

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ

Зоран Кавраковски

Весна Рафајловска

ТОКСИКОЛОГИЈА НА ХРАНА

второ издание

Скопје, 2023

Издавач:

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје
Бул. „Гоце Делчев“ бр. 9, 1000 Скопје
www.ukim@ukim.edu.mk

Уредник за издавачка дејност на УКИМ:

проф. д-р Никола Јанкуловски, ректор

Уредник на публикацијата:

проф. д-р Зоран Кавраковски, Фармацевтски факултет – Скопје
проф. д-р Весна Рафајловска, Технолошко-металуршки факултет – Скопје

Рецензенти

1. проф. д-р Елеонора Винкелхаузен, Технолошко-металуршки факултет – Скопје
2. проф. д-р Кристина Младеновска, Фармацевтски факултет – Скопје

Техничка обработка

проф. д-р Зоран Кавраковски и проф. д-р Весна Рафајловска

Лектура на македонски јазик:

д-р Јана Михајловска-Иванов

CIP - Каталогизација во публикација

Национална и универзитетска библиотека „Св. Климент Охридски“, Скопје

613.2.099(075.8)

КАВРАКОВСКИ, Зоран

Токсикологија на храна [Електронски извор] / Зоран Кавраковски, Весна Рафајловска. - 2 изд. -
Скопје: Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
- Скопје, 2023

Достапно и на:

http://www.ukim.edu.mk/mk_content.php?meni=53&glavno=41. - Текст во PDF формат, содржи
стр.371, илустр. - Наслов преземен од екранот. - Опис на изворот на ден 30.03.2023. - Фусноти кон
текстот. - Библиографија:
стр. 282-288

ISBN 978-9989-43-488-4

1. Рафајловска, Весна [автор]

а) Храна - Токсикологија - Високошколски учебници

COBISS.MK-ID 59913477

Со одлука на Наставно-научниот совет на Технолошко-металуршкиот факултет во Скопје со број 02-459/1 од 15.3.2022 година, ракописот е одобрен за печатење и употреба во наставата како универзитетски учебник (Билтен на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје бр. 1255, стр. 85-95, од 15 февруари 2022 година).

ПРЕДГОВОР кон второто издание

„Храната која што ја внесуваме во организмот може да биде најбезбедниот и најмоќниот лек или ојшор со бавно дејство“

Ен Вигмор (Ann Wigmore, 1906-1994)

Храната е основниот и најважен предуслов за одржување на нашиот живот. Поради тоа на храната треба да ѝ се посвети особено внимание. Хемиската контаминација на храната и водата за пиење потекнува од намерни т.н. антропогени извори, резултат на индустриското загадување, рударството, согорувањето на фосилните горива во животната и работната средина или од природните извори, како што се земјотресите, поплавите, активните вулкански ерупции, производите од биолошкото разградување во почвата, водата и воздухот. Некои хемикалии може да бидат присутни во храната во слободна или врзана форма како резултат на соодветните хемиски процеси или неадекватното ракување, технолошките постапки на одгледување, производство, пакување, транспорт и складирање на храната. За заштита на растенијата од различни болести, инсекти и штетници се применуваат голем број хемикалии, како што се пестицидите и секако адитивите коишто го спречуваат расипувањето на храната во индустриското производство.

Токсичните хемикалии во храната може да бидат присутни како резултат на некои метаболички процеси во организмот на животните или растенијата. Потенцијална опасност и ризик за нашето здравје претставуваат микотоксините, познати токсични и канцерогени супстанции присутни во храната на која се развила мувла. Исто така, извор на контаминација во процесот на производство на храната може да бидат машините, амбалажата, приборот и садовите за јадење кои доаѓаат во непосреден контакт со храната.

Дејството на токсичните хемикалии се манифестира со бројни несакани ефекти врз животот и здравјето на луѓето. Поради тоа, токсикологија на храната е значаен дел од науката која ги проучува нивните физичко-хемиски карактеристики, дејството врз живите организми и методите на испитување. Голем број природни и синтетички хемикалии може да бидат присутни во храната, но само добрата едукација може да биде ефикасна заштита од нивното несакано дејство.

Книгата „Токсикологија на храна“ е второ изменето и дополнето издание наменета за студентите на додипломски студии, постдипломски и докторски студии на Технолошко-металуршкиот факултет, насока прехранбена технологија, биотехнологија и управување со квалитет и безбедност на храната, за студентите на Фармацевтскиот факултет, како и за студентите на другите факултети кои во рамките на наставната програма ги обработуваат

предвидените содржини од областите на токсикологија, аналитика, безбедност и квалитет на храната, нутриционизам и други.

Целокупната рамка на второто издание е слична на претходното. Книгата е извонреден референтен извор на ажуриран материјал од областа на токсикологија на храната. Некои делови од поглавјата во книгата се темелно ревидирани. Притоа, направен е обид да се задржат основните начела и концепти и другите карактеристични информации, кои од многу аспекти ќе обезбедат подобро разбирање на механизмите на токсичност, проценката на ризикот и регулативата на хемикалиите. Исто така, го проширивме толковникот на термини и поими кои се применуваат во токсикологијата и токсикокинетиката и најчесто користените кратенки, називите на меѓународните организации и законските акти кои вообичаено може да се појават во другите учебници без соодветно објаснување. Користена е литературата и сознанијата од новите студии, научни списанија, прегледи и интернет-страници. Со големо внимание го планиравме и уредувавме ова издание, поради малите неизбежни грешки коишто се појавија во првото издание.

Книгата „Токсикологија на храна“ може да ѝ послужи на пошироката јавност за информирање и здравствено просветување или на стручната јавност како извор на знаења за сите експерти и оние коишто на кој било начин во професионална или научноистражувачка смисла се вклучени во производството на храната, во регулаторните и другите агенции, во проучување на природните и синтетичките хемикалии и нивното влијание врз квалитетот на животната средина, во безбедноста на храната и во превентивните основи за заштита на животот и здравјето на луѓето.

Авторите

д-р Зоран Кавраковски, редовен професор
Фармацевтски факултет – Скопје

д-р Весна Рафајловска, редовен професор
Технолошко-металуршки факултет – Скопје

СОДРЖИНА

1.	Основни поими во токсикологијата	1
2.	Историја на токсикологијата	6
3.	Идентификација и класификација на хемикалиите	13
4.	Токсичност, доза, одговор	17
5.	Изложеност и начини за внес на хемикалиите во организмот	32
6.	Механизми на токсично дејство и ефекти на хемикалиите во организмот	45
7.	Физиолошка класификација на токсичен одговор (ефект)	52
8.	Хемиска изложеност и биомаркери	61
8.1	Биомаркери	62
8.1.1	Биомаркер на изложеност	62
8.1.2	Биомаркер на одговор/ефект	63
8.1.3	Биомаркер на чувствителност	64
9.	Инструментални методи за детекција, идентификација и квантификација на хемикалиите во храната	65
9.1	Земање примероци за испитување	65
9.2	Екстракција на супстанциите од примероците за испитување	66
9.3	Методи за испитување	67
9.3.1	Хемиски методи	68
9.3.1.1	Хемиски тестови	68
9.3.1.2	Микрокристални тестови	70
9.3.2	Физички и физичко-хемиски методи	71
9.3.2.1	Спектроскопски методи	71
9.3.2.2	Хроматографски методи	74
9.3.2.3	Нефелометрија	75
9.3.2.4	Микроскопија	75
9.3.2.5	Рефрактометрија	76
9.3.2.6	Анализа на неутронска активација	76
9.3.2.7	Колориметрија	77
9.3.2.8	Полариметрија	77
9.3.2.9	Луминисценција	78
9.3.2.10	Потенциометрија	78
9.3.2.11	Кондуктометрија	79
9.3.2.12	Поларографија	79
9.3.3	Биолошки методи	80
9.3.3.1	Биосензори	80
9.3.4	Биохемиски методи	81
9.3.5	Имунолошки методи	81
9.3.5.1	Имуноелектрофореза	83
9.3.5.2	Имунофлуоресценција	83

9.3.5.3	Радиоимунолошки методи	83
9.3.5.4	Ензимски имунолошки методи	84
9.3.5.5	Имунолошки методи со флуоресцентна поларизација	84
9.3.6	Органолептички методи	84
10.	Проценка на ризик при изложеност на хемикалии од храна	86
10.1	Идентификација на опасност	88
10.2	Карактеризација на опасност	88
10.3	Проценка на изложеност	90
10.4	Карактеризација на ризик	90
11.	Ендогени токсични хемикалии од растително и животинско потекло	93
11.1	Ендогени токсични хемикалии од растително потекло	93
11.1.1	Алкалоиди	94
11.1.1.1	Пиролизидински алкалоиди	94
11.1.1.2	Глукоалкалоиди од групата на соланин	96
11.1.1.3	Ксантински алкалоиди	97
11.1.1.4	Ефедрински алкалоиди	98
11.1.1.5	Арека алкалоиди	99
11.1.2	Ензимски инхибитори	101
11.1.2.1	Соја-потенцијален извор на различни токсини	102
11.1.3	Глукозинолати	103
11.1.4	Кумарини	104
11.1.5	Лектини	105
11.1.5.1	Рицин	106
11.1.5.2	Абрин	107
11.1.5.3	Болесатин и боловенин	107
11.1.6	Цијаногени глукозиди	108
11.1.7	Фитоестрогени	110
11.1.8	Фуранокумарини	113
11.1.9	Тујон	114
11.1.10	Токсични аминокиселински деривати	114
11.1.10.1	Хипоглицин А	115
11.1.10.2	Мимозин и 3,4-хидроксипиридин	115
11.1.10.3	Ѓенколска киселина	116
11.1.10.4	Вицин и конвицин	116
11.1.10.5	Органски соединенија на аминокиселини	117
11.1.10.6	Супстанции со невротоксично дејство	118
11.1.11	Токсични липиди	118
11.1.11.1	Полинезаситени масни киселини	118
11.1.12	Оксалати	119
11.1.13	Флуороацетати	119
11.1.14	Птеридиум токсини	121
11.1.15	Сапонини	122
11.1.15.1	Глициризин	122
11.1.16	Грејанотоксини	123
11.1.17	Токсини од габи	124
11.1.17.1	Аматоксини	125
11.1.17.2	Мускарин	126

	11.1.17.3	Изоксазоли	126
	11.1.17.4	Други токсини од габи	127
11.2		Ендогени токсични хемикалии од животинско потекло	128
	11.2.1	Лактоза	128
	11.2.2	Фитанска киселина	129
	11.2.3	Авидин	130
	11.2.4	Ветеринарни лекови	130
	11.2.4.1	Антибиотици	134
	11.2.4.2	Хормони	135
	11.2.5	Ендогени токсични хемикалии од водни животни	138
	11.2.5.1	Труење со токсини од школки кои предизвикуваат парализа	140
	11.2.5.2	Труење со токсини од школки кои предизвикуваат дијареја	142
	11.2.5.3	Труење со токсини од школки со невротоксично дејство	144
	11.2.5.4	Труење со токсини од школки кои предизвикуваат амнезија	145
	11.2.5.5	Микроцистини и нодуларини	146
	11.2.5.6	Токсини од риби	147
12.		Контаминенти од животната средина	152
	12.1	Метали	152
	12.1.1	Алуминиум	154
	12.1.2	Антимон	155
	12.1.3	Арсен	156
	12.1.4	Бариум	161
	12.1.5	Бакар	161
	12.1.6	Берилиум	162
	12.1.7	Бизмут	163
	12.1.8	Железо	163
	12.1.9	Жива	165
	12.1.10	Кадмиум	167
	12.1.11	Калај	169
	12.1.12	Кобалт	170
	12.1.13	Магнезиум	171
	12.1.14	Манган	173
	12.1.15	Молибден	174
	12.1.16	Никел	175
	12.1.17	Олово	176
	12.1.18	Селен	179
	12.1.19	Талиум	180
	12.1.20	Хром	181
	12.1.21	Ураниум	184
	12.2	Анјони	185
	12.2.1	Бор и борати	185
	12.2.2	Бром и бромиди/бромати	186
	12.2.3	Натриум нитрат и натриум нитрит	187
	12.2.4	Оксална киселина	187

12.2.5	Сулфиди	188
12.2.6	Хлорати	188
12.2.7	Флуориди	188
12.3	Други хемикалии контаминенти	189
12.3.1	Диоксини	190
12.3.1.1	Диоксин	191
12.3.2	Полихлорирани бифенили и полибромирани бифенили	195
12.3.2.1	Полихлорирани бифенили	195
12.3.2.2	Полибромирани бифенили	199
12.3.3	Полибромирани дифенилтри	200
12.3.4	Хекса-бромциклододекан и тетра-бромбисфенол А	201
12.3.5	Дихлор-дифенил-трихлоретан	201
12.3.6	Диелдрин	203
12.3.7	Хексахлорбензен	204
12.3.8	Хлордан	205
12.3.9	Мирекс	206
12.3.10	Токсафен	207
12.3.11	Хлордекон	207
12.3.12	α -хексахлорциклохексан и β -хексахлорциклохексан	208
12.3.13	Перфлуорирани хемикалии	209
12.3.13.1	Перфлуорооктансулфонска киселина и перфлуорооктанска киселина	211
12.3.14	Пентахлорбензен	213
12.3.15	Хемикалии кои предизвикуваат ендокрини нарушувања	214
12.3.15.1	Атразин	215
12.3.15.2	Парабени	216
12.3.15.3	Фталати	216
12.3.15.4	Бисфенол А	217
12.3.15.5	Бисфенол S	220
12.3.15.6	Бисфенол F	221
12.3.15.7	Флуорен-9-бисфенол	222
12.3.16	Перхлорати	222
12.3.17	Хлорфеноли	223
13.	Микотоксини - природни контаминенти во храна	225
13.1	Афлатоксини	227
13.2	Стеригматоцистин	230
13.3	Охратоксин А	231
13.4	Цитринин	232
13.5	Фумонизини	233
13.5.1	Фумонизин B ₁	233
13.6	Трихотецени	234
13.7	Зеараленон	236
13.8	Пагулин	237
13.9	Ергот токсини	238
13.10	Циклопијазонска киселина	239
13.11	Рубратоксин А и В	240
14.	Пестициди во храна	242

14.1	Органохлорни пестициди	247
14.2	Органофосфорни пестициди	248
14.3	Карбаматни пестициди	251
	14.3.1 Карбофуран	253
	14.3.2 Карбарил	253
14.4	Пиретрини	254
14.5	Синтетички пиретроиди	255
	14.5.1 Перметрин	256
14.6	Хербициди	256
	14.6.1 Глифосат	257
	14.6.2 Фенокси карбоксилни киселини	257
	14.6.3 Тријазини	258
14.7	Бипиридили	259
14.8	Фунгициди	261
14.9	Родентициди	262
	14.9.1 Родентициди со антикоагулантно дејство	263
	14.9.1.1 Варфарин	263
	14.9.1.2 Бродифакум	264
	14.9.2 Родентициди со различни механизми на дејствување	265
14.10	Фумиганти	266
14.11	Неоникотиноиди	269
14.12	Фипронил	270
15.	Контаминенти кои се формираат ненамерно во процесите на преработка и чување на храната	273
15.1	Алкохол	273
15.2	Метанол	275
15.3	Бактериски токсини	275
	15.3.1 Егзотоксини	276
	15.3.1.1 Ботулин токсин	276
	15.3.2 Ендотоксини	277
15.4	Биогени амини	278
15.5	Полициклични ароматични јаглеводороди	280
	15.5.1 Бензо[α]пирен	281
15.6	Нитрати и нитрити	282
15.7	Акриламид, хлорпропаноли и фурани	284
	15.7.1 Акриламид	284
	15.7.2 Хлорпропаноли	286
	15.7.3 Фурани	287
15.8	Хетероциклични ароматични амини	288
15.9	Полинезаситени масни киселини	289
15.10	Транс-масни киселини	289
16.	Токсични супстанции во материјалите за пакување храна	291
16.1	Миграција на супстанциите од полимерните материјали во храната	291
16.2	Полимери и нивни додатоци – адитиви	296
	16.2.1 Поли(винил-хлорид)	298
	16.2.2 Поли(етилен-терефталат)	299
	16.2.3 Полистирен	300
	16.2.4 Полиамид	301

	16.2.4.1	Изоцијанати	302
	16.2.4.2	Анилин	302
	16.2.5	Поликарбонат	303
	16.2.6	Полиетилен и полипропилен	303
17.		Адитиви во храната	306
	17.1	Бои	309
	17.1.1	Тартразин	310
	17.1.2	Хинолин жолта	311
	17.1.3	Портокалова жолта	311
	17.1.4	Амарант	312
	17.1.5	Кошенил црвено	312
	17.1.6	Бакарен комплекс на хлорофил и хлорофилин	313
	17.1.7	Зелена С	313
	17.1.8	Кафеава боја	314
	17.1.9	Титан диоксид	315
	17.2	Конзерванси и антиоксиданси	317
	17.2.1	Бензоева киселина	317
	17.2.2	Сулфур диоксид	318
	17.2.3	Сулфити	319
	17.2.4	Бутил хидроксианизол	320
	17.2.5	Бутилхидрокситолуен	320
	17.3	Регулатори на киселост и киселини	320
	17.4	Стабилизатори	321
	17.4.1	Железо (II) глуконат	321
	17.5	Емулгатори	321
	17.6	Засилувачи на вкус	322
	17.6.1	Глутаминска киселина	322
	17.6.2	Глутамат	322
	17.7	Засладувачи	323
	17.7.1	Ацесулфам К	324
	17.7.2	Аспартам	324
	17.7.3	Цикламинска киселина	326
	17.7.4	Сахарин	327
	17.7.5	Сукралоза	328
	17.7.6	Неотам	329
	17.7.7	Тауматин	329
	17.8	Секвестранти	329
18.		Витамини	331
	18.1	Липосолубилни витамини	332
	18.1.1	Витамин А	332
	18.1.2	Витамин D	335
	18.1.3	Витамин Е	337
	18.1.4	Витамин К	338
	18.2	Хидросолубилни витамини	339
	18.2.1	Витамин В ₁	339
	18.2.2	Витамин В ₂	340
	18.2.3	Витамин В ₃	341

18.2.4	Витамин В ₆	342
18.2.5	Витамин С	344
19.	Литература	346

1. ОСНОВНИ ПОИМИ ВО ТОКСИКОЛОГИЈА

Токсикологија (*toxicos*=отров и *logos*= наука, збор, причина) е наука која ги проучува несаканите ефекти¹ на хемикалиите (отрови, хемиски супстанции и соединенија) кои се манифестираат при еднократна или повеќекратна примена во соодветни дози кои ќе предизвикаат минливи или трајни штетни ефекти врз сите живи организми или врз некој негов дел, преку испитување и утврдување на симптомите, механизмот на дејството, лекувањето, како и нивното истражување и детекција во организмот, храната, водата, воздухот и почвата.

Сите супстанции од природно или синтетичко потекло кои предизвикуваат несакани ефекти и/или структурни и функционални промени во клетките, ткивата и организмот во целост или нивна смрт вообичаено се нарекуваат токсични супстанции, агенси, токсиканти, токсини, отрови или со едно име, **хемикалии**². Во оваа група се вбројуваат и оние супстанции кои се производи на метаболизмот на различните видови организми, како што се растенијата, животните и микроорганизмите. Исто така, радиоактивното зрачење може да биде хемикалија во определена смисла на зборот, бидејќи зрачењето го емитуваат радиоактивните изотопи коишто се хемикалии.

Хемикалиите кои имаат јасно изразен ризик по животот и здравјето на луѓето се нарекуваат **опасни хемикалии**. Во оваа група се вбројуваат сите запаливи, нагрзувачки, надразнувачки, оксидирачки, експлозивни, токсични, штетни, сензибилизирачки, радиоактивни, нуклеарни, силно магнетни, хемиски и биолошки средства за истражување, компримиран гас, хемикалии кои се токсични за репродуктивниот систем, канцерогени, мутагени, тератогени или кои било други хемикалии коишто поради количеството, својствата или пакувањето претставуваат опасност за животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина.

Поимот **токсикант**³ или **отров**⁴ во основа се поистоветува со сите природни или синтетички произведени хемикалии, фармацевтски производи (лекови), минерали или супстанции кои внесени во организмот во определено количество

¹ Несаканите ефекти се дефинираат како промени во морфологијата, физиологијата, растот, развојот, репродукцијата или животниот век на организмот, системот или популацијата коишто се манифестираат со оштетување на функционалниот капацитет, оштетување на капацитетот за компензација на дополнителен стрес или со зголемување на дејството од другите штетни влијанија.

² Хемикалија е супстанција и смеса. Супстанција е хемиски елемент или негови соединенија во природна состојба или добиени преку произведен процес. Смеса е мешавина или раствор составен од две или повеќе супстанции. Закон за хемикалии, Службен весник на РМ бр. 145 од 2010 година.

³ Токсичната супстанција (хемикалија) во англо-американската стручна и научна литература често се нарекува токсикант и се употребува наместо поимот отров, бидејќи е „поприфатлив“ за производителите и законодавците. Исто така, поради можноста за постоење на одредени правни и/или психолошки последици коишто произлегуваат од сознанијата за отровот, производителите не сакаат да го применуваат овој поим за хемикалиите и нивните производи наменети за широка употреба, освен кога е тоа предвидено со закон.

⁴ Поимот отров во преносна смисла потекнува од зборот *potus* (*potare*) кој во превод од латински јазик значи напивка, пијалак или течност за пиење која може да убие, наштети или да има некоја „натприродна“ моќ врз луѓето (*ipr.* напивки за исцелување, убавина, љубов, бесмртност). Изведените зборови од „*potus*“ во шпанскиот, францускиот и италијанскиот јазик имаат исто значење за отров.

(доза) и при определени услови ќе предизвикаат структурни и/или функционални нарушувања во организмот или негова смрт.

Токсикози се заболувања или состојби на организмот кои ги предизвикуваат токсикантите. Овој поим е синоним за труење или интоксикација⁵. Труењето е релативно сложен процес во кој се вклучени четири основни елемента и тоа: (i) хемикалија, (ii) организам (изложен на дејството на хемикалијата), (iii) нарушување на физиолошката структура или функцијата на клетките (поради акумулација на хемикалијата во клетките на целното ткиво или органот) и (iv) симптоми и знаци на труење или смрт. Овие четири елемента ги претставуваат причината, предметот, резултатот и последицата од труењето.

Поимот **токсин** или биотоксин вообичаено се поистоветува со секоја токсична хемикалија која ја синтетизираат некои растителни и животински видови, инсекти и микроорганизми. Токсините се метаболитички производи коишто им служат на живите организми за одбрана од грабежливците или од патогените микроорганизми. Сите токсини се токсиканти, но сите токсиканти не се токсини. Во минатото, токсините од растително и животинско потекло се употребувале првенствено во медицинско-терапевтски и криминални цели. Денес, тие се употребуваат во фармацевтски и терапевтски цели, но исто така и за биолошко и/или хемиско војување.

Токсините се класифицираат на различни начини во зависност од интересот и потребата. *На пример*: според потеклото, токсичност за целниот орган, начинот на дејствување и др. Според потеклото се разликуваат бактериски (ендо- и егзо-) токсини, фитотоксини (од растенија), зоотоксини (од животни), микотоксини (од микроскопски габи-мувли и од други габи), фикотоксини (од морски и слатководни алги) и др. **Токсични инфекции** (или токсико-инфекции) се заболувања кои ги предизвикуваат ендотоксините кои се ослободуваат од бактериите, како што е салмонелата (*Salmonella*) во гастроинтестиналниот тракт (ГИТ)⁶.

