton, H. R. Burmeister (1972): *Severe oral lesions on chickens caused by ingestion of dietary fusariotxin T-2.* Appl. Microbiol., 24, 251-257.

Wyatt, R. D., J. A. Doerr, P. B. Hamilton, H. R. Burmeister (1975): *Egg production shell thickness and other physiological parameters of laying hens affected by T-2 toxin.* Appl. Microbiol., 29, 641-645.