Токсините може да бидат едноставни хемикалии кои ќе предизвикаат надразнување на кожата и/или слузокожата, каква што е мравјата киселина или комплексни хемикалии во состав на природните токсични хемикалии, наречени **венони**. Поимот веном⁷ се однесува на хетерогена смеса на ендогени токсични хемикалии (зоотоксини) производ на метаболизмот на различни видови змии, гуштери, скорпии, стршени, пчели, оси, мравки, пајаци, стоногалки и други животни и инсекти коишто ги испорачуваат своите токсини во други организми со каснување, убоди или со друг посебно развиен механизам за инјектирање, најчесто за лов (за онеспособување и/или за убивање на пленот) или како одбрана од грабежливците.

Поимите отров и веном многу често се поистоветуваат и употребуваат со исто значење, но во суштина тие се различни. Отровот и веномот се дизајнирани да бидат ефективни, но само ако се испорачаат во организмот на соодветен начин. Отровот (хемикалија) се внесува во организмот со голтање (перорално), со вдишување (инхалација) или со апсорпција преку кожата (дермално). *На пример*: отровни габи, отровни гасови, отровен бршлен. Во токсиколошката номенклатура веномите се посебна група на ендогени токсични хемикалии со

⁵ Токсикози = труење = интоксикации; ја опишуваат состојбата на организмот како резултат на изложеност на токсични хемикалии (отрови).

⁶ ГИТ - хранопроводник, желудник, тенко и дебело црево и ректум.

⁷ Во превод од латински јазик, *venēn(um)*, значи отров.

специфична намена и карактеристичен механизам на испорака, директно во организмот на жртвата. Ако венот се внесе перорално во организмот нема да предизвика несакани ефекти и/или нарушување на здравјето, бидејќи желудочната киселина ќе го разложи венот, како и секој друг протеин, пред тој да навлезе во системската циркулација (крвоток). Од медицински и токсиколошки аспект, сознанијата за составот и дејството на вените се многу значајни за заштита на животот и здравјето на луѓето и домашните животни.

Змиите ги инјектираат своите веноми со каснување преку специјализирани долги и зашилени заби т.н. очници поврзани со отровни ендогени жлезди сместени во вилицата под очите. Венот од змијата е хетерогена смеса на токсични хемикалии т.н. токсична плунка што ја лачат модифицирани паротидни, плункови жлезди. Се состои од токсини (*ūp.* нискомолекуларни полипептиди и протеини, глукопротеини), ензими (*ūp.* протеинази, хидролази, трансминази, хијалуронидази, холинестерази, фосфолипази, рибонуклеази, деоксирибонуклеази, АТПази), амини, липиди, нуклеозиди, јаглехидрати и др. Змиските веноми се карактеризираат со силно изразено токсично дејство врз централниот нервен систем (невротоксично), крвта (хемотоксично), сите живи клетки (цитотоксично), со парализа и некроза на мускулите (миотоксично дејство) и др.

Скорпиите, стршените, пчелите и осите имаат убоди кои се болни и понекогаш животназагрозувачки. Венот од медоносната пчела (*Apis mellifera* L.) содржи биогени амини (*ūp.* серотонин, хистамин, 5-хидрокси триптамин, допамин, ацетилхолин), ензими (*ūp.* фосфолипаза А, хијалуронидаза, кисела фосфатаза, минимин), токсични пептиди (*ūp.* мелитин, апамин, дегранулирачки пептид од мастоцити-клетки на сврзното ткиво што содржат многу гранули богати со хистамин и хепарин), глукозиди, амини и др. Пчелата го испорачува својот вен со увод и инјектирање од задниот дел преку тенка и остра структура слична на игла, обликувана да остане во кожата или ткивото. Венот може да предизвика силно *локално дејство* (*ūp.* болка, црвенило, чешање, оток и опструкција на дишните патишта со развој на едем ако уводот е во устата или на јазикот) и *системско дејство* (*ūp.* вртоглавица, нарушување на видот и солзење, алергија со анафилактичен шок, повраќање, дијареја, отежнато дишење, бубрежна инсуфициенција, хемолита со хематоглобинурија и др.). Биолошката изложеност на вените е предмет на проучување на **токсикологијата**, како посебна област на токсикологијата.

Сите хемикалии, лекови и биолошки активни супстанции кои се непознати за човековиот организам (без оглед дали се токсични или не) се нарекуваат **ксенобиотици** (*xeno*=туѓ и *bios*=живот). Тие може да бидат од природно потекло (*ūp.* биотоксини, ендогени токсични хемикалии од растенија и животни) или од синтетичко потекло, како што се лекови, пестициди, индустриски хемикалии и контаминенти на животната средина. Голем број ксенобиотите се егзогени супстанции кои не го поддржуваат или овозможуваат нормалното функционирање на клетките и биохемиските процеси во организмот. Современата токсикологија ги испитува нивните несакани ефекти врз сите живи организми.

Ендогените супстанции, како што се хормоните, ензимите, витамините, есенцијалните микро- и макроелементи (*ūp.* калиум, натриум, калциум), глукозата и многу други се неопходни супстанции за нормалното функционирање на организмот. Но, исто така, овие супстанции може да бидат токсични за

организмот ако нивната концентрација се зголеми многу повеќе над нормалните или физиолошки утврдените вредности.

Поделбата на токсикологијата на соодветни области може да се изврши врз основа на проучувањето на предметот, полето, целниот орган⁸, механизмот, и областа која е предмет на истражувањето. *На пример*, поделба врз основа на:

- **Предмет на истражување:**
 - хумана токсикологија;
 - растителна токсикологија;
 - анимална токсикологија; и
 - токсикологија на инсекти.
- **Поле на истражување:**
 - токсикологија на животната средина (екотоксикологија);
 - аналитичка токсикологија;
 - судска (форензичка) токсикологија;
 - клиничка токсикологија;
 - индустриска токсикологија;
 - радиотоксикологија;
 - токсикологија на бојни отрови (воена токсикологија); и
 - токсикологија на храна.
- **Орган кој е предмет на истражување:**
 - токсикологија на црниот дроб;
 - токсикологија на бубрезите;
 - невротоксикологија;
 - имунотоксикологија;
 - хемотоксикологија; и
 - репродуктивна токсикологија.
- **Механизам кој е предмет на истражување:**
 - клеточна токсикологија;
 - молекуларна токсикологија;
 - мембранска токсикологија;
 - биохемиска токсикологија; и
 - генетска токсикологија.
- **Област која е предмет на истражување:**
 - **дескриптивна токсикологија** ја проучува токсичноста на хемикалиите врз експерименталните животни со цел да се обезбедат значајни информации за односот доза-одговор и екстраполација⁹ на добиените резултати кај луѓето, проценката на безбедноста и ризикот од изложеност кој постои за хуманата популација и животната средина, како и информации за подобрување на законската регулатива. Сите овие испитувања се тесно поврзани со механизмот на дејството и проценката на ризикот од хемикалиите;
 - **токсикологија на механизмот на дејство** (механистичка токсикологија) ги вклучува идентификацијата, проучувањето и дефинирањето на

⁸ Примарниот или најчувствителниот орган кој е погоден со изложувањето. Една иста хемикалија која навлегува во организмот на различни начини на изложеност, со различна доза, кај различен вид и пол, може да делува врз различни целни органи.

⁹ Теоретска, квалитативна или квантитативна проценка на токсичните ефекти добиена со трансформација на податоците за одговор на дозата од еден вид организми (*ипр.* глувци, стаорци) на друг вид организми (*ипр.* луѓе) за кој нема податоци за одговор на дозата.

клеточниот, биохемискиот и молекуларниот механизам на дејство со кој хемикалиите ги предизвикуваат токсичните ефекти врз сите живи организми. Се применува за дизајнирање и продукција на безбедни или алтернативни хемикалии, и рационална терапија при труење и третман на болести;

- **регулаторна токсикологија** претставува основа за спроведување на проценката на ризикот и потенцијалната опасност врз животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина. Ги утврдува прописите и стандардите за определување на максимално дозволените концентрации (МДК) на испитуваните хемикалии во храната, водата за пиење, воздухот и почвата и начините на кои луѓето може да се заштитат и/или да се минимизираат токсичните ефекти во животната средина;
- **токсикогеномиката** ги обединува токсикологијата и геномиката¹⁰ и е насочена кон собирање, проучување и складирање на информациите за генската и протеинската активност во одредена клетка или ткиво во организмот како одговор на изложеност на токсичните хемикалии со цел да се разберат молекуларните механизми коишто се вклучени во изразувањето на токсичноста. Исто така, овозможува да се идентификуваат молекуларните биомаркери кои ја предвидуваат токсичноста или генетската подложност на токсичните хемикалии, како што се контаминентите во животната средина, фармацевтските производи и другите потенцијално токсични хемикалии.

Храната е непресушен извор на природни и токсични хемикалии. Таа се консумира во свежа или во преработена состојба, првенствено за обезбедување на неопходните структурни и енергетски потреби на организмот. Но исто така, храната може да биде и причина за појава на различни здравствени проблеми на организмот во целост или само на некои негови специфични системи, кои ќе се манифестираат со промени на неговата нормална физиолошка состојба, позната како **хомеостаза**. Нарушувањето на оваа состојба може да предизвика чувство на неудобност, тешкотија, а во некои случаи може да биде и животнoзагрозувачка, најчесто поради промена на активноста на некои карактеристични и специфични ензими или хормони во организмот.

Токсикологијата на храна ги проучува:

- i. начините и механизмите на внес на токсичните хемикалии во храната, како и нивното создавање во текот на преработката и/или чувањето на храната;
- ii. начините на елиминација или намалување на концентрацијата на токсичните хемикалии во храната;
- iii. методите за проценка на ризикот; и
- iv. несаканите ефекти во организмот, кои може да предизвикаат структурни или функционални нарушувања во организмот и/или негова смрт.

¹⁰ Геномика е интердисциплинарна област на биологијата која ги проучува структурата, функцијата, еволуцијата, мапирањето и уредувањето на геномите. Геномот е комплетен сет на ДНК на организмот со сите негови гени. Целта на геномиката е колективно карактеризирање и квантифицирање на сите гени во организмот, нивните меѓусебни врски и влијанието врз организмот.

2. ИСТОРИЈА НА ТОКСИКОЛОГИЈА

Употребата на хемикалиите низ историјата може да се следи во период од преку 5000 години. Старите народи во Африка, Азија, Европа и Јужна Америка имале одредени сознанија за лековитите и токсичните својства на некои супстанции добиени од растенијата и габите или за отровите од различни видови животни. Многубројните записи од египетската, кинеската и хеленската култура се доказ за употребата на хемикалиите за различни корисни цели, најчесто за лов, верски ритуали или во медицински цели за лекување, за одржување на здравјето и убавината, но, меѓу другото, и за отстранување на противниците поради одржување или стекнување на политичка, финансиска или фамилијарна превласт. *На пример:*

- Шенонг (Shennong, Shen Nung, Yandi) во кинеската историја е вториот од митските императори роден во 28. век пр.н.е., којшто се смета за основоположник на традиционалната кинеска медицина. Неговиот каталог содржи опис на терапевтските (лековити) и токсични својства на 365 испитувани растенија и е основа за подоцнежните ботанички студии;
- најстариот зачуван медицински документ, содржан од вкупно 8 папируси, потекнува од стариот Египет, т.н. „*Ebers Papyrus*“ од 1552 година пр.н.е., а содржи многубројни податоци од областите на анатомијата, физиологијата и токсикологијата, за начинот на лекување на некои заболувања и состојби во организмот, како и информации за многу дотогаш познати хемикалии, повеќе од 800, од растително, животинско и минерално потекло, како што се алкалоидите од *Atropa belladonna* L., опиумските алкалоиди, оловото, антимонот, цијановодородната киселина и други. „*Ebers Papyrus*“ заедно со другите медицински документи, како што се „*Edwin Smith Papyrus*“ и „*Kahun Papyrus*“ претставуваат основа за некои од многубројните, денес, познати, општи токсиколошки начела;
- големиот старогрчки филозоф Сократ (Socrates, 470-399 година пр.н.е.) поради своето несогласување и остро спротиставување на системот на владеење и непочитување на боговите, бил осуден на смртна казна од тогашната владеечка аристократија како лош пример за младите и егзекутиран со т.н. присилно самоубиство пиејќи чаша отров, екстракт од растението кукут (*Conium maculatum* L., *Ariaceae*). Во составот на растението се наоѓаат алкалоиди, како што се кониин и коницеин кои предизвикуваат нервна и мускулна парализа. Екстрактот од растението е прв официјален службен судски отров за егзекуција во тоа време во Атина;
- Теофраст (Theophrastus of Erebus, 371-287 година пр.н.е.) научник и ботаничар ги поставил основите на првата систематизација на растителниот свет. Во неговото дело „*De Historia Plantarum*“, кое е извор на ботаничко знаење во антиката и во средниот век, опишани се голем број лековити и токсични растенија.
- Никандер од Колофон (Nicander of Colophon¹¹, од 2. век пр.н.е.) е антички поет, исцелител и автор на двете најстари сочувани дела во историјата на отровите. Во првото негово дело „*Theriaca*“ опишани се венмите од многу

¹¹ Антички град во близината на Ефес во Анадолија, историски регион во Република Турција.

животни, како што се влечуги (*ἰρ.* змии, гуштери, шкорпии), пајаци, други инсекти и некои риби, како и начините на изложеност, симптомите и ефектите на труење кај луѓето и потенцијалните заштитни супстанции. Во второто негово дело „*Alexipharmaka*“ дополнително се опишани некои отрови од минерално, растително и животинско потекло, како што се оловото, опиумот и алкалоидите од другите растенија, општите знаци и симптомите на труење и потенцијалните заштитни супстанции, најчесто растителни смеси или нивните екстракти и маслиновото масло, како еметик¹².

- египетската кралица Клеопатра (Cleopatra VII Philopator, 69-30 година пр.н.е.) го проучувала дејството на стрихнинот и другите отрови на затворениците и своите поданици. Според преданијата, таа си го одзела животот со смртоносен венот од змија, египетска кобра, која се користела во тој период како ефикасно средство за егзекуција на политичките противници и непријатели.

Со појавата и употребата на хемикалиите, истовремено се развива и идејата за рационален пристап и третман во случај на труења со употреба на заштитни супстанции или противотрови, подоцна наречени **антидоти**. Античкиот лекар и основоположник на рационалната медицина, Хипократ (Hippocrates, 460-375 година пр.н.е.) прв го утврдил значењето на заштитните супстанции кои предизвикуваат повраќање (*ἰρ.* загреано масло). На тој начин може да се спречи или намали апсорпцијата на токсичните супстанции од гастроинтестиналниот тракт, што се покажало како извонредна мерка за заштита од труење и намалување на нивните несакани ефекти. Денес е ова едно од најзначајните општи начела во клиничката токсикологија. Исто така, Хипократ верувал дека болестите се појавуваат во животната средина поради одредени причини, а не како резултат на суеверието или проклетството на боговите. Неговите етички стандарди во медицинската практика се основа на Хипократовата заклетва за која се претпоставува дека тој не ја напишал.

Според историските записи, кралот Митридат VI од Понт (Mithridates VI of Pontus, 132-63 година пр.н.е.) во настојувањата да се заштити од труење, секојдневно, во организмот внесувал мало количество од определена смеса која содржела повеќе од 50 различни супстанции. Составот на смесата или антидот, не е целосно познат, а сознанијата биле добиени како резултати од испитувањата на акутната токсичност на голем број хемикалии со кои биле изложени затворениците. Во историјата на медицината и токсикологијата, поимот митридат е синоним за антидот, а митридатизам е постапка на внесување минимални количества токсични хемикалии во организмот со постепено зголемување на дозата како заштита од нивното несакано дејство.

Во Рим во 82 година пр.н.е. е донесен првиот закон против труење, „*Lex Cornelia de sicariis et veneficis*“, со кој се забранува подготвување, поседување, трговија и/или употреба на т.н. озлогласени, штетни отрови (*venenum malum*)¹³.

¹² Препарат(и) коишто предизвикуваат повраќање. Се применуваат за елиминација на токсичните хемикалии од желудникот, најчесто при труење со габи или други отровни плодови. Во ургентните ситуации, наместо еметици, се применува постапката на испирање, т.н. лаважа на желудникот со цел намалување на апсорпцијата на токсичните хемикалии во организмот.

¹³ Во законот се прави разлика меѓу *venenum malum* (штетни отрови кои предизвикуваат смрт) и *bonum venenum* (корисни отрови-лекови и противотрови), во превод од латински јазик.

Законот е усвоен поради епидемските размери на труење во тој период на сопружници, прељубници, политички противници, трговци, свештеници и др.

Во периодот околу 50-тите години од н.е., Диоскорид (Pedanius Dioscorides, 40-90 година од н.е.) во своето дело „*Materia Medica*“ за првпат ги класифицирал отровите од растително, животинско и минерално потекло и го истакнал значењето и важноста на еметиците во третманот на труење. Ова дело се смета за „златен стандард“ во науката и извор на знаења повеќе од 1500 години.

Интересот за превенцијата и третманот во случај на труење е присутен кај луѓето одсекогаш. Различни производи од минерално и биолошко потекло, како што се камењата безоар (безаар)¹⁴ и други т.н. „свети“ камења, забите од ајкули, и роговите од некои животни се употребувале најчесто како украси во домот, накит кој се носел за лична заштита на животот и здравјето на луѓето или во облик на прав кој се додавал во храната и пијалациите за откривање и неутрализација на дејството на отровите.

Каменот безоар е неразградлива цврста маса во облик на мали кружни и мазни камења од органско или неорганско потекло кои се формираат во ГИТ, најчесто во желудникот, жолчката или тенкото црево на некои животни, како што се антилопи, елени, волови, кози и лами. Се формираат со обвиткување и таложување на повеќе слоеви од калциум и магнезиум фосфат околу малите растителни целулозни влакна, делови од обвивката на плодовите, семињата или малите каменчиња. Се верувало дека овие камења се универзален противотров и лек против некои болести, како што се лепра, сипаници, колера и депресија. Употребата на камењата безоар како противотров е опишана во арапската медицинска литература уште во 8. век. Во периодот од 12. век до 16. век овие камења се споменуваат и употребуваат во медицината во Европа, како универзален противотров при труење со арсен и некои други хемикалии.

Исто така, во средниот век правта од рогот на еднорог бил многу популарен и универзален антидот при различни труења со хемикалии. Секако, ова е една од најчестите причини зошто ова митско животно во легендите секогаш е синоним за чистота. Испитувањата направени многу подоцна, ќе ја уништат магијата за постоењето на т.н. волшебни прашоци за заштита при труење. Многу ефикасен и прагматичен начин за заштита од несаканите дејства на токсичните хемикалии во тоа време е примената на т.н. дегустатори или лица тестери коишто морале да ја пробаат секоја сомнителна храна, вода или вино. Се разбира дека оваа професија која во денешни рамки е идентична со контрола на квалитетот не е поврзана со долг живот. Ова е период на труења со многу хемикалии, како што се оловото (во оловната бела боја, white lead)¹⁵ од садовите за готвење, ергот алкалоидите во житарките и лебот и др.

Периодот меѓу 15-16. век во Италија и Франција е добро познат по многубројните криминални труења поврзани со фамилиите на Борџии (Borgias) и Де Медичи (de Medici). Катерина де Медичи (Catherine de Medici, 1519-1589), сопруга на францускиот крал Хенри II (Henry II of France) подготвувала отрови

¹⁴ Називот, етимолошки потекнува од староперсискиот јазик и од зборовите *bak*, што значи прочистување и *zahr*, отров или *badzehr* (*pa(d)zhar*), во превод противотров или антидот.

¹⁵ Белото олово е комплексна сол, базен олово карбонат [$2\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb}(\text{OH})_2$; CAS 1319-46-6] кој се употребувал во минатото како основна супстанција, пигмент за добивање на белата боја во занаетчиството, сликарството и козметиката (*ip*. венецијанската церуза, препарат за белеење на кожата во 16. век). Олово(II) хромат (PbCrO_4) се употребува како жолт пигмент т.н. хром жолта, а олово(II) оксид и олово(IV) оксид (Pb_3O_4), како црвен пигмент т.н. црвено олово или минимум.

чија токсичност ја испитувала на болните и сиромашни лица, со евиденција на клиничките знаци и симптоми на труење.

Меѓутоа, периодот на ренесансата е поврзан и со развојот на природните науки и научната мисла. Парацелзиус¹⁶ (Paracelsus, псевдоним на Theophrastus Phillipus Aureolus Bombastus von Hohenheim, 1493-1541), лекар, филозоф и научник, се смета за основоположник на токсикологијата, науката за отровите која ги проучува несаканите ефекти на хемикалиите врз сите живи организми. Но, исто така, сметал дека ниски дози на отрови може да делуваат како лек. Парацелзиус успеал да ја разбере и дефинира улогата и значењето на поимите, како што се дозата и односот доза-одговор при изложеност на организмот со хемикалии, проценката од ризикот и потребата од разграничување на нивните терапевтски и токсични својства, безбедното ниво, граничната концентрација и др. Со неговите едноставни и практични испитувања тој ги потврдил своите размислувања во врска со несаканите ефекти на сите супстанции, преточени во изразот:

„Sola dosis facit venenum“

*„Ситије сујсџијанцији се оџрови, не џосџои сујсџијанција која не е оџров.
Само дозата џи џрави сујсџијанцијите да се оџров“*

Дали супстанцијата (хемикалијата) ќе има ефективно (терапевтско корисно), несакано (штетно) или токсично (смртоносно) дејство ќе зависи од дозата или количеството внесено во организмот, а во согласност со начелото на Парацелзиус, како што е прикажано во табела 1.

Табела 1. Sola dosis facit venenum*

Хемикалија	Ефективна доза	Токсична доза
Аспирин	300 - 1000 mg	>1000 - 30000 mg
Витамина А	500 IU/ден	50000 IU/ден
Кислород	20% во воздух	50 - 100% во воздух

*дозата ги прави супстанциите да се отров

Не постои безбедна хемикалија. Секоја хемикалија има своја специфична намена и безбеден начин на употреба, но секогаш постои можност и потенцијал за злоупотреба, прекумерна употреба (предозирање) или несоодветна употреба. Сите хемикалии имаат способност да предизвикаат корисни, несакани или токсични ефекти врз животот и здравјето на луѓето.

¹⁶ Тој самиот себе се нарекувал Парацелзиус (во превод од латински јазик, значи „поголем од Целзиус“ или „над Целзиус“), бидејќи верувал дека со својата работа и достигнувањата го надминал делото на Целзиус (Aulus Cornelius Celsus, 25 година пр.н.е-50 година од н.е.) познат исцелител, писател и енциклопедист во Римската империја од 1. век на нашата ера. Сите познати документи од област на медицината од тој период, Целзиус ги собрал и објавил во осум книги насловени како „De medicina“. Неговите медицински текстови, откриени покасно во библиотеката на Ватикан и повторно објавени во 1478 година, во периодот на ренесансата, се најважните древни извори на медицинското знаење кое Парацелзиус го проширил и осовременил во контекст на новото време.

Својот животен век Парацелзиус го посветил на проучување на хемикалиите, нивните несакани и специфични дејства, особено во медицинските цели. Тој успешно ја третираше инфективната болест-сифилис со солите на жива и ги вовел опиумот, сулфурот, солите на арсенот, оловото, железото и бакарот во терапијата како лекови. На тој начин го трасирал патот на фармацевтската хемија и лекувањето со неорганските препарати. Исто така, ги поставил основите на јатрохемијата или медицинската хемија, учење во медицината во 16. и 17. век според кое сите физиолошки процеси и болести во организмот се темелат на (био)хемиските реакции. Оттаму, основната задача на хемијата е подготовката на лековите. Живините соединенија во терапијата на сифилис успешно се применувале во медицината повеќе од 300 години. Во првата монографија за професионалните заболувања објавена по неговата смрт во 1567 година, Парацелзиус детално ги опишал сите ефекти на хроничното труење со жива како и разликата меѓу акутната и хроничната изложеност.

Во развојот на науката која ги испитува несаканите ефекти на голем број значајни хемикалии почесно место му припаѓа на шпанскиот хемичар и лекар, Орфила (Mathieu Joseph Bonaventure Orfila, 1787-1853), кој се смета за основоположник на модерната аналитичка токсикологија. Тој за првпат ги употребил хемиските методи во испитувањето на биолошкиот материјал добиен од аутопсија на кучињата кои најчесто ги употребувал како експериментални животни. Исто така, ги утврдил тестовите за докажување на некои труења и/или изложеност на организмот на дејството на токсичните хемикалии. На тој начин тој ги поставил основите на судската или форензичка токсикологија. Ја напишал првата книга за значењето на токсикологијата и хемикалиите со наслов „*Traite des Poisons*“¹⁷ објавена во 1813 година.

Покрај Орфила во периодот на 18. и 19. век ќе се појават и многу други научници чии испитувања на физичко-хемиските карактеристики на значајните хемикалии, подоцна ќе доведат до развој на првите судско-токсиколошки аналитички тестови.

На пример:

Арсен (III) триоксидот (As_2O_3) е токсична супстанција која во средниот век се применувала при криминални труења како „идеално“ средство за елиминација. Нејзиното присуство во организмот не можело да се докаже, а симптомите на труење биле многу слични на смртоносната болест, колера.

Германскиот хемичар Карл Вилхелм Шеле (Carl Wilhelm Scheele, 1742-1786) во 18. век успеал да го преведе арсен триоксидот во арсин гас во реакција со азотна киселина и цинк како катализатор.

Во 1836 година англискиот хемичар Џејмс Марш (James Marsh, 1794-1846) ја искористил и модифицирал постапка на Шеле за детекција на арсенот во биолошките примероци, популарно наречена „арсеново огледало“.

Во 1850 година белгискиот хемичар Жан Стас (Jean-Servais Stas, 1813-1891) и германскиот научник Фридрих Ото (Friedrich Julius Otto, 1809-1870) развиле сложен и ефикасен систем за екстракција на непознати, токсични хемикалии од биолошкиот материјал, којшто се темели врз нивните физичко-хемиски својства. Подоцна оваа методолошка постапка со голем успех била применета во испитувањата при труење со алкалоидите, како што се колхицин и стрихнин.

¹⁷ Оригиналниот назив на делото е: „*Traité des poisons tires des règnes minéral végétal et animal, ou, Toxicologie générale, considérée sous les rapports de la physiologie, de la pathologie et de la médecine légale*“ или „*Treatise on Mineral, Vegetable, and Animal Poisons, Considered as to Their Relations with Physiology, Pathology, and Medical Jurisprudence*“ во превод на J.A.Waller, Volumes I and II, 2nd edn, London, E Cox and Son, 1818.

Нивната методолошка постапка со дополнителни модификации се применува и денес.

Исто така, испитувањата на францускиот научник Клод Бернард (Claude Bernard, 1813–1878), еден од основачите на современата експериментална физиологијата и патологија, покажале дека со проучување на токсичните ефекти на хемикалиите врз биолошките системи може да се добијат многу корисни информации за нивните структурни и функционални карактеристики.

Германскиот лекар, фармаколог и научник Луис Левин (Louis Lewin, 1850–1929) е еден од основачите на современите истражувања на наркотични дроги и биотоксини во организмот. Тој го вовел системот за класификација на психоактивните лекови, хемикалии и растенија во согласност со нивното фармаколошко дејство. Неговата научно-истражувачка работа преточена е во многу стручни и научни трудови и книги¹⁸ од областа на токсикологијата. Врз основа на неговите откритија за причинско-последичната врска меѓу амалгамските пломби во забите како причинители за изложеност на луѓето со жива, познатиот германски професор Алфред Сток (Alfred Stock, 1876–1946) во 1926 година, јавно побарал да се забрани нејзината употреба. Неговите статии со предупредување за опасностите при изложеност со жива и предложените мерки на претпазливост во тој период предизвикале остра и интензивна дебата помеѓу научниците во Германија и широм светот, која продолжува и денес.

Со развојот на хемиската индустрија и технологијата во 20. век се појавија нови хемикалии, многу корисни и истовремено многу штетни за животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина. Во комерцијална употреба се наоѓаат нови синтетички хемикалии кои не постојат во природата, како што се дихлордивинилтрихлоретан (dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT), пластика, најлон, синтетички бои и смоли, адитиви во индустријата и во производство на храната, синтетички лекови и дроги, пестициди, полихлорирани бифенили (polychlorinated biphenyls, PCB) и др. Многу други хемикалии, како што се бензен, толуен, метандитион и други растворувачи и метали (*ипр.* арсен, хром, кадмиум и талиум) имаат широка примена во индустријата за производство на пестициди, гуми, пластични материјали и др. Меѓутоа, интензивниот развој на современиот свет и појавата на индустриската и технолошката револуција, истовремено предизвикаа силно изразени промени на природната рамнотежа во животната средина со закана за уништување на одредени селективни екосистеми.

Денес, многу повеќе отколку во минатото, свесни сме за присуството на безброј хемикалии околу нас, во животната и работната средина. Секојдневно сме изложени на токсичното дејство на сè поголем број различни синтетички и природни хемикалии, а во многу случаи и на неколку истовремено, кои го зголемуваат токсичниот ефект и ризикот од изложеност на луѓето и животните. Заштитата на здравјето и животот на луѓето и на животните, како и заштита на животната средина е многу значајно стручно-научно прашање и поле на работа кое е интердисциплинарно и во кое може да учествуваат експерти од многу

¹⁸ Книги: „Несакани ефекти на лековиите“ (1881 година), „Учебник по токсикологија за лекари, студенти и фармацевти“ (1885 година), „За Piper Methystricum, Кава Кава“ (1886 година), „За Areca catechu, Piper betle и цвакањето бейел листови“ (1889 година), „Опировни сирели-историски и експериментални студии“ (1894 година), „Опирови во светската историја“ (1920 година), „Фантасика“ („Халуцинозени“, 1924 година), „Аборис со опирови и други лекови“ (1925 година), „Опирови и ипруења“ (1929 година) и др.

области, како што се токсикологија, физиологија, патологија, фармакологија, генетика, биохемија, молекуларна биологија, имунологија, екологија, физика, информатичка технологија, статистика и др. На тој начин ќе се добијат нови сознанија кои ќе придонесат да се изврши соодветна проценка на ризикот и благовремена заштита на животот и здравјето на луѓето. Исто така, неопходни се превентивни и законски мерки со кои ќе се намали ризикот и опасноста од појава на несакани ефекти од дејството на хемикалиите во животната и во работната средина.

3. ИДЕНТИФИКАЦИЈА И КЛАСИФИКАЦИЈА НА ХЕМИКАЛИИТЕ

Историски гледано, хемикалиите во минатото биле идентификувани со тајни синоними или ознаки, многу често непознати за широката јавност или се формулирале во согласност со некои регионални конвенции за именување според хемиската формула, структура или потекло. Некои хемикалии и денес се идентификуваат преку различни генерички, историски, комерцијални и/или трговски називи.

Регистарот на CAS броеви (*Chemical Abstracts Service*, CAS) е единствениот нумерички идентификатор на хемиски и биолошки супстанции. CAS е оддел на Американското научно здружение од областа на хемијата (*American Chemical Society*, ACS) кој ѝ доделува нумеричка идентификација¹⁹ на секоја супстанција, објавена и опишана во научната и стручната литература од 1957 година до денес, како што се органски и неоргански соединенија, метали, легури, минерали, координативни соединенија, органометали, елементи, изотопи, нуклеарни (јадрени) честички, протеини и нуклеински киселини и неструктурни супстанции (супстанции со непознат или променлив состав, продукти на комплексни реакции или биолошки материјали), кои се познати како супстанции UVCB (*substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials*) во согласност со REACH регулативата²⁰.

CAS регистарските броеви се едноставни броеви со кои се пребаруваат базите на податоци. Овој систем нуди сигурна, заедничка и меѓународна поврзаност со која било специфична супстанција низ различни номенклатури и дисциплини кои се применуваат во науката, индустријата и регулаторните агенции. Во CAS регистарот до 2021 година се евидентирани повеќе од 183 милиони органски и неоргански супстанции од кои повеќе од 35 милиони супстанции во стабилна форма, како и 70 милиони протеини и ДНК секвенци со дополнителни информации за секоја супстанција. Секојдневно во регистарот се ажурираат неколку илјади нови супстанции. Меѓутоа, само за мал број на супстанции може да се најдат релевантни информации за здравствените ризици и токсиколошката безбедност, значајни за акутната и хроничната изложеност, за заштита на животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина.

Класификацијата на хемикалиите во токсикологијата генерално може да се изврши според неколку критериуми, како што се:

- хемиски, *на пример*: тешки метали, полициклични и халогенирани јаглеводороди, ароматични амини, органофосфорни пестициди;

¹⁹ Може да содржи до 10 цифри, поделени со цртички во три групи. *На пример*, CAS 58-08-2 е регистарски број за кофеин.

²⁰ Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) е регулатива, 2006/1907/EC со која се воспоставува единствен и интегриран систем за регистрација, проценка, авторизација и ограничување на хемикалиите во земјите членки на ЕУ. Централна база на REACH системот е Европската агенција за хемикалии (European Chemicals Agency, ECHA), која управува со базата на податоци и ги координира сите активности поврзани со хемикалиите. Производителите и увозниците на хемикалии се одговорни за давање релевантни научнотехнички информации, неопходни за спроведување на ефикасни мерки за управување со ризикот. Истовремено агенцијата води и јавна база на податоци во која сите заинтересирани страни може дополнително да се информираат во врска со безбедната употреба и ризикот од изложеност за соодветната хемикалија.

- физичка форма, *на пример*: прашок, гас/пара, течности растворливи во масти, големината на честичките (*пр.* наночестички);
- извор/потекло, *на пример*: растителни и животински токсини, опасен отпад од нафтната индустрија или нуспроизводи на согорување;
- употреба/изложеност, *на пример*: лекови, адитиви во храната, пестициди, растворувачи, природни токсини;
- хемиска реактивност/стабилност, *на пример*: нагризувачки, експлозивни, запаливи;
- целни органи или ткива, *на пример*: невротоксични хемикалии (го оштетуваат нервното ткиво), нефротоксични (бубрезите), хепатотоксични (црниот дроб);
- биохемиски ефекти (механизми на биохемиско дејство), *на пример*: врзување и инхибирање на активноста на ензимите холинестерази, ендокрини нарушувања, преведување на хемоглобинот во крвта во метхемоглобин (нитрити);
- токсични ефекти (механизми на токсично дејство) врз организмот, *на пример*: канцерогеност, мутагеност или инхибиција на имунолошкиот систем; и
- методот на екстракција во аналитички цели.

Во аналитички цели се применува класификацијата на хемикалиите според методот на екстракција. Оттаму, сите хемикалии може да се поделат во седум главни групи, и тоа:

- i. гасови, изолирани со дестилација или со загревање во херметички затворен сад, т.н. „*headspace*“ техника;
- ii. испарливи супстанции, изолирани со дестилација или со т.н. „*headspace*“ техника;
- iii. неиспарливи супстанции (*пр.* лекови, наркотични дроги и психотропни супстанции) изолирани со екстракција со органски растворувачи;
- iv. метали, изолирани од пепел добиен со спалување/жарење, со влажна оксидација на органскиот материјал или со ензимска хидролиза на ткивото;
- v. неиспарливи супстанции (*пр.* пестициди) изолирани со екстракција со органски растворувачи;
- vi. токсични ањони, изолирани со дијализа;
- vii. различни хемикалии за кои се применуваат имунотехники или специфични екстрактивни техники со примена на јоноизменувачки колони, формирање на деривати или јонски парови, смрзнување и сушење (лиофилизација) и континуирана екстракција со поларен растворувач.

Овие групи многу често во практиката може да се поделат во посебни подгрупи, поради економичност и брзина на испитувањата и секако поради континуираниот и брзиот развој на нови и/или модифицирани методи за екстракција, детекција, идентификација и квантификација на хемикалиите.

Меѓутоа, класификацијата на хемикалиите во практиката е многу посложена постапка, бидејќи тие може да се групираат истовремено во неколку категории. *На пример:*

- паратионот (CAS 56-38-2; синоним: етил паратион) е синтетички органофосфорен инсектицид (хемиска класификација);
- хемиска изложеност на паратионот може да настане во процесот на производство или примена на препаратот (извор/потекло, употреба);
- паратионот ја инхибира активноста на ензимот ацетилхолинестераза, предизвикувајќи нарушување на функцијата на нервниот систем (биохемиски ефекти); и
- се екстрахира со органски растворувачи (метод на екстракција).

Во однос на хемиските карактеристики, сите хемикалии може да се класифицираат во неколку категории, како што се:

- Супстанции со екстремно изразена киселост, алкалност, способност за дехидратација или оксидација. Тие се т.н. некинетички хемикалии со изразено нагривачко дејство врз ткивата. Предизвикуваат тешки оштетувања при изложеност на организмот. *На пример:*
 - концентрирана сулфурна киселина (CAS 7664-93-9) е силна неорганска киселина која предизвикува оксидација и дехидратација на ткивото;
 - натриум хидроксид (CAS 1310-73-2) е силна алкалија со нагривачко дејство; и
 - флуорот (CAS 7782-41-4) е халоген елемент, гас под стандардни услови со силно оксидациско дејство.
- Реактивни супстанции²¹ со хемиски врски или функционални групи и со способност да реагираат со клеточната мембрана, биомолекулите или ткивата кои ги оштетуваат, како што се:
 - Алилалкохол (CAS 107-18-6) во однос на леталната доза е 100 пати потоксичен од пропилалкохолот (CAS 71-23-8; синоним: n-пропанол) поради присуството на реактивната алкен-група (C=C). Се карактеризира со надразнувачко дејство на кожата, очите и респираторниот систем и предизвикува оштетување на бубрезите и црниот дроб.
 - Диетилетер [(C₂H₅)-O-(C₂H₅), CAS 60-29-7; синоним: етилетер] е релативно нетоксично соединение поради ниската реактивност која се должи на присуството на силната јаглерод-водородна врска (C-H) во етил групата и многу стабилната етерна врска (C-O-C).
- Тешки метали се карактеризираат со изразена токсичност поради нивната интеракција со некои ензими и способност за врзување со сулфхидрилните (sulfhydryl, -SH) функционални групи на протеините.
- Врзувачки соединенија, имаат силно изразена способност да се врзуваат со различни биомолекули во организмот и да предизвикуваат несакани ефекти со менување на нивната функција. *На пример:*
 - реверзибилно врзување, карактеристично за гасот јаглерод моноксид кој се врзува за хемоглобинот со што ја менува неговата основна

²¹ Реактивните супстанции кои се формираат во текот на метаболичките процеси во организмот им припаѓаат на групата електрофили, нуклеофили, слободни радикали или редокс-реактивни соединенија.

- функција, транспорт на кислородот од белите дробови до клетките на ткивата; и
- иреверзибилно врзување, карактеристично за карбениум јонот, H_3C^+ (метил катјон, електрофил) кој се врзува со нуклеофилот, како што е азотниот атом од гванинот (Gua; G), азотна нуклеобаза во составот на рибонуклеинската киселина (РНК) и деоксирибонуклеинска киселина (ДНК).
 - Хемикалии кои се растворливи во масти се потоксични, бидејќи ја поминуваат клеточната мембрана и други слични бариери во организмот. Може да се биоакумулираат и биоконцентрираат во организмот и во биолошкиот синџир на исхраната.
 - Некои хемикалии индуцираат алергиски одговор во организмот, како резултат на интеракцијата на молекулата од хемикалијата (наречена хаптен) со ендогените протеини. Притоа во организмот се формира хаптен-протеински комплекс (антиген) кој имунолошкиот систем го препознава како ксенобиотик, по што следува брз имунолошки одговор, формирање на антитела и појава на алергиска реакција со различен интензитет.

4. ТОКСИЧНОСТ, ДОЗА, ОДГОВОР

Токсичност е физичка карактеристика на хемикалиите и мерка за нивната биолошка ефикасност во предизвикувањето на несаканите ефекти врз сите живи организми, системи, органи, ткива и клетки. Податоците за токсичност на хемикалијата се добиваат со пропишаните аналитички постапки за испитувањата од лабораториските животни, култури на клетки/ткива, бактерии и други модели на организми, од епидемиолошките испитувања и од клиничките случаи на лекување на затруените лица. Токсичност на хемикалијата зависи од многу фактори, како што се:

- физичко-хемиските карактеристики (структура, поларност, реактивност);
- начинот на внес во организмот (перорално, дермално, со инхалација или со инјектирање);
- времетраење на изложеност и фреквенција на изложеност (единечна доза или повеќекратни дози во текот на определен временски период);
- агрегатната состојба (цврста, течна или гасна); и
- генетската предиспозиција на организмот.

Испитувањата на токсичноста на хемикалиите се врши со примена на едноставни и специфични тестови, како што се тестовите за испитување на:

- i. хемиски и физички својства на хемикалијата;
- ii. изложеност и движење на хемикалијата во животната средина:
 - мобилност и деградација во водата, почвата и воздухот, фотодеградација;
 - акумулација во растенијата и животните;
- iii. *ин vivo* тестови:
 - акутна, субхронична и хронична токсичност (*ипр.* LD₅₀, надразнување на кожа/слузокожа, тератогеност, репродуктивна токсичност);
 - специфични тестови (*ипр.* метаболизам, фармакодинамика, ефективност/активност, невротоксичност);
- iv. *ин виџиро* тестови:
 - мутагеност и хромозомски оштетувања;
- v. ефекти врз животинскиот свет (*ипр.* цицачи, птици, риби, безрбетници):
 - акутна токсичност, акумулација и репродукција во лабораториски услови;
 - други несакани ефекти.

Развиена е нова методологија која ни овозможува следење на токсичните ефекти на хемикалиите на клеточно ниво со примена на бактериски или хумани клеточни култури или експерименти *ин виџиро* на изолирани клетки, органи или ткива, надвор од организмот. Овие тестови се применуваат за да се добијат соодветни сознанија за тоа како различни токсични хемикалии може да влијаат на живите клетки, пред тие да се применат на експерименталните животни.

Исто така, познати се бројни тестови за испитување на мутагеноста, како што се *Ames* и *Drosophila* тестовите за да се утврди влијанието на токсичните хемикалии врз ДНК и генетскиот материјал во клетката, како и потенцијалниот тератоген ефект или интерференцијата и влијанието врз нормалниот развој на фетусот. Секако дека резултатите од определувањата на можните несакани и токсични ефекти врз клетките во определен степен се несигурни во споредба со

организмот во целост. Меѓутоа, треба да се има предвид и фактот дека хуманите студии извршени врз луѓето се етички неоправдани, а епидемиолошките студии со лабораториски животни се релативно скапи.

Основниот критериум кој ја определува токсичноста на хемикалијата во организмот е **дозата**²² или нивото на изложеност. Ако ефектот на хемикалијата зависи од дозата во тој случај и водата внесена во организмот во големо количество може да предизвика токсичен ефект. *Доза* е вкупното количество хемикалија или биолошки активна супстанција која на различни начини и преку различни системи (*ipr.* перорално, инхалација, дермално или со инјектирање, како што се интравенозно, интрамускулно, перкутано) се внесува во организмот. Вообичаено се нарекува **надворешна** или екстерна доза и се изразува како количество од хемикалијата на единица телесна маса ($\mu\text{g}/\text{kg}$, mg/kg , g/kg , mmol/kg , mol/kg). Единиците во кои се изразува концентрацијата ќе зависат од тоа дали токсичната хемикалија е застапена во цврста, течна или гасовита средина (медиум). Дозволена концентрација на олово во водата за пиење е $0,01 \text{ mg}/\text{L}$. Концентрацијата на хемикалиите во воздухот се изразува како количество од хемикалијата во еден кубен метар воздух (*ipr.* mg/m^3). Исто така, концентрацијата на хемикалијата може да се изрази и како број на единици на маса во однос на вкупниот број на единици на маса (*ipr.* ppm, ppb, ppt)²³.

Внесена перорално или со инхалирање во организмот, супстанцијата во основа се смета дека е надвор од организмот, сè додека не ја помине клеточната бариера на кожата или мукозната мембрана на гастроинтестиналниот тракт и/или респираторниот систем. Голем број супстанции со исклучок на локалните надразнувачки средства и оксиданти, својот токсичен ефект ќе го манифестираат откако ќе навлезат во системската или крвна циркулација. Апсорбируваниот дел од надворешната доза се нарекува **внатрешна** (интерна или апсорбирана) доза. Ефикасноста на хемикалијата во однос на начинот на изложеност опаѓа во низата: интравенозно (*iv*) > инхалација > интрамускулно (*im*) > перорално (*per os*) > дермално (локално).

Одговорот или ефектот најчесто се манифестира преку промената на биохемиските или физиолошките параметри на организмот, којшто е изложен на хемикалијата или на биолошки активната (токсична) супстанција, откако таа ќе го манифестира своето дејство на некои рецептори или ензими во организмот. Ефектот може да биде континуиран, како што се промена на крвниот притисок, забрзана работа на срцето, промена на концентрацијата или активноста на

²² Може да се изрази како концентрација или маса.

²³ Претставува начин на изразување на концентрацијата на супстанцијата во соодветен медиум. На пример: **Parts per million** (ppm, 10^{-6}) во превод од англиски јазик значи делови од милион или број на единици на маса од супстанција во 1 милион единици на вкупна маса; концентрација од 1 ppm претставува 1 mg супстанција во 1 L вода ($1\text{mg}/\text{L}$) или во 1 kg почва ($1\text{mg}/\text{kg}$) или во друг медиум. **Parts per billion** (ppb, 10^{-9}) значи делови од милијарда или број на единици на маса од супстанција во 1 милијарда единици на вкупна маса; концентрација од 1 ppb претставува 1 μg супстанција во 1 L вода ($1\mu\text{g}/\text{L}$) или во 1 kg почва ($1\mu\text{g}/\text{kg}$) или во друг медиум. **Parts per trillion** (ppt, 10^{-12}) значи делови од трилион (во македонски јазик е билион, број што изразува вредност од милион милиони; 10^3 милијарди) или број на единици на маса од супстанција во 1 трилион единици на вкупна маса; концентрација од 1 ppt претставува 1 ng супстанција во 1 L вода ($1\text{ng}/\text{L}$) или во 1 kg почва ($1\text{ng}/\text{kg}$) или во друг соодветен медиум. Изразувањето на концентрацијата на овој начин има или изразува повеќе од едно можно значење во зависност од јазикот и не е дел од Меѓународниот систем на единици (SI). Еден литар вода тежи приближно 10^6 mg , а конверзијата на вредностите, на пример, од ppb во mg/m^3 воздух (како волуменска фракција) зависи од молекулската маса на супстанцијата.

хормоните и ензимите, и дисконтинуиран, што значи смрт на организмот.

Односот меѓу дозата и одговорот на една хемикалија е основа на современата токсикологија. Односот доза-одговор го опишува интензитетот на одговорот на биолошкиот систем како функција од дозата на некоја хемикалија по одредено време на изложеност т.н латентен период²⁴. Односот доза-одговор се опишува со крива на доза-одговор. Кривата доза-одговор се карактеризира со: (i) праг на дозата (доза над која се забележува одговорот или карактеристичните симптоми, (ii) линеарен однос доза-одговор (во дози поголеми од прагот на дозата постои линеарна зависност помеѓу дозата и симптомите; симптомите кои се појавуваат ќе бидат посилено изразени со зголемување на дозата), и (iii) ефект на заситување или т.н. плато (ниво на дозата над кое одговорот не се менува со континуирано зголемување на дозата; сите хемикалии немаат ефект на плато).

Интензитетот на одговорот ќе зависи од физичките и хемиските својства на хемикалијата, начинот на изложеност на организмот, процесот на метаболизирање, концентрацијата на хемикалијата или нејзиниот метаболит на активните места (рецептори) и др.

Рецептори се специфични биохемиски системи на површината на клетката со кои хемикалијата реагира взаемно и предизвикува биолошки ефект/дејство. Рецепторите се активни места кои се состојат од протеини, како што се протеински комплекси, глукопротеин или липопротеин сместени на површината или во внатрешноста на клетката и низ клеточната мембрана, т.н. јонски канали. Јонските канали се присутни во секоја клеточна мембрана која ја опкружува клетката. Тие имаат важна улога во појавата на токсичниот ефект. Врзувањето на хемикалијата за рецепторот ќе зависи од многу фактори, како што се нејзините физичко-хемиски карактеристики, обликот на молекулата и видот на хемиската врска со која хемикалијата се врзува за рецепторот и др.

Биолошкиот одговор се јавува кога молекулата од хемикалијата т.н. лиганд (L) заемно реагира со функционалната група на самиот рецептор (R), која се нарекува биолошко место на врзување. Овој процес понатаму иницира појава на низа последователни биохемиски реакции кои ќе предизвикаат биохемиски и/или физиолошки промени во состојбата на клетката, ткивото или органот. Интеракцијата рецептор-лиганд и соодветниот одговор/ефект, шематски може да се претстават со релацијата (1):



$$K_f = \frac{[\mathbf{RL}]}{[\mathbf{R}] \cdot [\mathbf{L}]}$$

RL = концентрација на комплексот рецептор-лиганд;

K_f = константа на формирање на комплексот RL (конц. во M⁻¹).

- Висока вредност за K_f укажува дека постои висок афинитет на рецепторот кон лигандот;
- Ниска вредност за K_f укажува дека рецепторот има слаб афинитет кон лигандот.

²⁴ Изминато време помеѓу првото изложување на хемикалијата и појавата на симптомите, ефектот или одговорот на организмот што може да се забележат. Исто така, овој поим често се користи за карактеризација на канцерогените хемикалии каде што туморите може да се појават долго време по првото изложување, а понекогаш и долго време по престанок на изложувањето.

Взаемното дејство меѓу хемикалијата и рецепторот се должи на формирањето на соодветните хемиски врски, како што се ковалентна, јонска, дипол-дипол, јон-дипол врска, водородна, Ван дер Валсова и хидрофобна врска. Колку е повисока енергијата на врската, толку посилна и постабилна (хемиски и термално) ќе биде врската на формираниот комплекс.

Според авторот на теоријата за специфично врзување на рецепторите, Пол Ерлих (Paul Ehrlich, 1845-1915), помеѓу малите реактивни молекули и макромолекулите во клеточната структура наречени рецептори, постои специфична врска т.н. „клуч-брава“. Механизмот ќе функционира само ако настане идеално совпаѓање на двете структури кои градат комплекс, помеѓу молекулите на хемикалијата или клуч и соодветните рецептори или брава. Хемикалиите со определени структурни карактеристики кои предизвикуваат специфичен биолошки одговор во организмот се нарекуваат **агонисти**²⁵, во спротивно ако не го поттикнуваат или го спречуваат биолошкиот одговор се нарекуваат **антагонисти**²⁶.

Биорасположливост на секоја супстанција претставува само еден мал дел од внесената или надворешната доза која ќе навлезе во системската циркулација во непроменета форма во зависност од:

- различните фактори, како што се хемиската структура на супстанцијата, нејзината концентрација во храната, интеракцијата со протеините и липидите, активноста на ензимите и бактериската микрофлора, времето на транзит низ ГИТ; и
- системските фактори, како што се полот, возраста, генетските и физиолошките фактори и др.

Дозата во организмот може да биде ниска поради спората апсорпција и брзите биотрансформациони процеси на детоксикација кои ќе го забрзаат нејзиното елиминирање од организмот. Зголемување на дозата ќе предизвика зголемување на токсичниот ефект во организмот, бидејќи процесите на детоксикација не можат брзо да влијаат врз нејзината биотрансформација и елиминација. При ниски дози ефектот на хемикалијата вообичаено е многу мал и најчесто незабележителен, додека при повисоки дози многу хемикалии може да предизвикаат тешки оштетувања на организмот.

Секоја супстанција се карактеризира со ниска и безбедна доза и висока и токсична доза. Дозата под која нема да се појави ефект претставува **праг на дозата**. Се претпоставува дека прагот на дозата постои само за некои акутни ефекти, но не и за други, како што се канцерогените ефекти. Прагот на дозата е минималното количество од супстанцијата која внесена во организмот нема да предизвика несакани ефекти или промени. Ова е многу значаен концепт кој се применува во проценката на ризикот при изложеност на хемикалии. Познавањето на односот доза-одговор за секоја хемикалија овозможува да се процени дали нејзината употреба е безбедна, а во релацијата со прагот на дозата да се определи и безбедната доза на хемикалијата.

²⁵ Агонистите се егзогени супстанции кои селективно се врзуваат за рецепторите со што го стимулираат или активираат одговорот на клетката. Тие го имитираат дејството на ендогените биомолекули во организмот, како што се хормони и невротрансмитери кои се врзуваат на истите рецептори.

²⁶ Антагонисти се супстанции кои се врзуваат силно за рецепторите со што го спречуваат врзувањето на лигандот и на тој начин го деактивираат рецепторот.

Зошто е значајна ниската доза? Бидејќи, голем број природни ендокрини или хормонски активни супстанции и хемикалии кои предизвикуваат ендокрини нарушувања го манифестираат својот ефект во организмот во многу ниски дози, како резултат на нелинеарниот однос меѓу дозата и ефектот. Многу синтетички хемикалии, како што се пестициди, диоксини, полихлорирани бифенили, бисфенол А и некои природни ендогени супстанции присутни во храната, може да предизвикаат ендокрини нарушувања со ефект на ниски дози. Овие информации секако треба да се земат предвид за проценката на хемискиот ризик и безбедноста на храната.

Секоја хемикалија, вклучително и водата внесена во организмот во големо количество или преку погрешен систем, како што е респираторниот систем, може да предизвика несакан ефект. Оттука произлегува дека мали количества или ниски дози не може да предизвикаат несакани ефекти или оштетување. Колку ќе изнесува тоа мало количество што ќе предизвика несакан ефект во организмот ќе зависи од физичко-хемиските карактеристики и природата на хемикалијата. Оние хемикалии кои се потоксични ќе предизвикаат многу поголеми оштетувања во пониски дози.

Определување на средната **летална доза 50** (Lethal Dose 50, LD₅₀) е првиот чекор во проценката на токсичност на хемикалијата. LD₅₀ за определена хемикалија е статистички добиена единечна перорална доза, најчесто изразена во mg/kg телесна маса, која ќе предизвика смрт на 50% од изложената популација на експерименталните животни во релативно краток временски период. LD₅₀ е карактеристика на акутната токсичност. Секогаш кога се наведува LD₅₀, мора да се дефинира и за кој животински вид се однесува таа доза.

Определување на LD₅₀ е сложен процес проследен со многубројни недостатоци, како што се големиот број неопходни експериментални животни со мали индивидуални и групни разлики, недостатоци поврзани со екстраполација на добиените резултати од животните на човекот, бидејќи се следи само леталниот исход на единечната доза од токсичната хемикалија при внес во организмот и др. Колку е помала бројната вредност за LD₅₀, хемикалијата е потоксична (Табела 2).

Употребата на експерименталните животни во испитувањата на токсичните ефекти започнала во 1927 година, кога Џон Вилијам Треван (John William Trevan, 1887-1956) го вовел тестот за определување на средната летална доза 50 (LD₅₀) на хемикалиите којшто континуирано се применувал до 2002 година.

Во 1944 година, Џон Хенри Дреиз (John Henry Draize, 1900–1992), научник од Агенцијата за храна и лекови на САД (US Food and Drug Administration, FDA), го вовел методот за испитување на акутната токсичност, т.н. Дреиз тест (Draize test) за испитување на надрозувачкото дејство на хемикалиите врз очите и кожата на албино зајците и кучињата. Методот бил широко прифатен од регулаторните агенции за испитување на токсичните ефекти на хемикалиите, фармацевтските и козметичките производи.

Подоцна, Националниот институт за испитување на рак од САД го вовел тестот за идентификација на канцерогените хемикалии со дневно дозирање (преку постојан внес со храната, водата или воздухот) на стаорци и глвци во текот на двегодишните студии. Кон крајот на 80-тите години на минатиот век, Организацијата за економска соработка и развој (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) и Меѓународниот совет за хармонизација

(International Council for Harmonisation, ICH) ги воведоа водичите и упатствата за задолжителните и другите неопходни испитувања на токсичност на фармацевтските супстанции.

Со цел да се намали бројот на животните кои непотребно се третираат и жртвуваат, во изминатите децении се развиени нови алтернативни тестови за испитување на акутната орална токсичност врз експерименталните животни, како што се постапката со фиксна доза (*fixed-dose procedure, FDP*), акутна токсичност со метод на класи (*acute toxic class, ATC, method*) и постапката за зголемување и намалување на дозата (*up-and-down procedure, UDP*).

Табела 2. Акутна токсичност, LD₅₀, за некои хемикалии

Хемикалии	LD ₅₀ (mg/kg, орално, за стаорец)
Вода	80000
Шеќер	30000
Етанол (Етил алкохол)	10000
Натриум хлорид	4000
Железо (III) сулфат	1500
Малатион	1375
Морфин сулфат	900
Натриум фенобарбитал	150
Калиум цијанид	10
Пикротоксин	5
Стрихнин сулфат	2
Никотин	1
d-Тубокурарин	0,5
Тетродотоксин	0,1
2,3,7,8-TCDD (Диоксин)	0,001
Ботулин токсин	0,00001

За секоја потенцијално токсична хемикалија постои определена доза или прифатливо ниво на изложеност која веројатно нема да предизвика несакани ефекти. Вредноста на дозата односно прифатливото ниво на изложеност се определува експериментално или со набљудување. Најчесто се означуваат со кратенки, како што се:

- NOEL, (*No Observed Effect Level*), највисока доза или концентрација на супстанцијата која не предизвикува промени на морфологијата, функционалноста, растот, развојот или животниот век на одреден организам од испитуваната група, различни од оние на контролната група под дефинирани услови на изложеност. Многу често во токсикологијата ова ниво на изложеност се означува како доза без ефект.

- NOAEL, (*No Observed Adverse Effect Level*)²⁷, највисока доза или концентрација на супстанцијата која не предизвикува видливи несакани, токсични ефекти на одреден организам од испитуваната група, различни од оние на контролната група под дефинирани услови на изложеност. NOAEL е основа за утврдување на прифатливиот дневен внес (*Acceptable Daily Intakes*, ADI). ADI е фактор на безбедна употреба на храната која содржи контаминенти, како што се остатоци или резидуи од пестициди, ветеринарни лекови и адитиви.
- LOEL, (*Lowest Observable Effect Level*), најниска доза или концентрација на супстанцијата која предизвикува видливи ефекти на морфологијата, функционалноста, растот, развојот или животниот век на одреден организам од испитуваната група, различни од оние на контролната група под дефинирани услови на изложеност.
- LOAEL, (*Lowest Observed Adverse Effect Level*)²⁸, најниска доза или концентрација на супстанцијата која предизвикува видливи несакани (токсични) ефекти на морфологијата, функционалноста, растот, развојот или животниот век на одреден организам од испитуваната група, различни од оние на контролната група под дефинирани услови на изложеност.

Информациите за нивото на изложеност овозможуваат да се определи безбедното ниво на изложеност. Вредностите кои се добиваат од кривата однос доза-одговор се најниските количества на кои се појавува определен токсичен ефект. Определувањето на NOEL и/или NOAEL во практиката е многу сложена постапка која зависи, пред сè, од природата на токсичните хемикалии, како и од видот на токсичниот ефект кој е предмет на набљудување. Вредноста NOAEL го претставува прагот на дозата која се употребува за проценка на ризикот при изложеност на хемикалии. Вообичаено од односот доза-одговор може да се забележи дека некои организми се почувствителни, додека другите се поотпорни.

Зошто е ова така? Разликите во чувствителноста на токсичниот ефект имаат големо значење особено кога треба да се определи нивото на изложеност кое нема да предизвика токсични ефекти кај сите членови од популацијата. Овие разлики најчесто се резултат од различната токсикокинетика на хемикалиите, односно од начинот на кој хемикалиите се внесуваат и метаболизираат во организмот. Кај секоја популација, вклучително и кај хуманата, постојат некои групи или поединци кои се почувствителни на дејството на некои хемикалии како и други групи или поединци кои се резистентни и толерантни на нивното дејство. Реакцијата на организмот како резултат на дејството на хемикалијата ќе зависи од староста, полот, здравствената состојба на организмот, исхраната, истовремениот внес на неколку хемикалии, како и од начинот на живеење и/или етничкото потекло, на пример при внес на алкохолот. Многу често, поединци кои се почувствителни на дејството на некои хемикалии се нарекуваат „славејчиња“. Овие птици, познати како индикатори за присуство на опасни и/или токсични гасови во воздухот, за рударите во минатото биле синоним на животот и систем за сигнализација и непосредна опасност.

²⁷ Најголемо утврдено количество од испитуваната супстанција со кое нема да се забележат несакани ефекти по животот и здравјето на луѓето.

²⁸ Најмало утврдено количество од испитуваната супстанција која може да предизвика несакан или токсичен ефект по животот и здравјето на луѓето.

Причините за појавата на карактеристичните и/или различните реакции во организмот на луѓето при изложеност на исти хемикалии најчесто се поврзуваат со генетските фактори. Овие фактори влијаат врз начинот на кој се метаболизираат хемикалиите и врз начинот на кој ќе реагира организмот во случај на нивното присуство. *На пример:*

- i. Реакцијата на некои лекови, како што се фенобарбитал и метилфенидат во организмот на возрасните лица и децата може да биде различна. Фенобарбиталот кај возрасните делува седативно, а кај децата може да предизвика хиперактивност. Метилфенидатот има стимулативно дејство кај возрасните лица, а кај децата предизвикува спротивен ефект.
- ii. Концентрацијата на алкохолот во крвта е индикатор за состојбата на организмот. Вообичаено, таа зависи од ефикасноста на процесот на апсорпција на алкохолот од ГИТ. Присуството на храната може да го забави овој процес. Исто така, ефикасноста на процесот на биотрансформација и елиминација на алкохолот од организмот може да влијае на неговата концентрација. Оваа биотрансформација кај некои поединци е многу поефикасна отколку кај другите. Кај помладите лица и оние што се помалку изложени на дејството на алкохолот, како што се жените споредено со мажите, некои етнички групи и кај лицата со оштетување на црниот дроб и/или бубрезите, ефикасноста на процесот на елиминација на алкохолот од организмот ќе биде многу ниска.

Секој организам реагира на свој карактеристичен начин, малку поразличен од другиот организам поради појавата на промени или измени во ензимите, т.н. **полиморфизам**. Ензимите кои се вклучени во метаболизмот на ксенобиотиците се појавуваат во неколку изоформи кои може да коегзистираат во еден ист организам. Тие изоформи се одговорни за подоброто разбирање и толкување на варијациите коишто постојат помеѓу различните видови организми, поединци, различните полови, органи, различните развојни фаза на организмот и др. Полиморфизмот може да се појави поради мутации односно оштетување или промени во делот на ДНК кој го содржи генетскиот код на карактеристичниот ензим. Недостатокот или намалената активност на ензимите кои учествуваат во процесите на биотрансформација во организмот може да предизвикаат појава на несакани или спротивни реакции. *На пример:*

- i. Пред хируршката интервенција на пациентите вообичаено им се дава лек сукцинилхолин (CAS 306-40-1; синоним: суксаметониум хлорид), кој предизвикува мускулна релаксација во организмот како вовед во општата анестезија. Неговото дејство вообичаено трае неколку минути, меѓутоа кај некои пациенти ефектот може да биде продолжен поради недостатокот на есенцијалниот ензим бутирилхолинестераза (Butyrylcholinesterase, BCHE; EC 3.1.1.8) кој ја катализира реакцијата на разложување на активната супстанција или поради инхибицијата на ензимската активност.
- ii. Етанолот (CAS 64-17-5; синоним: етилалкохол) во организмот се метаболизира во црниот дроб во присуство на два специфични ензими. Едниот од нив, алкохол дехидрогеназата (ADH, EC 1.1.1.1), овозможува биотрансформација на етанолот во неговиот метаболит, ацеталдехид. Поради недостаток од овој ензим или намалување на неговата

активност, етанолот ќе остане подолго време во непроменета состојба во организмот. Оваа состојба е честа појава помеѓу населението во Јапонија и помеѓу Индијанците во Северна Америка. Вториот ензим, алдехид дехидрогеназата (NAD^+ , EC 1.2.1.3) учествува во биотрансформацијата на ацеталдехидот во оцетна киселина. Непријатното чувство и црвенило на лицето се чести симптоми кои се појавуваат поради недостатокот од овој ензим и акумулацијата на ацеталдехидот во организмот.

Голем број индустриски хемикалии и пестициди многу често може да ги инхибираат ензимите кои го катализираат нивниот метаболизам и со тоа да влијаат на нивното депонирање во масното ткиво или коските и на промената, односно зголемувањето или намалувањето на токсичниот ефект во организмот. Изложеноста на луѓето со некои биолошки активни амини (биогени амини) и други супстанции присутни во храната од животинско и растително потекло може да предизвикаат несакани ефекти во организмот поради модификација или инхибиција на активноста на некои ензими во организмот.

Биогените амини се голема група органски соединенија, бази, со мала молекулска маса, како што се путресцин, кадаверин, тирамин, триптамин, хистамин, фенилетиламин, спермин, спермидин, серотонин, катехоламини (*ᵁр.* епинефрин, норепинефрин, допамин) и др. Тие се интермедиерни или конечни производи на клеточниот метаболизам кои се формираат од аминокиселините во присуство на некои ензими. Биогените амини имаат важна физиолошка функција во организмот.

На пример: Путресциот и кадаверинот се соединенија присутни во месото и производите од рибите, како резултат на бактериското дејство врз одредени аминокиселини. Хистаминот, тираминот и допаминот, присутни во храната од животинско и растително потекло (*ᵁр.* месо, риби, домати, ананас, банана, авокадо) се значајни фактори за одржување на физиолошката хомеостаза во организмот. Некои амини, т.н. вазоактивни амини (*ᵁр.* допамин, норепинефрин) имаат директно или индиректно дејство врз васкуларниот систем, ги стегат крвните садови и го зголемуваат крвниот притисок во организмот.

Нивоата на егзогените амини и другите вазоактивни амини во организмот ги контролираат големи фамилии ензими, т.н. моноамин оксидази (monoamine oxidases, MAO; EC 1.4.3.4), поради што амините имаат слабо изразен ефект врз крвниот притисок. Меѓутоа, несаканите ефекти во организмот се манифестираат кога активноста на MAO е инхибирана.

Познати се многу примери, но особено карактеристичен е т.н. „синдром на сирење“ кој се манифестира најчесто кај пациентите кои употребуваат лекови во клиничкиот третман на психичко растројство или депресија. Овие лекови, антидепресиви, најчесто се MAO инхибитори. Некои видови сирење (*ᵁр.* зрени сирења, чедар, пармезан, швајцарско сирење, камембер, стилтон, горгонзола) и други производи, како што се напивките со квасец, пивото, црвените вина, чаденото месо и рибите, ферментираната и киселата храна содржат високи концентрации на тирамин²⁹. Во организмот оваа супстанција се метаболизира

²⁹ Тирамин (4-хидроксифенетиламин) е природен моноамински невротрансмитер присутен во трагови во организмот на луѓето, животните и некои растенија. Моноамините се ендогени супстанции со слична хемиска структура на биогените амини, како што се катехоламините (*ᵁр.* допамин, норепинефрин, епинефрин), серотонинот и хистаминот. Тираминот се синтетизира во

под дејство на МАО ензимите чија активност може да биде инхибирана поради употребата на МАО инхибиторите. Високата концентрација на тирамин во организмот ќе предизвика силни мигренозни болки и зголемен крвен притисок кој во многу случаи може да биде причината за мозочен излив.

Постојат значајни разлики во дозите кои може да предизвикаат несакани ефекти, нарушување или смрт на организмот. Сите хемикалии се различни и само дозата не може да биде мерка за токсичност на определена хемикалија. Алкохолот е слабо токсичен во однос на ботулин токсинот, диоксините или цијанидите, меѓутоа бројот на луѓето кои починале од труење со алкохол или имаат тешки оштетувања на црниот дроб е многу поголем³⁰. Покрај дозата, времетраењето и фреквенцијата на изложеност на хемикалиите е вториот и значаен фактор кое може битно да влијае врз нивниот токсичен ефект. Бидејќи алкохолот е лесно достапен и многу луѓе често го консумираат, постои голема веројатност дека ќе предизвика посилено изразени несакани и токсични ефекти отколку хемикалиите кои се потоксични, како што се цијанидите или диоксините со кои луѓето многу ретко може да дојдат во директен контакт. Оттаму, изложеноста е критичниот фактор за појава на токсични ефекти на определена хемикалија. Изложеност на организмот на хемикалии може да биде еднократна или повеќекратна, односно продолжена изложеност.

Изложеност на организмот со високи концентрации на некоја хемикалија во текот на 24 часа ќе предизвика појава на **акутна токсичност**. Ефектот ќе се појави брзо, неочекувано и со силно изразени симптоми, непосредно по изложеност како резултат на брзата апсорпција на високите концентрации на хемикалијата во организмот. *На пример:* изложеност на високи концентрации од калијум цијанид (KCN) ќе предизвика смрт на организмот во текот на неколку минути. Несаканите ефекти во најголем број случаи се реверзибилни. Акутната токсичност се изразува со средната летална доза (LD₅₀) или со леталната концентрација 50 (Lethal Concentration 50, LC₅₀). LC₅₀ е летална концентрација на хемикалијата во воздухот или во водата со која се изложени експерименталните животни, вообичаено за време од 4 часа. Животните потоа се надгледуваат 14 дена. Концентрацијата на хемикалијата која ќе предизвика смрт на 50% од изложената популација на експерименталните животни се означува со LC₅₀, и се изразува во mg/L (ppm).

Субакутната токсичност се манифестира со продолжена изложеност во текот на 1 месец. Ефектите се идентични како и во случајот на акутната изложеност, но со послабо изразени симптоми. **Субхроничната** токсичност се манифестира со продолжена изложеност во текот на 1-3 месеци, многу често кај лицата професионално изложени на некои хемикалии, како што се пестицидите.

Хроничната токсичност е резултат од продолжена или зачестена изложеност на ниски концентрации на хемикалии (кои не се доволни да предизвикаат акутна токсичност), најчесто преку храната, водата и/или воздухот во текот на подолг временски период и тоа од 3 месеци до неколку години.

организмот од аминокиселината тирозин под дејство на ензимот тирозин декарбоксилаза (EC 4.1.1.25). Тирозинот ја поттикнува мозочната активност и влијае на правилната работа на штитната жлезда и хипофизата. Оваа аминокиселина најмногу е застапена во млечните производи, авокадо, банани, сусам, бадеми, некои мешунки и др.

³⁰ Според извештајот на Светската здравствена организација (СЗО) во 2016 година во светот се регистрирани околу 3 милиони смртни случаи поради прекумерна консумација на алкохол, многу повеќе отколку туберкулоза, ХИВ/СИДА и шеќерна болест (дијабетес) сè вкупно. *Global status report on alcohol and health 2018*, WHO.

Симптомите на изложеност не мора веднаш да се појават, но тоа ќе се случи откако ќе се постигне определена концентрација на хемикалијата во организмот, т.н. **хемиска кумулација**. Ефектите се иреверзибилни, како резултат од малите и постојани оштетувања на одредени клетки или ткива кои водат кон сè поголеми оштетувања во организмот, како што е изложеност на тешки метали (*ипр.* арсен, кадмиум, олово, жива). Исто така, хроничната токсичност може да се појави и како резултат од биоакумуирање на токсичните хемикалии во организмот како и нивното вградување во метаболичките процеси на некои витални системи кои понатаму ќе предизвикаат функционални промени во организмот, т.н. **функционална кумулација**. Таков механизам на дејство имаат некои хемикалии растворливи во мастите, како што се хлорираниите јаглеродороди, бензенот, тринитротолуенот, органофосфорните пестициди и др.

Начините на кои настанува изложеност на хемикалии може значајно да се разликуваат. Долготрајната изложеност на ниски концентрации на некои хемикалии не мора со сигурност да се манифестира со појава на одредени несакани ефекти. Меѓутоа, зачестената изложеност на ниски концентрации на некои хемикалии, како што се тешки метали, азбест, DDT, PCB и други во текот на многу години на работното место или преку постојан внес со храната, водата и воздухот може да предизвика појава на хронична токсичност. Некои супстанции, како што се цијанидите никогаш не предизвикуваат појава на хронична токсичност. Силициум диоксидот (SiO₂) не се карактеризира со акутна токсичност. Многу други супстанции, како што се алкохолот, органските растворувачи и тешките метали истовремено имаат и акутна и хронична токсичност. Симптомите на акутната и хроничната токсичност на една супстанција може да бидат многу различни. Алкохолот при акутно труење ќе предизвика појава на видливи симптоми, како што се менување на однесувањето и расположението, гадење, повраќање и главоболки, додека хроничната токсичност како резултат на долготрајниот перорален внес во организмот ќе се манифестира со неповратно оштетување на црниот дроб. Акутната изложеност на организмот со бензен ќе предизвика депресија на централниот нервен систем (ЦНС) додека хроничната изложеност ќе се манифестира со појава на леукемија. Различните ефекти на алкохолот и бензенот јасно покажуваат дека акутната и хроничната изложеност на различни начини можат да влијаат на појавата на несаканите или токсични ефекти врз животот и здравјето на луѓето.

Токсичните хемикалии особено оние што не се биоразградуваат или елиминираат лесно од организмот, може да се акумулираат во различни ткива и органи, како што се масното ткиво, коските, мускулите, мозокот, црниот дроб и бубрези на живите организми кои му припаѓаат на истиот синџир на исхраната, во процесот познат како **биоакмулација**. *На пример:*

- i. DDT, PCB, диоксините и тетраетил оловото се акумулираат во масното ткиво;
- ii. Кадмиумот се врзува со протеините од црниот дроб и бубрезите;
- iii. Флуоридите, оловото, радиумот, стронциумот и тетрациклините се акумулираат во коските;
- iv. Јодот се акумулира во тироидната жлезда; и
- v. Трихлоретиленот и метилживата се акумулираат во мозокот.

Концентрацијата на сите хемикалии кои имаат изразена тенденција за биоакмулација се зголемува со растот и стареењето на организмот на сите хиерархиски нивоа од синџирот на исхраната. Овој процес е познат како

биомагнификација. Поради тоа, нивната концентрација ќе биде највисока во организмот на грабливците или предаторите кои се наоѓаат на самиот врв од синџирот на исхраната.

Биоакумулацијата и биомагнификацијата се долготрајни процеси на акумулирање и зголемување на концентрациите на токсичните хемикалии во ткивата на живите организми во биолошкиот синџир на исхраната. Овие процеси се причина за појавата на масовни труења на населението преку храната во некои области во светот во минатиот век. Биомагнификацијата се однесува на сите неполарни хидрофобни супстанции (X), како што се органохлорните пестициди кои се биоакумулираат во масното ткиво од организмот и се изразува со **биомагнификациски фактор (BioMagnification Factor, BMF)**, претставен со релацијата (2).

$$\text{BMF} = X \text{ (mg kg}^{-1}\text{) во организмот} / X \text{ (mg kg}^{-1}\text{) во храна} \quad (2)$$

Појавата на биоконцентрирање е посебен случај на биоакумулацијата која се однесува првенствено на супстанциите растворливи во вода. Имено, растворените супстанции од водата селективно поминуваат преку шкргите на рибите или преку кожата во системската циркулација и се концентрираат во масното ткиво на водените организми, кое служи како резервоар, односно депо на хидрофобните супстанции. Изложеност преку дигестивниот систем, односно преку храната во овој случај не е вклучена. Вкупното количество на апсорбираната супстанција во организмот ќе биде разлика меѓу нејзиниот внес и нејзината елиминација од организмот преку респираторната размена, метаболичката биотрансформација, фекалната елиминација или разредувањето на супстанцијата, познато како псевдоелиминација³¹.

Супстанциите кои може да се биоконцентрираат се липофилни и поради тоа имаат изразена тенденција да преминат од водата во масното ткиво на рибите и понатаму во синџирот на исхраната. Наједноставниот т.н. хидрофобен модел на биоконцентрирање го следи овој феномен врз основа на физичките својства на токсичните супстанции, без притоа да се земат предвид физиолошките параметри, како што се протокот на крвта и/или нивниот метаболизам во организмот. Тенденцијата на супстанциите да поминат од водата во синџирот на исхраната или степенот на биоконцентрација на супстанциите се изразува преку нивниот биоконцентрациски фактор, кој е многу значајно својство за определување и објаснување на нивните несакани и токсични ефекти во животната средина.

Постојат неколку начини со кои експериментално може да се определат и проценат процесите на биоакумулација и биоконцентрација и тоа преку биоконцентрацискиот фактор, коефициентот на распределба n-октанол/вода (K_{ow}), биоакумулацискиот фактор и др.

Биоконцентрацискиот фактор (BioConcentration Factor, BCF) го изразува односот на концентрацијата (C) на супстанцијата (X) во масното ткиво или друго ткиво на рибата, и концентрацијата на супстанцијата во водата или нејзината

³¹ Концентрацијата на супстанцијата, изразена во mg/kg телесна маса, се намалува како резултат на зголемување на волуменот на ткивото и растот на организмот, а не поради нејзината елиминација од организмот.

непосредна околина од која супстанцијата се акумулира, претставен со релацијата (3).

$$BCF = C_x (\text{mg kg}^{-1}) \text{ во масти} / C_x (\text{mg L}^{-1}) \text{ во вода} \quad (\text{единици, L/kg}) \quad (3)$$

Коефициентот на распределба n-октанол/вода (K_{ow}) е во корелација со потенцијалот на супстанцијата која се биоакумулира во организмот. BCF може да се предвиди од $\log K_{ow}$ преку компјутерски програми кои се темелат на квантитативниот однос структура-активност, од моделите на линеарна регресија или емпириски студии, претставен со релацијата (4).

$$BCF = K_{ow} \times (\text{масени \% на масти}) \quad (4)$$

Супстанцијата не е биоакумулативна ако BCF вредноста е помала од 1000, биоакумулативна ако BCF вредноста е 1000-5000 и многу или изразено биоакумулативна ако BCF вредноста е поголема од 5000. Според REACH регулативата, супстанција со BCF вредност поголема од 2000 е биоакумулативна, а со BCF вредност поголема од 5000 е многу или изразено биоакумулативна.

Сите хемикалии кои може да се биоконцентрираат се многу отпорни на процесите на деградација и разложување во живите организми. Исто така, овие хемикалии се отпорни на влијанието на многубројните микроорганизми и на физичките и хемиските фактори во надворешната средината. Тоа значи дека тие може да опстанат долго време во животната средина, поради тоа се нарекуваат долготрајни (постојани) токсични супстанции.

Појавата на токсичниот ефект на хемикалиите не зависи само од нивната концентрација (доза) и времетраењето на изложеност, туку и од индивидуалните карактеристики и начинот на кој нашиот организам ќе одговори на дејството на токсичните хемикалии во процесот познат како **токсикокинетика**. Поимот се однесува на проучување на процесите на **Апсорпција**, **Дистрибуција**, **Метаболизам** и **Екскреција (Елиминација)**, (АДМЕ)³² на токсичните хемикалии и нивните метаболити.

Екскреција или излучување е суштинскиот процес во сите форми на животот со кој метаболите (азотни) соединенија се елиминираат од организмот. Кај луѓето, екскрецијата се спроведува преку бубрезите, белите дробови и кожата. Урината е главниот медиум на екскреција. **Елиминација** е процес на отстранување на неразградените соединенија и отпадни производи од организмот преку дебелото црево и ректумот. И двата процеса учествуваат во отстранување на хемикалиите во непроменета форма или како модифицирани метаболити надвор од организмот преку урината, жолчката, изметот, дишењето, плунката и др. Бидејќи екскрецијата е дел од елиминацијата во понатамошниот текст ќе го користиме поимот елиминација, како единствен процес на отстранување на несаканите супстанции од организмот.

Комбинираните интеракции помеѓу овие процеси ја определуваат дозата која ќе предизвика оштетување на ткивата, органите или системите во

³² Испитувањата на АДМЕ ја дефинираат токсикокинетиката на хемикалијата во организмот. Ако токсичноста (Т, Tox) на хемикалијата е дел од испитувањата, тогаш кратенката може да биде АДМЕТ (или АДМЕ- Tox). Ако ослободувањето (Liberation, L; Л) на хемикалијата е предмет на испитување, тогаш кратенката може да биде Л/АДМЕ (L/ADME) или Л/АДМЕ/Т (L/ADME/T).

организмот. Интензитетот на токсичниот ефект во организмот ќе зависи од староста, полот, животниот стил и прехранбените навики на човекот, состојбата и функцијата на органите и системите и др. Токсичноста на хемикалијата ја карактеризираат неколку параметри, како што се средната летална доза (LD_{50}) и терапевтскиот индекс (TI).

Терапевтскиот индекс е параметар за релативната безбедност на хемикалијата (или лекот). TI е однос на токсичната доза, TD_{50} (дозата која предизвикува токсичност кај 50% од изложената популација на експериментални животни) и ефективната доза, ED_{50} (дозата која предизвикува одговор/ефект кај 50% од изложената популација на експериментални животни). Поголема бројна вредност на терапевтскиот индекс укажува на поповолен безбедносен профил на хемикалијата.

Предвидувањата на карактеристиките на хемикалиите (Л/АДМЕ/Т) се вршат со примена на моќните аналитички методи, како што се: (i) QSAR (*Quantitative structure-activity relationship*) или (ii) QSPR (*Quantitative structure-property relationship*). На пример:

- i. QSAR (квантитативен однос структура-активност); Аналитички метод за предвидување на биолошката активност, физичко-хемиските својства и токсиколошкиот одговор/ефект на новите хемикалии, вклучувајќи ги и лековите. Се применува како рационална алатка за дизајнирање на хемикалиите кои се употребуваат во медицината, домаќинствата, индустриските и лабораториските процеси. Различните својства или однесувањето на хемикалиите се испитуваат во области на:
 - a/ квантитативен однос структура-својства (QSPR);
 - б/ квантитативен однос структура-реактивност (QSRR);
 - в/ квантитативен однос структура-токсичност (QSTR);
 - г/ квантитативен однос структура-биорасположивост (QSBP);
 - д/ квантитативен однос структура-електрохемија (QSER);
 - ѓ/ квантитативен однос структура-хроматографија (QSCR) и др.
- ii. QSPR (квантитативен однос структура-својства); Студии насочени кон моделирање и предвидување на физичко-хемиските и биолошките својства на хемикалиите во однос на нивната молекулска структура. Се користи за проценка на својствата на хемикалиите, како што се растворливост, густина, температура на вриење, коефициент на распределба n-октанол/вода, притисок на пара и др.

Токсикодинамиката го проучува влијанието на хемикалиите врз организмот. Исто така, ги следи интеракциите на хемикалиите со нивните биолошки цели (*вр.* протеините или нуклеинските киселини), функционалните и структурните промени во клетките како резултат од несаканите (токсични) ефекти. Овој процес е поделен на три реакциски фази, и тоа:

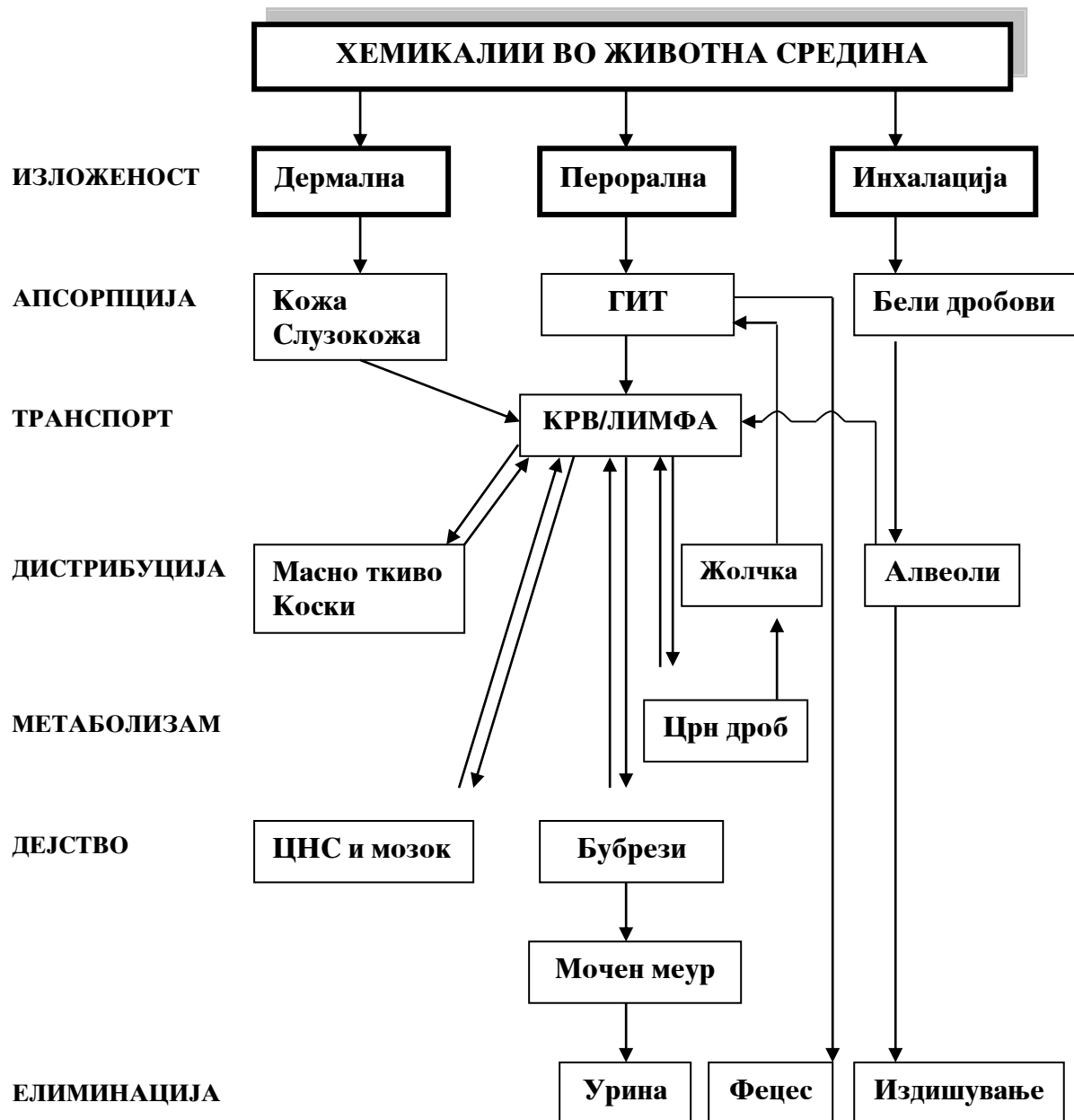
- i. **примарна реакциска фаза** во која хемикалијата реагира со рецепторот или со целиот орган;
- ii. **биохемиски ефект** или биохемиски одговор во кој најчесто се вклучени инхибицијата на ензимите, нарушувањето на функцијата и структурата на клеточната мембрана, биосинтезата на протеините, метаболизмот

- на липидите и јаглехидратите, инхибицијата на респираторниот процес и искористувањето на кислородот; и
- iii. **физиолошки манифестации** или однесување како резултат на ефектите кои ги предизвикуваат хемикалиите, како што се промени на виталните функции на организмот (*ᵱр.* температура, пулс, крвен притисок, промена на респирацијата), дејство врз ЦНС (*ᵱр.* халуцинации, конвулзии, атаксија, парализа, кома), ефекти врз имунолошкиот систем, тератогеност, мутагеност, канцерогеност и др.

Токсикокинетиката и токсикодинамиката се применуваат во проценката на ризикот врз животната средина и утврдувањето на потенцијалните ефекти од изложеност на хемикалиите.

5. ИЗЛОЖЕНОСТ И НАЧИНИ НА ВНЕС НА ХЕМИКАЛИИТЕ ВО ОРГАНИЗМОТ

Токсичните хемикалии имаат силно влијание врз животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина. Луѓето во животната средина може да бидат изложени на дејството на некои хемикалии, најчесто перорално со консумирање на контаминираната храна или вода, со инхалација (вдишување) преку респираторниот систем или дермално преку кожата (слика 1).



Слика 1. Изложеност на хемикалии и процеси на АДМЕ во организмот

Во зависност од нивната концентрација и физичко-хемиските карактеристики, хемикалиите може да предизвикаат појава на несакани ефекти

или оштетувања во организмот, но само откако ќе се апсорбираат преку гастроинтестиналниот тракт, белите дробови или преку кожата и слузокожата.

Ако хемикалијата се карактеризира со добра растворливост во водата, како што е активната супстанција во состав на лекот кој се внесува во организмот преку ГИТ, таа лесно ќе дојде во контакт со мукозната мембрана од интестиналниот епител на тенкото црево. Ако хемикалијата е липосолубилна, таа ќе се раствори во мембраната на клетките. Покрај тоа, хемикалиите може да навлезат во клетките (ткивата) и преку процесот на дифузија, со едноставен транспорт низ порите на клетката или со специфичен транспорт и посредство на макромолекуларен носач. Оние хемикалии кои се изградени од големи протеински молекули или не се растворливи во мастите нема да се апсорбираат во организмот или нивната апсорпција ќе биде минимална. Сите апсорбирани хемикалии или ксенобиотици од периферната, капиларната или системската, крвна циркулација ќе поминат во црниот дроб.

Испарливите хемикалии во различни форми, како што се гас, пареа, прашок, чад или магла, многу лесно навлегуваат во организмот преку белите дробови. Нивната релативно голема површина, 50-100 m², овозможува непречена апсорпција на хемикалиите и влез во системската циркулација. Оттаму, брзината на дишење и протокот на крвта низ белите дробови се многу важни фактори кои влијаат на манифестацијата на несаканото дејство на токсичните хемикалии. Ако дишењето е побрзо, соодветно поголемо количество хемикалии преку воздухот ќе навлезат во организмот. Затоа птиците, кои дишат многу побрзо, во минатото се користеле како систем за сигнализација на присуството на опасни и/или токсични гасови во рударските окна.

Голем број надрозувачки гасови кои се производ од индустриските процеси и согорувањето на горивата во моторните возила, како што се азотните и сулфурните оксиди и озонот ги оштетуваат белите дробови. Во зависност од времетраењето и интензитетот на изложеност овие гасови може да предизвикаат акутен бронхит и други видови хронични респираторни заболувања.

Апсорпцијата на хемикалиите преку кожата, дермално е бавен и во многу случаи неефикасен процес, бидејќи здравата кожа претставува граница меѓу крвната циркулација и надворешниот свет. Клеточната бариера на кожата е непропустлива за сите хемикалии, а циркулацијата во целост е многу послаба. Меѓутоа, некои хемикалии растворливи во масти многу лесно се апсорбираат преку кожата во организмот. Исто така, голем број лесно испарливи хемикалии, како што се органските растворувачи, многу лесно може да се внесат во организмот истовремено и преку кожата и преку респираторниот систем. Во тој случај, токсичните ефекти ќе се појават во зависност од дозата или од внесеното количество во организмот. Многу хемикалии предизвикуваат само надрозување на кожата, но некои од нив имаат и нагризувачко дејство, како што се киселините (*ἱр.* сулфурна киселина) или алкалиите (*ἱр.* натриум хидроксид) присутни во средствата за чистење. Некои хемикалии може да предизвикаат хемиска чувствителност на кожата преку непосреден, продолжен или повторен допир со кожата, што се манифестира со појава на воспаление, алергиски реакции или други несакани ефекти. Исто така, и некои други природни хемикалии од инсектите и растенијата, како што се пчелите, стршените или отровниот бршлен може да предизвикаат надрозување на кожата. Хемикалиите кои не се апсорбираат и немаат надрозувачко или нагризувачко дејство нема да предизвикаат несакани ефекти во организмот.

Начинот на кој хемикалиите ќе навлезат во организмот зависи, пред сè од нивната агрегатна состојба, физичко-хемиските карактеристики, како и од условите на изложеност. Во основа, сите хемикалии кои се апсорбираат во организмот преку респираторниот систем или преку кожата имаат посилено изразено токсично дејство, отколку хемикалиите кои се внесуваат во цврста состојба преку ГИТ. Хемикалиите кои имаат реактивни, надразнувачки, нагрзувачки и/или денатурирачки својства може да предизвикаат сериозни, а во некои случаи и трајни оштетувања на организмот првенствено на кожата, очите, хранопроводникот и желудникот.

Човековиот организам, животната средина и храната се примери за многу сложени смеси на различни супстанции. Некои од нив, како што се железото (Fe), селенот (Se), бакарот (Cu), цинкот (Zn) и други во ниски концентрации се есенцијални супстанции, неопходни за нормалното функционирање на организмот, меѓутоа во високи концентрации³³ тие се токсични. Во текот на еволутивниот развој, луѓето секогаш биле изложени на дејството на безброј потенцијално токсични хемикалии, како што се природните токсини од растително и животинско потекло, арсенот (As), оловото (Pb) и живата (Hg), поради што организмот развил извонреден одбранбен механизам за заштита.

Црниот дроб има најзначајна улога во биотрансформацијата или метаболизмот на хемикалиите кои се апсорбираат во организмот од надворешната средина преку храната, водата и воздухот. Сите карактеристични и специфични биохемиски реакции и метаболички процеси во црниот дроб се катализираат со ензими чија концентрација и активност ја регулира ендокриниот (хормонски) систем во организмот. Хемикалиите, особено липофилните се биотрансформираат во помалку липофилни супстанции и/или метаболити добро растворливи во вода кои понатаму преку крвта и системската циркулација се транспортираат до целните органи или се елиминираат од организмот преку урината, жолчката, изметот (фецес)³⁴ и др. Поради тоа, црниот дроб и бубрезите имаат значајна улога во регулирањето на нивната биорасположливост во организмот и брзината на елиминацијата на ксенобиотиците.

Процесот на биотрансформација или метаболизирање со кој токсичните хемикалиите се преведуваат во неактивни и/или помалку токсични супстанции (метаболити) и се елиминираат од организмот се нарекува **детоксикација**. На овој начин организмот може да се заштити во случај на продолжена изложеност на некои хемикалии. Црниот дроб е основното место во организмот каде што се метаболизираат ендогените хемикалии, супстанции и ксенобиотици. Исто така, црниот дроб учествува во одржувањето на имунолошката состојба, снабдувањето на другите органи со извори на енергија и во многу други процеси во организмот, како што се синтезата на протеини, уреа и уринска киселина, во активацијата на

³³ Некои микроелементи се од суштинско значење за нормалните функции на организмот, бидејќи учествуваат во многу биолошки важни процеси, како што се ензимските реакции (Zn, Co, Ni, Mn, Fe, Cr, Al), глуколизата (Mn, Zn), синтезата на нуклеотидите (Mg, Fe), еритропоезата (Fe, Cu), трансформацијата на органските киселини (Fe, Zn, Ni, Mn) и др. Нивниот недостаток или високата концентрација во организмот може да биде причина за појава на несакани ефекти и сериозни здравствени проблеми. Елементите присутни во трагови кои не се сметаат за суштински, како што се As, B, Br, Cd, F, Li, Si, Sr, V и други може да предизвикаат труење во организмот во зависност од нивната концентрација (ppm) и карактеризацијата на биомолекулата која го содржи елементот.

³⁴ Во превод од латински јазик, *faecēs*, значи остаток, талог.

некои витамини (*нр.* D, E), хематопоезата³⁵, (де)аминација на аминокиселините, фагоцитозата, катаболизмот и др. Поради тоа физиолошката состојба на црниот дроб има големо значење за функцијата на организмот. Биотрансформацијата на хемикалиите во црниот дроб се одвива во присуство на биолошки катализатори (ензимски комплекси) во две меѓусебно поврзани фази и тоа: прва или почетна фаза (I Фаза), т.н активација и втора фаза (II Фаза), т.н. биокоњугација или врзување.

- **I Фаза (активација).** Под влијание на активните ензими (оксидоредуктази и хидролази) во молекулата на ксенобиотикот се воведуваат хемиски активни групи, како што се хидроксилна (-OH), карбоксилна (-COOH), amino (-NH₂), тиолна или сулфхидрилна (-SH) група, со што се менува неговата хемиска структура, а настанатите метаболити кои се карактеризираат со поголема активност од оригиналното матично соединение лесно може да се разложат во втората фаза. Во првата фаза, реакциите се катализираат со:
 - ензимскиот комплекс цитохром P450 монооксигеназа, (Cytochromes P450, CYP за цицачи, EC 1.14);
 - ензимскиот систем на моноаминоксигеназа кој содржи флавин (Flavin-containing Monooxygenase, FMO);
 - пероксидази; и
 - хумани аминоксигенази.

CYP ензимскиот комплекс е најефикасната одбрана на организмот од дејството на токсичните хемикалии. Хуманата популација има повеќе од 50 CYP изоензими, кои им припаѓаат на 18 фамилии и 42 субфамилии. Општата реакција на биотрансформација со CYP изоензими во првата фаза е претставена со релацијата (5).



*NADPH - цитохром P450 редуктаза (EC 1.6.2.4)

Исто така, во текот на првата фаза од биотрансформацијата на ксенобиотиците може да се формираат реактивни меѓупроизводи со посилно изразена токсичност од матичното соединение. Оттаму, метаболизмот на ксенобиотиците може да се разгледува како процес на детоксикација или процес на метаболичка активација.

- **II Фаза (биокоњугација).** Активните поларни или неполарни метаболити од првата фаза под влијание на ензимите трансферази (микрозомните, митохондријалните и цитоплазматските ензими) од црниот дроб се врзуваат (коњугираат) со аминокиселините глицин, глутамин и серин или со некои други киселини, како што се глукуронска, оцетна или сулфурна киселина, при што се формираат водорастворливи супстанции или кисели метаболити кои полесно и побрзо се елиминираат од организмот преку бубрезите со урината, или преку жолчката и изметот.

³⁵ Хематопоеза (*hemato*=крв, *poiesis*=создавање) е процес на формирање на крвните клетки, како што се еритроцитите, леукоцитите, тромбоцитите, лимфоцитите и др. Сите компоненти на крвта потекнуваат од хематопоезските матични клетки кои се наоѓаат во коскената срцевина.

Егзогените хемикалии кои се внесуваат во организмот и имаат функција на супстрати, може да предизвикаат индукција или инхибиција на ензимите кои учествуваат во метаболизмот на ксенобиотиците во Фаза I и II. Внесени во смеса, овие хемикалии може да предизвикаат токсични ефекти различни од очекуваните во случај кога се внесуваат поединечно во организмот.

Ендогените хемикалии, исто така, може да влијаат на ензимите кои учествуваат во метаболизмот на ксенобиотиците. Нивниот токсичен ефект ќе зависи од развојната фаза на организмот, здравствената состојба, нутритивниот статус, стрес факторите, влијанието на околината и др.

Биотрансформациските процеси се одвиваат со неколку хемиски реакции и механизми, како што се:

1. Хемиски реакции. Главните хемиски реакции на првата фаза се оксидација, редукација и хидролиза.

- **Оксидација** е метаболичка реакција, која се одвива на неколку начини под влијание на ензимите кои се наоѓаат во микрозомите на црниот дроб, во белите дробови и бубрезите. Најчести можни начини на оксидација се: алифатска оксидација, ароматска хидроксилација, N-деалкилација, o-деалкилација, S-деметилација, оксидативна деаминација, формирање сулфоксиди (сулфоксидација), десулфатација, N-оксидацијата и N-хидроксилација. *На пример:*

- хидроксилација на алифатичен или ароматичен C атом, (толуен → p- и o-хидрокси толуени);
- оксидација на хетероатом (S или N), (анилин → фенилхидроксиламин);
- десулфатација, (паратрион → параоксон).

- **Редукација** е хемиска реакција која е поретко застапена од оксидацијата. Со редукација некои хемикалии се преведуваат во други облици.

На пример:

- алдехиди → во примарни алкохоли;
- кетони → во секундарни алкохоли;
- нитросоединенија → во хидроксиламин и амини;
- азосоединенија → во хидразин и амини;
- петвалентни соединенија на арсен → во тривалентни соединенија.

- **Хидролиза** е начин на биотрансформација со кој се метаболизираат естрите и амидите. Се одвива со учество на ензими хидролази (ЕС 3.1.1 или ЕС 3.5.1), кои се наоѓаат во црниот дроб, бубрезите и крвта. *На пример:*

- ацетилхолинот³⁶, под влијание на ензимот ацетилхолинестераза (AcetylCholinEsterase, AChE) се хидролизира на холин и оцетна киселина (ацетат);
- прокаинот → во p-аминобензоева киселина и диетиламиноетанол;
- аспирилот → во салицилна киселина;

³⁶ Органска хемикалија, невротрансмитер во мозокот на луѓето и на многу животни преку која нервните клетки комуницираат меѓусебно, и со другите клетки. Системите во организмот кои користат или се под влијание на ацетилхолин се нарекуваат холинергични системи. Супстанциите кои интерферираат со активноста на ацетилхолинот се нарекуваат антихолинергички. Тие може да предизвикаат појава на многу несакани ефекти, парализа, конвулзии, кома и смрт во зависност од нивната концентрација.

- винил ацетат → во ацетат и ацеталдехид.

2. Механизми, како што се коњугација или врзување, ацетирање, метилирање, ензимско разградување, фиксирање, фагоцитоза и др.

- **Коњугација** или врзување на ксенобиотици со ендогени и екзогени супстанции присутни во организмот, како што се глукуронска киселина, бензоева киселина или со аминокиселините (*нр.* глутамин, глицин, цистеин и серин) придонесува во формирање на помалку токсични супстанции кои во врзана форма се исфрлаат од организмот преку урината, жолчката и изметот. Исто така, цијанидите (CN^-) во реакција со тиосулфати ($S_2O_3^{2-}$) се преведуваат во помалку токсични продукти, тиоцијанати (SCN^-).

- **Коњугација** на ароматични карбонски киселини со некои аминокиселини, најчесто глицин во присуство на ензими ацилази и кофактор ацетил-СоА. На почетокот на реакцијата карбоксилната група од киселината ќе реагира со ацетил-СоА, а потоа со соодветната аминокиселина.

На пример:

- салицилна киселина се коњугира со глицин, а потоа се биотрансформира во салицилурна киселина; и
- изоникотинска киселина се коњугира со глицин, а потоа се биотрансформира во изоникотинурна киселина.

- **Коњугација** на феноли, еноли, алкохоли, алифатични и ароматични карбонски киселини, карбамати, тиоли, амини, хидроксиламини, сулфонамиди и други хемикалии со глукуронска киселина во присуство на UDP-глукуронилтрансфераза (Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase, UGT, EC 2.4.1.17) и коензим UDP-GA (UDP-glucuronic acid) се изведува во црниот дроб, бубрезите, цревата, белите дробови и кожата.

- **Коњугација** на ароматични, хетероциклични, алициклични и алифатични епоксиди, незаситени карбонилни соединенија, изотиоцијанати, ароматични халогениди, нитросоединенија и други со глутатион S-трансферази (Glutathione S-Transferases, GST, EC 2.5.1.18).

- **Ацетирање** на ароматични амини, сулфонамиди, хидразини и хидразиди, прокаинамид и изонијазид со ацетил група ($-CH_2CHO$) во присуство на ензимот ацетилтрансфераза (EC 2.3.1) или N-ацетилтрансфераза и кофактор ацетил-СоА (ацетил-Коензим А, СоА) се изведува во црниот дроб и мукозните клетки на ГИТ.

- **Метилирање** на феноли, тиоли и амини во присуство на ензими O-, N-, или S-метилтрансфераза и коензим S-аденозилметионин (S-Adenosyl Methionine, SAM). *На пример:*

- жива со микроорганизми од животната средина се метилира и биотрансформира во метилжива;
- морфин со метилирање се биотрансформира во кодеин.

- **Сулфокоњугација** на ксенобиотици со фенолна и алкохолна група или со амините. *На пример:*

- фенол во присуство на сулфоттрансферази се трансформира во сулфобензен;
- толуен се трансформира во бензилалкохол, кој понатаму во присуство на сулфоттрансферази се трансформира во сулфобензен.

- **Ензимско разградување** на многу ксенобиотици во црниот дроб се одвива во присуство на микрозомните ензими кои ја катализираат реакцијата на оксидација. *На пример:*
 - ензимот алкохолдехидрогеназа е неопходен за разградување на етил алкохолот во организмот.
- **Фиксирање** или врзување на хемикалиите со специфични протеини и нивно постепено елиминирање од организмот. *На пример:* металите.
- **Фагоцитоза** - Купферовите клетки (вид на бели крвни клетки) во црниот дроб имаат способност да ги апсорбираат³⁷ и разградуваат бактериите, остатоците од изумрените клетки, некои ксенобиотици и др.

Со некоја од реакциите или механизмите на биотрансформација може да настане инактивација или активација на хемикалијата во организмот.

Инактивација е биотрансформација со која хемикалијата (супстанција) во организмот се биотрансформира во неактивен метаболит. Овој процес е многу важен и најчест вид на биотрансформација на лековите.

Активација претставува вид на биотрансформација при која хемикалијата (супстанција) инактивна *ин виџро*, во организмот може да се биотрансформира во активен метаболит (i, ii). Инактивните фармаколошки супстанции кои се метаболизираат во организмот и се преведуваат во активни облици се наречени пролекови (iii, iv, v). *На пример:*

- хексаметилентетрамин → во активен метаболит, формалдехид;
- хлоралхидрат → во активен метаболит, трихлоретанол;
- пронтозил → во активен метаболит, сулфаниламид;
- талампицилин → во активен метаболит, ампицилин; и
- карфецилин → во активен метаболит, карбеницилин.

Во некои случаи, одредени хемикалии во организмот со процесот на метаболичка активација или т.н. „**летална синтеза**“ се биотрансформираат во реактивни меѓупроизводи и метаболити чија токсичност ќе биде многу посилено изразена отколку на матичната хемикалија. На тој начин се формираат електрофилни продукти или електрофили³⁸ кои ги менуваат ендогените заштитни механизми и реагираат со структурните клеточни макромолекули, како што се протеините, липидите и нуклеинските киселини, предизвикувајќи појави на цитотоксичност, некроза³⁹ на клетките, мутации, малигни промени, имунотоксични ефекти и др. *На пример:*

- активната супстанција ацетаминофен (CAS 103-90-2; синоним: парацетамол) под влијание на ензимскиот комплекс цитохром P450 монооксигеназата се метаболизира во високо реактивен и потоксичен

³⁷ Макромолекулите се внесуваат во внатрешноста со помош на везикули низ мембраната на клетката.

³⁸ Електрофилите се молекули кои содржат атоми на кои им недостасува еден електрон. Може да реагираат со нуклеофилите кои имаат еден електрон повеќе. Електрофилите се формираат во реакциите на биотрансформација на голем број супстанции во кои најчесто доаѓа до оксидација во присуство на CYP ензимите. Некои супстанции, како што се полицикличните јаглеродороди (бензо[α]пирен и бензо[α]антрацен) и ароматичните амини (4-аминобифенил, нафтиламин и бензидин) подлежат на метаболичка трансформација во канцерогени електрофили.

³⁹ Некроза (*necros*=мртов) е патолошки процес кој се карактеризира со прерана смрт на клетките во ткивото или органот.

- метаболит, *N*-ацетилбензокинон имин (*N*-acetyl-*p*-benzoquinoneimine, NAPQI)⁴⁰;
- ii. метанолот (CAS 67-56-1; синоним: метилалкохол) се метаболизира во црниот дроб преку формалдехид до мравјата киселина, како метаболит со силно изразено токсично дејство врз очниот нерв;
- iii. етиленгликолот (CAS 107-21-1; синоними: етилен алкохол, гликол алкохол) се метаболизира во потоксичен метаболит, оксална киселина;
- iv. ароматичните јаглевородороди се метаболизираат во потоксични метаболити, епоксиди и феноли;
- v. амигдалин се метаболизира во потоксичен метаболит, HCN;
- vi. паратионот се метаболизира во потоксичен метаболит, параоксон.

Биотрансформацијата на хемикалиите или на фармаколошките активни супстанции (лекови) во организмот може да настане како резултат од промената на нивната активност. Многу често активната супстанција се биотрансформира во метаболит, чија активност од квалитативен и квантитативен аспект се разликува од активноста на оригиналната супстанција. Карактеристичен пример за овој тип биотрансформација е метаболизмот на кодеинот во морфин или на фенацетинот во парацетамол.

Врз процесот на биотрансформацијата на хемикалиите може да влијаат неколку фактори кои што се поврзани со организмот и/или со хемикалијата.

На пример:

- **Факторите кои што се поврзани со организмот** се резултат на присуството или отсуството на соодветните ензими кои се неопходни во процесот на метаболизирање, како што се:
 - индивидуалните разлики меѓу организмите - мутациите на гените може да предизвикаат вродени аномалии на метаболизмот;
 - физиолошките фактори - возраст, пол, старост;
 - патолошките состојби - потхранетост на организмот, заболување на црниот дроб; и
 - видот на организмот - брзината и ефикасноста на метаболизирање на ксенобиотиците се поголеми кај глодарите отколку кај луѓето.
- **Факторите кои што се поврзани со хемикалии**, како што се индукција и инхибиција на микрозомските ензими.
 - **индукција на микрозомски ензими**
 Голем број липофилни супстанции т.н. ензимски индуктори, може да ја стимулираат и забрзаат биосинтезата на микрозомските ензими и концентрацијата на СУР ензимите со што се зголемува и активноста на црниот дроб. На тој начин тие може да го забрзаат метаболизмот на присутните хемикалии. Индукторите имаат заедничко својство, тие се супстрати⁴¹ на еден или на повеќе микрозомски ензими, меѓутоа секој супстрат не е истовремено и индуктор.

⁴⁰ Токсичниот метаболит NAPQI под влијание на ендогениот глутатион во организмот се преведува во коњугати на цистеин и меркаптурна киселина кои се елиминираат преку урината. Во случај на предозирање со парацетамол се зголемува нивото на NAPQI кој се врзува за клеточните макромолекули во хепатоцитите, предизвикувајќи некроза на црниот дроб.

⁴¹ Органска молекула во улога на реактант се нарекува супстрат.

На пример, микрозомските ензими учествуваат во метаболизирањето на инсектицидот пиретрин, меѓутоа тој не е нивен индуктор. Исто така, липофилните супстанции во основа не се метаболизираат, но дејствуваат како ензимски индуктори. Голем број хемикалии, како што се некои пестициди (упр. DDT, линдан), индустриските хемикалии (упр. бензен), халогенираните јаглеводороди, полицикличните ароматични јаглеводороди (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH), лековите (упр. барбитал), етилалкохолот и никотинот се докажани индуктори на микрозомските ензими во црниот дроб на човекот.

– **инхибиција на микрозомски ензими**

Настанува кога две или повеќе хемикалии или супстрати се натпреваруваат за местото на врзување во микрозомскиот ензимски систем. Хемикалијата која има поголем афинитет за тој ензимски систем и е присутна во црниот дроб во поголема концентрација може да ја истисне другата хемикалија од местото на врзување со ензимот и на тој начин да ја инхибира нејзината биотрансформација. Поради тоа, полувремето на елиминацијата на хемикалијата од организмот ќе се продолжи, а нејзиното дејство ќе се засили. Такви инхибитори се некои пестициди, органски растворувачи (упр. тетрахлорметан) и други.

Инхибицијата на ензимите може да биде компетитивна или конкурентна и некомпетитивна или неконкурентна инхибиција.

а. Компетитивна инхибиција

Доколку и двете хемикалии (ксенобиотици) се супстрати на еден ист СУР изоензим, тие ќе се натпреваруваат за неговиот активен центар или биолошкото место на врзување. Оваа состојба ќе доведе до успорување на метаболизмот и на двете хемикалии, а инхибицијата ќе зависи од константата на врзување на хемикалиите за активниот центар на ензимот.

Во реакција при која хемикалијата е иреверзибилен компетитивен инхибитор на СУР изоензимот, тогаш таа со врзување за активниот центар ќе го блокира ензимот и ќе го исклучи од понатамошните метаболичките процеси.

б. Некомпетитивна инхибиција

Инхибицијата на ензимот ја предизвикува формиранот производ кој има поголем афинитет кон неговиот активен центар на врзување отколку супстратот. На тој начин ензимот се блокира и се исклучува од понатамошните метаболички процеси.

Во процесот на метаболизирање на хемикалиите во организмот се создаваат метаболити и метаболички продукти кои се хемиски реактивни и познати како **слободни радикали**. Слободните радикали и реактивните видови на кислородот (Reactive Oxygen Species, ROS) се реактивни молекули, атоми или јони кои имаат еден неспарен електрон во надворешната орбитала. Тие најчесто настануваат со различни физиолошки модификации или патолошки состојби во клетките, со примање или оддавање на еден електрон или со разградување на ковалентната врска. Исто така, процесот на формирањето на слободните радикали кој се одвива континуирано во клетките може да биде резултат на хемиската изложеност, јонизирачкото зрачење, озонот, чадот од цигарите или од

биотрансформацијата на канцерогените хемикалии, како што се бензо[α]пиренот, диетилстилбестролот, нафтиламинот, нитросоединенијата, нитрозамините и др.

Реактивните видови на кислородот кои се формираат со редукција на молекуларниот кислород (O_2), како што се супероксидниот анјон ($^{*}O_2^{-}$), хидропероксил радикалот (HO_2^{*}) и особено реактивните водород пероксид (H_2O_2) и хидроксил радикалот ($^{*}OH$) се нормални нуспроизводи на кислородниот (аеробен) метаболизам. Тие може да реагираат со релевантните биомолекули, како што се ДНК, РНК, липидите, протеините и јаглехидратите и да предизвикаат оштетување на јадрото во клетката или на клеточната мембрана со директно или индиректно дејство преку нивните реакциски производи. Оксидативното оштетување е резултат на т.н. оксидативни хемиски лезии. Слободните радикали ги напаѓаат значајните макромолекули што доведува до оштетување на клетките и нарушување на хомеостазата во организмот.

Токсичноста предизвикана со метаболичките процеси најчесто се јавува кога главната функционална група на хемикалијата се менува со посредство на оксидативните и редуктивните реакции и реакциите на конјугација, при што се создаваат реактивни, вообичаено електрофилни соединенија, како што се α,β -незаситени карбонилни соединенија, хинони и хинонимини, епоксиди, алкилсулфати, халиди, бензилни и алкилкарбониум јони.

Електрофилната група од овие соединенија има својство да реагира со нуклеофилите во организмот. Нуклеофилните групи се присутни кај протеините, малите пептиди и нуклеинските киселини, како што се сулфхидрилната група од цистеинот и глутатионот, сулфурот од метионинот, примарната или секундарната amino група од лизинот, аргининот или хистидинот, аминокрупата на пуринските (азотни) бази од РНК и ДНК, кислородот од пурините и пиримидините на РНК и ДНК, и др. Реакциите помеѓу овие групи може да резултираат со појава на системска или органска токсичност и канцерогенеза или со едноставна елиминација на овие соединенија и нивните метаболити од организмот во форма на глутатионски конјугати, односно деривати на каптурна и меркаптурна киселина.

Хемикалиите и метаболитите кои реагираат со аминокиселините или со протеините може да предизвикаат директна токсичност со механизмот кој вклучува реакција со специфичните протеини (ензими) или преку промената на нивната функција или активност, што се манифестира со некроза и/или смрт на клетката. Овој вид на токсичност се забележува кај многу лица и е поврзана со дозата. Алтернативните механизми на токсичност може да ја вклучат и имунолошката компонента, при што протеин-метаболитниот конјугат поттикнува соодветен имунолошки одговор. Оттаму, оваа токсичност е позната како идиосинкратска и се јавува само кај еден дел од популацијата.

Идиосинкратските реакции се резултат на генетски определената несоодветна реактивност на хемикалиите, како што се изразената чувствителност на ниски дози или изразената нечувствителност на високи дози. *На пример:* изложеност на сукцинилхолин и метхемоглобин индуцирачки хемикалии. Идиосинкратските реакции може да се појават во кој било орган или систем во организмот, како што се кожата, црниот дроб, хематопоетскиот и имунолошкиот систем.

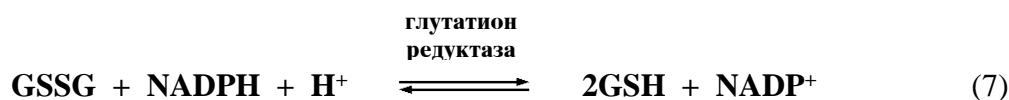
Алергиските реакции се резултат од реакцијата на нашиот имунолошки систем на присуството на некои антигени (или имуногени) во организмот.

Во клетките и во организмот постојат неколку заштитни механизми кои овозможуваат отстранување на реактивните хемикалии, како што се реактивните видови на кислородот и другите слободни радикали, со учество и помош на антиоксидансите, како што се витамините Е и С, каротеноидите (β -каротен), лутеинот, ликопенот, минералот селен, тиолите и многу други слични супстанции кои може да бидат присутни во храната. На тој начин се намалува и можноста за оштетување на клетките при ниски дози на реактивните хемикалии.

Еден од најзначајните тиоли е **глутатион**, трипептид, кој постои во редуцирана форма (Glutathione, GSH) и оксидирана форма глутатион дисулфид (glutathione disulfide, GSSG). Тој е многу важен антиоксиданс присутен во растенијата, животните, габите, микробните организми, некои бактерии и др. Го спречува оштетувањето на структурните клеточни соединенија од дејството на токсичните метаболити, слободните радикали, пероксидите и тешките метали. Нормалниот, физиолошки сооднос на редуцираната и оксидираната форма е 500:1. Овој сооднос е важен биоиндикатор за физиолошката состојба на клетката. Повисокиот сооднос означува помал оксидативен стрес во организмот и обратно, понискиот сооднос може да биде индикација за појава на невродегенеративните состојби, како што се Паркинсонова и Алцхајмерова болест. Редуцираниот глутатион учествува во неутрализирање на водород пероксидот кој е неизбежен и штетен нуспроизвод на кислородниот метаболизам, како што е прикажано со реакцијата (6).



Еднаш оксидиран, глутатион може повторно да се редуцира во присуство на ензимот глутатион редуктаза и кофакторот NADPH како донор на електрони, како што е прикажано со реакцијата (7).



Покрај тиолите во црниот дроб се наоѓаат и специфични ензими кои ги разградуваат реактивните хемикалии. Поради тоа, организмот може да ги отстрани сите непожелни хемикалии кои нормално се формираат во метаболичките процеси, меѓутоа не може да се справи со повисоки дози од хемикалиите кои ќе предизвикаат појава на токсичен ефект. Присуството на хемикалии во вишок овозможува поголем број од нивните молекули директно да поминат во системската циркулација каде што ќе реагираат со протеините од крвта или преку процесот на дифузија ќе навлезат во клетките на другите ткива и органи каде ќе се депонираат. Во тој случај, несаканите ефекти ќе се појават откако тие ќе станат дел од нивната структура (*џр.* оловото се депонира во коските). Голем број липосолубилни хемикалии, тешко се метаболизираат и поради тоа не се елиминираат лесно од организмот. Се депонираат во масното

ткиво каде што благодарение на афинитетот кон специфичните липофилни рецептори може да останат подолго време. Од масното ткиво, хемикалиите или нивните токсични метаболити полека се ослободуваат и навлегуваат во системската циркулација, предизвикувајќи долготрајни несакани ефекти во организмот.

Дистрибуцијата на хемикалиите во организмот е брз, динамичен процес кој зависи од многу фактори, како што се начинот и брзината на апсорпција, метаболизам и елиминација на хемикалиите, нивните физичко-хемиски својства, карактеристиките и состојбата на организмот и др. Исто така, овој процес има големо значење во потенцирањето на нивното штетно дејство. Во случај на труење со активната супстанција паракват (пестицид од групата на хербициди) и поради специфичноста на неговата хемиска структура, оваа супстанција ќе се акумулира во белите дробови каде што ќе предизвика тешки оштетувања и многу веројатно смрт на организмот. Некои токсични хемикалии кои се депонираат во коските или во масното ткиво немаат штетен ефект, но со ослободување од нивното депо, директно во системската циркулација може да предизвикаат несакани ефекти.

Елиминацијата на хемикалиите и нивните метаболити од организмот се спроведува преку црниот дроб, бубрезите и белите дробови, а во некои случаи и преку кожата, млекото⁴², потта, плунката, косата⁴³ и изметот. Липофилните хемикалии кои се биотрансформираат во црниот дроб во помалку токсични и поларни метаболити се елиминираат преку жолчката и жолчните киселини. Некои хемикалии ќе се преведат во метаболити или конјугати кои се растворливи во водата. Нивната елиминација се врши преку бубрезите со механизмите на гломеруларна филтрација, тубуларна реапсорпција, тубуларна секреција или нивна комбинација. Колку подобро хемикалиите се растворливи во водата толку поефикасно тие ќе се елиминираат од организмот. Лесно испарливите хемикалии и органски растворувачи се елиминираат преку белите дробови и кожата. Елиминацијата преку кожата, плунковите жлезди и цревата нема квантитативно влијание врз севкупниот процес на елиминација на хемикалиите. Процесот на елиминација на хемикалиите од организмот зависи од нивните физичко-хемиските карактеристики, начинот на внес и видот на изложеност (*ἡр.* хронична или акутна), афинитетот на хемикалиите за некои ткива или органи, видот и формата на хемикалиите (*ἡр.* слободна или врзана) во крвта и во ткивата, капацитетот на метаболичките процеси за нивното преведување во растворливи метаболити, функцијата на бубрезите и др.

Полувреме на елиминација ($t_{1/2}$) е карактеристична вредност за секоја хемикалија. Тоа е времето за кое една половина од почетната апсорбирана доза на хемикалијата ќе се разложи, метаболизира или елиминира од организмот. Хидросолубилните метаболити имаат релативно кратко полувреме на елиминација изразено во минути, и поради тоа многу бргу се елиминираат. Липосолубилните метаболити со долго полувреме на елиминација, изразено во

⁴² Преку мајчино млеко од организмот се елиминираат многу хемикалии растворливи и во водата и во мастите, како што се DDT и неговиот метаболит дихлордифенилдихлоретилен (dichlorodiphenyldichloroethylene, DDE), полибромираните бифенили (polybrominated biphenyls, PBB), полихлорираните бифенили, диоксините и др.

⁴³ Преку косата се елиминираат многу хемикалии, како што се опојните дроги и психотропните супстанции, некои лекови, животата и др. Испитувањата на косата може да се искористи како биомаркер на изложеност на овие хемикалии.

часови или денови, многу бавно се елиминираат од организмот и поради тоа се биоакмулираат.

Полувремето на елиминацијата многу често се разликува меѓу поединците од еден вид и меѓу видовите. Врз промената на $t_{1/2}$ влијаат голем број фактори, како што се генетските фактори, возраста и општата состојба на организмот, болестите и/или состојбата на органите за елиминација, ензимската индукција или редукцијата на активноста на микрозомните ензими, промената на рН на урината, и др. Исто така, $t_{1/2}$ зависи и од видот на ткивото или органот каде хемикалијата е депонирана. *На пример:*

- полувреме на елиминација на кадмиум од крвта е 5-7 денови, од црниот дроб околу 7 месеци, а од бубрезите повеќе од 15 години.

Полувреме на елиминацијата е значаен концепт во токсикологијата кој обезбедува временска рамка за можното присуство на хемикалијата во организмот. Оттаму, со намалување на концентрацијата на хемикалијата се намалуваат и токсичните ефекти. Меѓутоа, некои токсични ефекти, како што се мутагените ефекти може да се забележат долго време по елиминацијата на хемикалијата од организмот.

6. МЕХАНИЗМИ НА ТОКСИЧНО ДЕЈСТВО И ЕФЕКТИ НА ХЕМИКАЛИИТЕ ВО ОРГАНИЗМОТ

Токсичното дејство на хемикалиите во организмот најчесто е резултат од нивното директно дејство или на нивните метаболити. Тие може да реагираат со клеточните структури на специфични активни места, меѓутоа токсичниот ефект може да се појави насекаде во организмот. Настанатите биохемиски и физиолошки промени најчесто се манифестираат преку нарушување на функцијата на кардиоваскуларниот, репродуктивниот, ендокриниот, уринарниот и централниот нервен систем или со промени во ДНК како вовед во развојот и појавата на различни форми на рак во организмот. Токсичното дејство се намалува со нивното биотрансформирање, депонирање и/или елиминирање од организмот.

Механизмот на токсичното дејство на ксенобиотиците во организмот е комплексен процес. Тие може да предизвикаат несакани ефекти на неколку начини, и тоа со директна хемиска реакција, нарушување или оштетување на клеточната структура, инхибиција на активноста на ензимите, појава на секундарно токсично дејство, формирање на слободни радикали, нарушување на ендокрината функција во организмот и др.

- **Директната хемиска реакција** меѓу хемикалиите и клеточните компоненти може да предизвика нарушување на клеточниот механизам. *На пример:*
 - инхалацијата на јаглерод монооксид (CO), гас со силен афинитет кон хемоглобинот (Hb), предизвикува формирање на карбоксихемоглобин (COHb) во организмот. На тој начин се нарушува размената на гасови меѓу белите дробови, крвта и другите ткива во организмот;
 - металните катјони кои реагираат со фосфатните анијонски групи во полинуклеотидите ги инхибираат процесите на репликацијата на ДНК и синтезата на РНК;
 - цијановодородната киселина (HCN), метилизоцијанатот, диоксинот (2,3,7,8-TCDD) и тетродотоксинот се карактеризираат со директно токсично дејство во организмот;
 - големиот број хемикалии или нивните метаболити кои имаат способност да се врзуваат за ДНК, предизвикуваат структурни промени и влијаат врз натамошниот развој на канцерогенезата. Бензо[α]пирен (BP) во организмот се трансформира во поактивен метаболит т.н. епоксидна форма (BP-7,8-диол-9,10-епоксид) кој реагира со гванинот, нуклеотидната база во молекулата на ДНК.
- **Нарушување или оштетување на клеточната структура**
На пример:
 - инхалацијата на азот диоксидот (NO₂) и/или чадливата сулфурна киселина ќе предизвика оштетување на површинскиот мукозен слој на респираторниот систем;
 - високата концентрација на озонот (O₃) може да предизвика пероксидација на незаситените масни киселини во липидниот дел на мембраната како и оштетување на клеточната структура; и

- некои оксиди, сулфур диоксидот (SO₂), NO₂ и O₃ имаат фитотоксично дејство.

- **Инхибиција на активноста на ензимите**

На пример:

- флуоридите ја инхибираат активноста на α -амилазата, ензимот кој е неопходен за разложување на скробот во малтозата;
- кадмиум јонот (Cd²⁺) кој е хемиски сличен на цинк јонот (Zn²⁺) ги инхибира ензимите кои содржат Zn²⁺ кофактор⁴⁴;
- берилиум јонот (Be²⁺) ги инхибира ензимите кои содржат магнезиум јон (Mg²⁺) кофактор;
- тешките метали, како што се оловото (Pb), кадмиумот (Cd) и живата (Hg) по апсорпција во организмот се врзуваат за сулфхидрилните групи (-SH) формирајќи ковалентна врска со сулфурниот атом. На тој начин се инхибира активното место на ензимот со делумно намалување или целосно инхибирање на неговата активност;
- органофосфорните соединенија, по апсорпција во организмот ја инхибираат активноста на ензимот ацетилхолинестераза со формирање на ковалентна врска со функционалната група (-CH₂OH) од серинот на активното место во молекулата на ензимот;
- некои токсични метаболити ја инхибираат ензимската активност во организмот.

На пример: Натриум флуороацетат (или 1080) е пестицид од групата на родентициди и екстремно токсична хемикалија. Тој во организмот на животните се биотрансформира во потоксичен метаболит, флуороцитрат, силен инхибитор на ензимот аконитаза (аконитат хидратаза, EC 4.2.1.3) кој ја катализира конверзијата на цитратите во изоцитрати во Кребсовиот циклус⁴⁵. Намалувањето или инхибирањето на активноста на овој ензим ќе предизвика акумулација на цитратите во крвта кои заедно со флуороцитратот ја инхибираат активноста на ензимот фосфофруктокиназа-1 (PFK-1; EC 2.7.1.11), клучниот и неопходен ензим во процесот на глуколизата. На тој начин се нарушува процесот на разградувањето на јаглехидратите и енергетскиот метаболизам во клетките.

- **Појава на секундарно токсично дејство**

Присуството на некои токсични хемикалии во организмот може да влијае врз ослободувањето на другите супстанции кои имаат несакано (токсично) дејство врз клетките. *На пример:*

⁴⁴ Кофактор е непротеинска компонента, најчесто метален јон (*ипр.* K⁺, Na⁺, Cu²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Mg²⁺, Mn²⁺, Ca²⁺, Zn²⁺) или органска молекула, коензим.

⁴⁵ Кребсовиот циклус е најзначајниот метаболички процес во кој се вклучени процесите на деградација (*катаболизам*) на јаглехидратите, липидите и протеините до јаглерод диоксид и вода со ослободување на хемиска енергија, како и процесите на биосинтеза на супстанциите (*анаболизам*). Циклусот го носи името на британскиот лекар и биохемичар Ханс Адолф Кребс (Hans Adolf Krebs, 1900-1981) кој ги открил клучните елементи на процесот со кој клетките произведуваат енергија. Добитник е на Нобеловата награда за физиологија или медицина во 1953 година.

- апсорпцијата на поленот во организмот кај чувствителните лица може да предизвика алергиска реакција како резултат од ослободување на хистаминот. Оваа супстанција има силно вазодилататорно дејство;
 - тетрахлорметанот (CCl₄) по апсорпција во организмот се разградува во црниот дроб со формирање на силно реактивни слободни радикали, како што се *CCl₃ и Cl*, кои ги оштетуваат хепатоцитите, поради реакцијата со структурните клеточни соединенија. Оштетувањето на црниот дроб предизвикува ослободување на адреналинот, ефикасен хормон и невротрансмитер кој учествува во многу значајни биолошки реакции во организмот;
 - со процесот на хелатизација⁴⁶ во организмот се апсорбираат и се задржуваат најчесто активните супстанции, додека преостанатите се елиминираат. Хелатизацијата може да биде причина за појавата на токсичност на одредени хемикалии;
 - изложеност на метандитионот (јаглерод дисулфид, CS₂; CAS 75-15-0) го намалува количеството на цинк во организмот на експерименталните животните, поради зголемено излучување преку урината како резултат од хемиската реакција на CS₂ со слободните аминокиселини од протеините во ткивата. Притоа се формираат нестабилни органски соединенија (*нр.* тиокарбамат и тиазолон) кои понатаму градат растворливи хелати со цинкот. Формирањето на хелатите е еден од можните механизми во развојот и појавата на одредени форми на рак во организмот. Голем број хемикалии кои се метаболизираат и се трансформираат во активни хемиски супстанции, интермедиери или метаболити, многу лесно ги врзуваат и ги внесуваат металите во клетките. На тој начин го менуваат и нивниот метаболизам;
 - преместувањето на металите во организмот, од еден орган во друг, поради присуството на токсичните супстанции е еден од првите биолошки индикатори на токсичниот ефект. Изложеност на флуор во организмот на стаорците ќе предизвика зголемување на содржината на цинк во серумот, а изложеност на озон предизвикува зголемување на содржината на бакар, молибден и цинк во ткивото на белите дробови.
- **Формирање на слободни радикали**
Слободни радикали се молекули со непарен број електрони. Се формираат *ин vivo* како нуспроизводи на нормалниот метаболизам или како резултат од изложеност на организмот на јонизирачко зрачење, некои лекови и ксенобиотици. Тие се силно реактивни и нестабилни форми на органски и неоргански молекули со слабо специфично дејство за одредени реактанти. Нивното присуство во клетките е причина за појавата на несакани последовни реакции и оштетување на структурните клеточни соединенија, како што се јаглехидратите, липидите, протеините и/или нуклеинските киселини. Слободните радикали може да предизвикаат појава на дијабетес, ревматичен артритис, автоимуни, кардиоваскуларни,

⁴⁶ Процес кој настанува при реакција на атомите од металите како *електрон-акцептори* и атомите од кислородот, азотот или сулфурот во молекулата на соединението како *електрон-донори*. Во формирањето на хелатниот прстен учествуваат најмалку два атома кои го врзуваат металниот јон присутен во организмот. Железото во хемоглобинот и магнезиумот во хлорофилот се карактеристични примери на процесот на хелатизација.

дерматолошки, невролошки и малигни заболувања. Некои супстанции, контаминенти во атмосферата, како што се озонот, азотниот диоксид, пероксиацетил нитратот (peroxyacetyl nitrate, PAN)⁴⁷ и други имаат силно изразено дејство, слично на слободните радикали.

- **Нарушување на ендокрината функција во организмот**

Голем број егзогени хемикалии (или ксенобиотици), како што се DDT, дихлордифенилдихлоретилен (DDE), диелдрин, метоксихлор и полихлорирани бифенили интерферираат со синтезата, лачењето, транспортот, врзувањето, дејството и елиминацијата на природните хормони, предизвикувајќи нарушување на ендокрината функција во организмот.

Во животната и/или во работната средина човековиот организам многу често може да биде изложен на истовремено дејство на повеќе хемикалии. Интеракциите меѓу хемикалиите може да влијаат на многу физиолошки процеси во организмот, вклучувајќи ги апсорпцијата, врзувањето за протеините, биотрансформацијата и елиминацијата на хемикалиите. Поради тоа, заедничкиот токсичен ефект на смесата од хемикалии во организмот е непредвидлив и во многу случаи различен од ефектот на секоја поединечна хемикалија на која организмот е изложен.

Постојат неколку фактори кои влијаат истовремено на чувствителноста на организмот кон определена хемикалија, и тоа: толеранција, адитивност, синергизам, потенцирање и антагонизам.

1. Толеранција е состојба во организмот при која ефектот на хемикалијата се намалува по внес на само неколку единечни дози во текот на неколку денови или недели на изложеност. За да се постигне првобитниот ефект треба да се зголеми дозата. Толеранцијата се појавува поради промени во метаболизмот, зголемување на продукцијата на ензимите и заштитните супстанции или поради промените при кои се појавува намалување на бројот на рецепторите. Во зависност од хемиските и биолошките ефекти, познати се неколку механизми кои предизвикуваат толеранција, и тоа:

i. Толеранција на диспозиција се појавува како резултат на намалување на количеството на хемикалијата на местото на делување во текот на времето со што се намалува ефектот и одговорот на ткивото во организмот.

На пример: Фенобарбиталот предизвикува толеранција со зголемување на активноста на ензимите во црниот дроб кои се одговорни за неговата разградба во неактивни метаболити со процес познат како „ензимска индукција на биотрансформација“.

ii. Хемиска или клеточна толеранција е резултат на многу мала достапност на рецепторите и/или невротрансмитерите (медијатори).

На пример: Продолжена изложеност на морфинот предизвикува интеракција и врзување на структурно сличниот интрацелуларен протеин, β -арестин 2 за истите опиоидни рецептори што доведува до специфично пригушување на клеточните реакции, развој на

⁴⁷ PAN (C₂H₃O₅N; CAS 2278-22-0) е токсична хемикалија и значајна компонента на фотохемискиот смог.

десензибилизација и појава на толеранција на морфинот и останатите опиоиди. Не се познати во целост клеточните механизми кои влијаат на промената на одговорот на ткивото изложено на токсични хемикалии.

2. **Адитивност** (адитивен ефект), од типот $1+1=2$, е збир од единечните ефекти на хемикалиите, најчесто поради сличните механизми на дејство во организмот. *На пример:*
 - i. Алкохолот и некои лекови, како што се антихистамините, имаат изразено депресивно дејство врз ЦНС, и поради тоа не се препорачува истовремен внес на две супстанции кои се карактеризираат со сличен ефект, бидејќи заедничкиот ефект во организмот ќе биде два пати посилен;
 - ii. Две различни активни супстанции од истата група на оргонофосфорни пестициди ќе предизвикаат во организмот два пати посилен ефект на инхибицијата на ензимот ацетилхолинестераза.
3. **Синергизам** (синергистички ефект) или т.н. „коктел ефект“, од типот $1+1>5$, е резултат од истовременото дејство на две или повеќе хемикалии чиј ефект врз организмот ќе биде многукратно посилен отколку збирот на нивните единечни ефекти. *На пример:*
 - i. Пушењето и никотинот во комбинација со алкохолот предизвикува зголемување на ризикот од појава на кардиоваскуларни заболувања, многу повеќе отколку секоја супстанција поединечно;
 - ii. Алкохолот во комбинација со некои хлорирани органски растворувачи, како што е тетрахлорметанот (CCl_4 ; CAS 56-23-5) предизвикува силно изразено зголемување на нивната хепатотоксичност.
4. **Потенцирање** (потенцирачки ефект), од тип $1+0=3$, е состојба која е многу слична на синергизмот. Хемикалија која нема токсичен ефект може да го зголеми токсичниот ефект што го има другата хемикалија, многу повеќе од предвидувањата. Тоа значи дека истовременото присуство на неколку хемикалии, секоја во дозволени концентрации може да претставува зголемен ризик поради потенцирање на нивното дејство. Овие сознанија се многу значајни при изложеност на хемикалии кои предизвикуваат нарушување на ендокриниот систем. *На пример:*
 - i. Смесата на изопропанол и тетрахлорметан е туморски промотор. Изопропанолот не е хепатотоксичен, но може повеќекратно да ја зголеми хепатотоксичноста на тетрахлорметанот во смеса.
5. **Антагонизам** (антагонистички ефект), од типот $1+1<1$, е состојба спротивна на синергизмот и основа за дејството на антидоти. Истовременото присуство на две хемикалии предизвикува намалување на токсичниот ефект, како резултат на нивните спротивни ефекти. *На пример:*
 - i. Антидот димеркапрол (British anti-Lewisite, BAL; CAS 59-52-9) со тешките метали;
 - ii. Хемикалиите кои делуваат стимулативно во организмот имаат спротивен ефект од оние кои делуваат депресивно.

Дејството на антидотите и намалувањето на токсичниот ефект на хемикалиите е резултат на различните механизми на антагонизам, и тоа: функционален антагонизам, хемиски антагонизам, диспозициски антагонизам, и рецепторен антагонизам.

- **Функционален или физиолошки антагонизам** - две хемикалии кои предизвикуваат спротивни физиолошки ефекти на иста физиолошка функција во организмот заедно се урамнотежуваат, честопати преку различни сигнални механизми. *На пример:*
 - адреналин (стимулатор на ЦНС) со диазепам (депресив на ЦНС);
 - високи дози на кофеин (стимулатор) со фенобарбитал (депресив); и
 - барбитуратите го намалуваат крвниот притисок преку дејството на рецепторите на γ -аминобутерната киселина (γ -aminobutyric acid, GABA)⁴⁸ во мозокот, додека норадреналинот го покачува крвниот притисок преку активирање на α -адренергичните рецептори кои се наоѓаат во артериите.
- **Хемиски антагонизам** или инактивација - со хемиската реакција меѓу двете хемикалии (антидот/антагонист и токсичната супстанција) се добива производ во организмот кој е помалку токсичен. Директното врзување на двете хемикалии познато како секвестрација ја спречува интеракцијата на токсичната хемикалија со неговиот рецептор и ја намалува можноста да предизвика клеточно оштетување. *На пример:*
 - димеркапрол (BAL; CAS 59-52-9), пенициламин (CAS 52-67-5) и 2,3-димеркаптосукцинска киселина (2,3-dimercaptosuccinic acid, DMSA; CAS 304-55-2) се хелатирачки супстанции (антидоти) кои со тешките метали и другите токсиколошки значајни метали (*вр.* As, Cd, Hg, Pb, Sb, Tl, Bi, Cu) градат помалку токсичен комплекс;
 - при труење со киселини се дава ижарен магнезиум оксид;
 - при труење со бази се даваат слаби киселини; и
 - ацидозата при труење со метанол се спречува со давање на натриум хидрогенкарбонат (сода бикарбон).
- **Биолошки/фармакокинетски или диспозициски антагонизам** - одредени супстанции ги менуваат процесите на апсорпција, дистрибуција, метаболизам и елиминација на хемикалиите во организмот со цел намалување на нивната концентрација и/или времето на изложеност на одредени органи и системи. *На пример:*
 - активниот медицински јаглен и ипекакуана сирупот како еметик ја намалуваат апсорпцијата на некои хемикалии во организмот; и
 - диуретиците и/или промената на рН на урината ја забрзуваат елиминацијата на хемикалиите од организмот.
- **Антагонисти на рецептори** или блокатори - со компетитивното врзување на определена активна супстанција (антидот) на истите рецепторите на кои се врзуваат и токсичните хемикалии се спречува појавата на

⁴⁸ GABA е главниот инхибиторен невротрансмитер во централниот нервен систем на цицачите, кој ја намалува невронската стимулација и го регулира мускулниот тонус во организмот.

биолошкиот ефект во организмот со едноставно блокирање и/или намалување на дејството на агонистите. *На пример:*

- атропинот како антагонист и антидот може да ги блокира ацетилхолинестераза-рецепторите при изложеност на организмот со органофосфорни пестициди;
- етанолот со посилено изразен афинитет се врзува за истиот ензим (алкохол дехидрогеназата, АДН) како и метанолот со што се спречува оксидацијата на метанолот во формалдехид и мравја киселина, метаболити со несакано дејство во организмот, особено врз очниот нерв;
- тамоксифенот како антиестроген лек, го намалува ризикот од појавата на рак на дојка кај жените, бидејќи ги блокира рецепторите на кои се врзува естрадиолот; и
- налоксонот (CAS 465-65-6) како антидот ги блокира истите рецептори на кои се врзуваат морфинот и другите наркотици со што се спречува појавата на респираторниот депресивен ефект, најчеста причина за смртниот исход.

7. ФИЗИОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА НА ТОКСИЧЕН ОДГОВОР

Секој организам се карактеризира со соодветна физиолошка чувствителност во однос на токсичното дејство што го предизвикуваат различните хемикалии. Каков ќе биде интензитетот на одговорот ќе зависи од следните фактори:

- i. *Објективни*, како што се физичко-хемиските карактеристики на хемикалиите, дозата и времето на изложеност, механизмот на дејство, присуството на другите хемикалии во смеса со синергистичко и/или антагонистичко дејство и др.
- ii. *Субјективни*, како што се полот, возраста, прехранбените навики и животниот стил, наследните болести, генетските фактори, етничката припадност, физиолошката состојба и биохемиските процеси во организмот и др.

Изложеноста на организмот со токсичните супстанции може да предизвика појава на многубројни несакани реакции и/или токсични ефекти во организмот, и тоа:

- **Локално дејство** - ефектот ќе се манифестира само на местото на првиот контакт на хемикалиите со кожата, слузокожата, очите, ГИТ и респираторниот систем многу често во вид на надразнувачки и/или воспалителни процеси, хемиски изгореници и некроза или дегенерација на ткивото. Притоа хемикалиите не мора да се апсорбираат во организмот. *На пример:* силни киселини и алкалии предизвикуваат воспалителни реакции, хемиски изгореници или изумирање на ткивото, а интензитетот на промените ќе зависи од концентрацијата на хемикалиите.
- **Системско дејство** - ефектот ќе се манифестира по апсорпција на хемикалиите во системската циркулација и нивна дистрибуција во некои ткива, органи или системи во организмот, како што се ГИТ, респираторниот систем, крвта и други прокрвени органи (*вр.* срце, црн дроб, бели дробови). Ефектот е карактеристичен за хемикалии, особено кумулативните, кои ги оштетуваат ткивата, органите или системите во организмот, на места кои се подалеку од местото на апсорпција. *На пример:*
 - арсенот, во облик на арсентриоксид се внесува во организмот перорално преку ГИТ, а предизвикува несакани ефект на нервниот систем, црниот дроб, бубрезите и кожата; и
 - бензенот, како хемиско испарување се внесува во организмот со инхалација преку респираторниот систем, а предизвикува несакани ефекти врз коскената срцевина.

Некои хемикалии може да предизвикаат истовремено и локални и системски ефекти. Силните минерални киселини предизвикуваат тешки оштетувања на кожата што претставува локален ефект, но во исто време, многу често, може да предизвикаат и системски ефекти како резултат од појавата на шок и оштетување на органите и/или системите во организмот. Супстанциите со

системско дејство може да предизвикаат појава на селективен или политоичен ефект.

- **Селективен ефект** - се манифестира на еден орган, ткиво или на определен систем во организмот. *На пример:*
 - ботулин токсинот делува врз моторните нервни завршетоци во организмот и го оневозможува ослободувањето на ацетилхолинот кој како невротрансмитер е неопходен во преносот на нервните импулси од мускулите до ЦНС. Поради тоа ќе настане контракција и парализа на мускулите;
 - кадмиумот се карактеризира со токсичен ефект во бубрезите, а паракватот, активна супстанција од групата на хербициди, со токсичен ефект во белите дробови;
 - некои ткива се карактеризираат со специфични рецептори за соодветни токсични супстанции, присутни на клеточната мембрана;
 - нервното ткиво е чувствително на токсични супстанции, како што се нитритите кои го блокираат снабдувањето на ткивото со кислород;
 - некои хемикалии, како што се цијанидите (CN^-), азид (N_3^-) анијонот и јаглерод монооксидот (CO) ја инхибираат активноста на ензимот цитохром оксидаза, т.н. комплекс IV (EC 1.9.3.1) кој се наоѓа во митохондриите на клетките, со што предизвикуваат хемиска асфикција или недостаток на кислородот во клетката.
- **Политоичен ефект** е истовремено оштетување на повеќе органи (*ипр.* кожата со мукозната мембрана, белите дробови, црниот дроб, бубрезите, коскената срцевина) и/или системи (*ипр.* кардиоваскуларен, репродуктивен, нервен, имунолошки) во организмот.

Концентрацијата на токсичната супстанција во организмот не е секогаш највисока во ткивото или органот каде што се акумулира. Оловото се биоакумулира во коските, меѓутоа токсичниот ефект се манифестира врз меките ткива, особено на ЦНС, црниот дроб, бубрезите и црвените крвни клетки (еритроцити). Исто така, DDT се биоакумулира во масното ткиво на организмот поради неговите липофилни карактеристики, меѓутоа токсичниот ефект ќе се манифестира врз ЦНС и репродуктивниот систем.

Хемикалиите во организмот може да манифестираат и други токсични дејства, и тоа:

- **Специфично дејство** - ефектот на некои хемикалии е тесно поврзан со нивната хемиска структура. Тие може да делуваат само на некои места на површината или во внатрешноста на клетката на т.н. рецепторски места на врзување.
- **Моментално дејство** - ефектот ќе се појави веднаш, во моментот, како резултат од апсорпцијата на хемикалиите во организмот.
- **Одложено дејство** - ефектот ќе се појави по определено време како резултат од апсорпцијата на хемикалиите во организмот. *На пример:* кај органофосфорните инсектициди, ефектот ќе се појави по неколку денови или недели, додека кај канцерогените хемикалии, ефектот ќе се појави по неколку години.

- **Реверзибилно дејство** - ќе се манифестира ако нема траен ефект во организмот по изложеност на хемикалиите. *На пример:* карбаматните инсектициди се реверзибилни инхибитори на ензимот, ацетилхолинестераза.
- **Ирреверзибилно дејство** - ефектот на хемикалиите најчесто е проследен со трајни, неповратни промени во организмот. Овој ефект останува по елиминацијата на хемикалиите од организмот. *На пример:* органофосфорните инсектициди се ирреверзибилни инхибитори на ензимот ацетилхолинестераза, додека мутагеноста, тератогеноста и канцерогеноста се неповратни промени.

Сознанијата за физичко-хемиските карактеристики на различните хемикалии може да се искористат во предвидувањето на токсичните ефекти на некои хемикалии или на нивните групи. Во практиката, хемикалиите може да се класифицираат врз основа на нивните несакани или токсични ефекти кои се манифестираат врз некои системи во организмот. Се разликуваат хемикалии со нагласена системска токсичност, и тоа:

- **Хемотоксичност**

Претставува токсично дејство на некои хемикалии, како што се арсин гасот, анилинот, бензенот, нитритите, нитробензенот, толуидинот, оксалната киселина и други, врз хематопоетскиот систем или коскената срцевина и крвните клетки, изразено преку:

- промена на бројот и функцијата на крвните клетки со појава на анемија, леукемија, тромбоцитопенија, агранулоцитопенија и др.;
- промена на рН-вредноста;
- промена на коагулацијата; и
- дејство врз крвните клетки или врз коскената срцевина, каде што се создаваат крвните клетки.

- **Кардиотоксичност**

Претставува токсично дејство на некои хемикалии, како што се растворувачите (*вр.* толуен, халогенирани јагледородороди, кетони, гликол етри и естри), винил хлоридот, тешките метали (*вр.* арсен, жива, олово), кардиоглукозиди (*вр.* дигитоксин, дигоксин, сциларен), аконитинот и други, врз срцето изразено преку:

- функционални промени, како што се нарушување на ритамот, силата и проводливоста на електричните импулси; и
- структурни промени.

- **Гастроинтестинална токсичност**

Претставува токсично дејство на хемикалиите при премин низ гастроинтестиналниот тракт, изразено преку:

- нагризувачки промени на ткивото од дејството на силните минерални киселини и алкалии; и
- интеракција на бактериските ендотоксини со мукозната мембрана од ГИТ.

- **Пулмотоксичност**

Претставува токсично дејство врз ткивото на белите дробови⁴⁹ и системот за дишење изразено преку:

- директно, локално дејство на хемикалиите, како што се хлор, амонијак, азот диоксид, силициум, азбест во форма на аеросол; и
- дејство врз механизмот на дишење, како што е јаглерод моноксид.

На пример, со пулмотоксично дејство се карактеризираат:

- i. Гасовите кои се растворливи во вода (*вр.* сулфур диоксид) делуваат врз горните дишни патишта, додека гасовите кои се липосолубилни (*вр.* фозген) делуваат врз белодробното ткиво. Прав од силициум или азбест предизвикува фиброзни промени во пулмонарното ткиво, додека прав од јаглен, памук или волна предизвикува локално оштетување, познато како пневмокониоза;
- ii. Хемикалиите, како што се амонијакот, хлороводородот гас, флуороводородот гас, озонот, фозгенот и др., кои во ниски концентрации предизвикуваат воспаление на мукозната мембрана од респираторниот систем се нарекуваат надрозувачки хемикалии или иританси;
- iii. Хемикалиите, како што се акролеин, формалдехид, јод, мравја киселина, оцетна киселина, сулфур диоксид, сулфурна киселина и др., може да предизвикаат промени во динамиката на респирацијата и во функцијата на белите дробови;
- iv. Долготрајна изложеност на надрозувачки хемикалии, како што е хлороводородната киселина ќе предизвика зголемена мукозна секреција и појава на хроничен бронхит. Хемикалиите со примарен надрозувачки ефект не предизвикуваат појава на системска токсичност во организмот, бидејќи формираните продукти во пулмонарното ткиво не се токсични; и
- v. Секундарните ефекти на надрозувачките хемикалии, како што се алкохоли, ароматични и халогенирани јаглеводороди, сулфур водород и асфиксанти (едноставни⁵⁰ и хемиски⁵¹), врз мукозната мембрана може да бидат маскирани со појавата на системски ефекти како резултат од нивната апсорпција во организмот.

- **Хепатотоксичност**

Претставува токсично дејство на некои хемикалии, како што се афлатоксин В₁, ацетаминофен, бромобензен, винилхлорид, етанол, естрадиол, хлороформ, пиролидизински алкалоиди, сулфаниламид, тетрациклини, тиоридазин, уретан, фалоидин и други, врз црниот дроб изразено со:

- застој и оштетување на жолчните патишта;
- замастување на црниот дроб;

⁴⁹ Во превод од латински јазик, *pulmō, pulmōnēs*, значи бели дробови.

⁵⁰ Едноставни асфиктанти се гасови кои го истиснуваат кислородот од атмосферата и на тој начин ја спречуваат неговата апсорпција. *На пример*: јаглерод диоксид, метан, хелиум, азот и аргон.

⁵¹ Хемиски асфиктанти, како што се јаглерод моноксид, цијаниди и водород сулфид ја намалуваат способноста на организмот (клетките и ензимите) за апсорпција, транспорт и искористување на кислородот. Нивното дејство е изразено во многу ниски концентрации (ppm).

- уништување на хепатоцитите, цироза, васкуларни нарушувања; и
- тумори.

- **Нефротоксичност**

Претставува токсично дејство на некои хемикалии, како што се аналгетици, имуносупресиви, микотоксини, радиоконтрастни средства, халогенирани алифатски јаглеводороди, тешки метали, хлор и други, врз бубрезите изразено преку:

- дејство врз гломеруларната функција (*џр.* силициум диоксид);
- дејство врз тубуларната функција (*џр.* парацетамол, жива, олово, кадмиум, охратоксин А); и
- вазоконстрикција или инхибиција на регулацијата на бубрежната функција (*џр.* калај дихромат).

- **Невротоксичност**

Претставува токсично дејство на некои хемикалии врз централниот и периферниот нервен систем изразено преку промени во чувствителноста на болка и допир, како и промени на моторните функции.

На џример, со невротоксично дејство се карактеризираат:

- Невротоксичните хемикалии, како што се алкохол, ботулин токсин, глутамат, екстази, ерготамин, жива, кокаин, манган, органофосфорни инсектициди, тетраетилолово, триетилкалај, тетродотоксин и други, може да предизвикаат оштетување на сивата маса⁵², миелинот⁵³, периферните неврони и синапси, како и локализираните лезии на ЦНС;
- Општите анестетици, како што се диетилетер и хлороформ имаат депресивно дејство врз ЦНС; и
- Наркотиците, хипнотиците и некои јаглеводороди предизвикуваат депресија на центарот за дишење.

- **Дермотоксичност**

Претставува токсично дејство на некои хемикалии врз кожата кое е изразено со:

- контактен дерматитис⁵⁴ при изложеност на амонијак, водород пероксид, натриум хидроксид, хлор, хлороводородна киселина, фосфор и фенол;
- фототоксични реакции при изложеност на полициклични ароматични јаглеводороди, фурукумарини, тетрациклини, хлорпромазин и др.;
- хиперпигментација и хипопигментација при изложеност на антрацен, пикринска киселина, бизмут, жива, фурукумарини, тирозин и др.;
- хлоракни⁵⁵ на кожата при изложеност на диоксин;

⁵² Сивата маса или сивата материја е главниот составен дел на централниот нервен систем кој ги опфаќа кората на големиот и малиот мозок, базалните ганглии, таламусот, лумбичкиот систем и др. Тоа се делови на мозокот кои ја контролираат работата на мускулите, сензорната перцепција (видот, слухот и дразбите кои доаѓаат од површината на кожата), памтењето, емоциите, однесувањето, говорот, читањето, пишувањето, пресметките и др.

⁵³ Миелинот е бела масна супстанција, смеса од протеини и липиди, која ги обложува аксоните на некои нервни клетки, формирајќи притоа електричен изолаторен слој.

⁵⁴ Воспаление на кожата при непосреден контакт со хемикалии.

⁵⁵ Кожно заболување кое се карактеризира со појава на цисти и лезии на кожата, слични на акни.

- контактен дерматитис и осип при изложеност на азобои, бензоати, салицилати, ментол, растителни и животински токсини; и
 - рак на кожата при изложеност на арсен, полициклични ароматични јаглеводороди и др.
- **Репродуктивна токсичност**
Претставува токсично дејство на некои хемикалии врз репродуктивниот систем. Многу познати хемикалии, како што се DDT, диоксините, соединенијата на арсенот и хромот, анаболните стероиди, беномилот, етилен оксидот, фитоестрогените супстанции, фталатите и други, кои предизвикаат оштетување на машките и/или женските репродуктивни функции во организмот и појава на широка распространетост на ненаследните и несаканите ефекти кај потомството се карактеризираат со репродуктивна токсичност. Изложеност на мажите и жените со овие хемикалии може да предизвика појава на несакани ефекти, и тоа за:
 - а. мажи:**
 - намалување на плодност при изложеност на диетилстилбестрол, олово и др.; и
 - рак на тестиси, структурни нарушувања, намалување на бројот на сперматозоиди при изложеност на диоксин, DDE, бисфенол А и др.
 - б. жени:**
 - влијание врз менструалниот циклус или негова дисфункција, брзо пубертетско созревање, несакани ефекти врз јајниците и овулацијата при изложеност на алкохол и DDT;
 - влијание врз лактацијата при изложеност на никотин, алкохол, кофеин, некои лекови и др; и
 - промени во однесувањето.
- **Ендокринотоксичност**
Претставува токсично дејство на некои хемикалии врз ендокриниот систем. Со такво дејство се карактеризираат голем број познати хемикалии, како што се природните и синтетичките естрогени, хербицидите, органометалите, адитивите во производството на пластика, производите на согорувањето и др. Тие ја нарушуваат функција на ендокриниот (хормонски) систем со појава на несакани ефекти по здравјето на изложениот организам или по здравјето на следните генерации. Ефектот се манифестира преку дејство врз:
 - ендокрините жлезди и невроендокрините патишта;
 - метаболизмот на хормоните, како компетитори или инхибитори; и
 - рецепторите, како агонисти или антагонисти.
- **Имунотоксичност**
Претставува токсично дејство на некои хемикалии, како што се азбест, бензен, DDT, диелдрин, диетилстилбестрол, кокаин, канабиноиди, органометални соединенија, пестициди, тешки метали, халогенирани ароматични јаглеводороди и други хемикалии, кои може да интерферираат со активноста на тимусот и/или имунолошкиот систем, што се манифестира со супресија или менување на имунолошките функции на организмот, изразени преку:

- хронични воспаленија;
- хиперсензитивност или суперчувствителност со карактеристични алергиски реакции на кожата и/или состојби во организмот, може да предизвикаат многу хемикалии, како што се солите на хромот и никелот, хлорираните јаглеводороди, пеницилинските антибиотици, 2,4-толуен диизоцијанатот, отровниот бршлен или прехранбените производи, како што се млекото, јајцата, школките, лешниците, кикириците и др. Алергиската реакција може да биде слабо изразена со појава на алергиски дерматитис или силно изразена со појава на анафилактичен шок⁵⁶ со летален исход;
- имunosупресија, како резултат од директното токсично дејство на некои хемикалии, како што се DDT, диелдрин, диетилстилбестрол, етанол, кадмиум, кокаин, метилжива, олово, трихотецени и други, кои предизвикуваат намалување на имунолошкиот одговор на организмот;
- имуностимулација или зголемување на имунолошкиот одговор на организмот;
- автоимуност, како резултат на изложеност на изонијазид, пеницилин, полихлорирани бифенили и други хемикалии кои предизвикуваат бројни нарушувања поради намалување на имунолошката толеранција на организмот кон сопствените антигени, поради што организмот ги напаѓа сопствените клетки, ткива и органи.

Имунотоксичноста е проследена со зачестена појава односно инциденца и интензитет на инфективните заболувања или појавата на ракот.

- **Канцерогено дејство**

Многу хемикалии и/или нивните метаболити може да предизвикаат почетна или зголемена пролиферација на малигни неопластични клетки или развој на малигни и потенцијално малигни тумори. Исто така, тие може да предизвикаат појава на рак или да ја зголемат неговата распространетост во организмот. Хемикалии со карактеристично канцерогено дејство се азбест, азо бои, α -нафтиламин, бензен, винил хлорид, етилен оксид, микотоксини, метилхлорметилетер, неорганички соли на арсен, хром и никел, органохлорни пестициди, полихлорирани ароматични јаглеводороди, полихлорирани бифенили, формалдехид, хлорфеноли, хексахлоробензен, *N*-нитрозодиметиламин⁵⁷ и др.

- **Мутагено дејство**

Некои хемикалии може да интерферираат со генетскиот материјал на соматските и/или половите клетки, предизвикувајќи промени кои се манифестираат со појава на наследни генетски неправилности.

⁵⁶ Состојба предизвикана од силна алергиска реакција во организмот која се манифестира со брзо намалување на крвниот притисок, отекување на јазикот и усните, стеснување на дишните патишта со отежнато дишење, вртоглавица, општа слабост на организмот, конфузија, губење на свеста, кома и смрт во потешки случаи.

⁵⁷ Диметилнитрозоамин е *N*-нитрозо соединение кое содржи N-N=O функционална група. Во минатото се применувал како индустриски растворувач. Денес повеќе не се употребува поради неговото хепатотоксично дејство и честата појава на жолтица кај работниците професионално изложени на диметилнитрозоамин. Голем број други *N*-нитрозо соединенија кои се создаваат како нуспроизводи во процесите на индустриското производство на храната и пијалациите, имаат канцерогено дејство.

Мутагеното дејство е карактеристично за полицикличните ароматични јаглеводороди, хетероцикличните амини и другите хемикалии. Ефектот врз соматските клетки може да биде проследен со метаболичка дисфункција, појава на одредени болести (*џр.* атеросклероза)⁵⁸ или рак во организмот. Ефектот врз половите клетки може да биде наследен и да се пренесува на следните генерации. Појавата на токсичниот, леталниот или наследниот ефект врз генетскиот материјал на половите или соматските клетки се нарекува **генотоксичност**.

- **Тератогено дејство**

Тератогено дејство или ембриотоксичност, фетотоксичност или развојна токсичност покажува секоја хемикалија која, според Законот на д-р Карнофски и д-р Лоу (Karnofsky&Law)⁵⁹ се дава во вистинска доза, на вистински вид, во вистинско време. Ова го објаснува вклучувањето на многу различни супстанции кои се од суштинско значење за самиот живот во т.н. листа на тератогени или листа на опасни својства на индустриски материјали, од 1989 година, како што се водата за пиење, готварската сол, кислородот, шеќерите (*џр.* сахароза, лактоза), палминото масло, маслото од пченка, маслото од *Myristica fragrans* (во чиј состав се наоѓа токсинот, миристицин), природните супстанции во состав на храната, како што се холестеролот и папаинот од ананас, други супстанции, како што се диетилстилбестрол, алкохол и олово, состојби на хиповитаминоза и/или хипервитаминоза (недостаток или вишок на витамини А, В₃, В₅, В₇, В₉, В₁₂, С, D₂, Е, К), природни и есенцијални хормони (*џр.* естрадиол, прогестерон, различни простагландини), аденин (нуклеинска база од ДНК), аминокиселината метионин, недостаток на есенцијални метали во организмот (*џр.* цинк, манган, кобалт), вирусни инфекции, зрачење, физички трауми, некои лекови (*џр.* талидомид) и др. Сите овие супстанции може да интерферираат со физиолошкиот нормален ембрионален развој во првите недели од бременоста и да предизвикаат смрт на фетусот или несакан абортус, малформации, функционални нарушувања, застој во развојот на фетусот и други промени. Притоа, тие не предизвикуваат оштетување на организмот на мајката, и ефектот не е наследен кај потомците.

- i. Карактеристичен пример за тератогеното дејство на лекот Талидомид во минатото:

Информациите за токсичноста на хемикалиите (лекови) се добиваат од студии со експерименталните животни. Резултатите од овие студии и покрај тоа што обезбедуваат корисни информации, треба да се прифатат со одредена несигурност. Така, *на пример*, дозволата за употреба на лекот Талидомид во 1956 година, како седатив за смирување и за спречување на утринските тегоби кај бремените жени е издадена само врз основа на LD₅₀ тестот, спроведен врз

⁵⁸ Болест на големите артерии во организмот која се манифестира со акутна или хронична опструкција (зачепување), нарушување на течењето на крвта и снабдувањето на органите со кислород.

⁵⁹ Истражувањата на д-р Karnofsky и д-р Law во 50-тите години на минатиот век се прифатени како стандарди во испитувањето на тератогеното дејство на сите хемикалии. Резултатите се презентирани на состанокот на Scientific Review Committee of the American Cancer Society, Westchester Country Club, Rye, N.Y., March 23-25, 1956.

стаорците. Тестовите врз експерименталните животни не вклучувале испитување на тератогеното дејство на лекот во текот на бременост.

Талидомидот се употребувал во периодот од 1957 до 1961 година во повеќе од 50 држави во светот, но не и во САД. Во тој период се евидентирани повеќе од 10000 новороденчиња без екстремитети (ефектот е познат како амелија) или со тешки деформации на екстремитетите (фокомелија) поради физичката сличност на овие деца со морските животни, фоките. Талидомидот е забранет и повлечен од употреба во 1961 година. Сознанијата за појавата на вродениот деформитет кај децата по употреба на талидомидот во раната бременост имале силно влијание во формирањето на основите начела на строгите регулаторни барања, кои биле воведени покасно во испитувањата на репродуктивната и развојната токсичност на хемикалиите. Денес, испитувањата и одобрувањето на лековите за хуманата употреба може да траат 8-12 години, во кои се вклучени испитувањата на повеќе видови експериментални животни и строго регулирани клинички студии на луѓе.

Некои хемикалии се карактеризираат и со други ефекти, како што се:

- **Физиолошки ефекти**, кои ги предизвикаат сите хемикалии со изразено силно дејство врз организмот проследено со промена на крвниот притисок, забрзана работа на срцето, зголемено ниво на ацетилхолинот, и др.
- **Ефекти врз метаболичките процеси** карактеристични за хемикалиите, како што се цијанидите, кои предизвикуваат иреверзибилна инхибиција на ензимската активност на цитохромоксидазата, супероксидизмутаза и сукцинилдехидрогеназата во мозокот и срцето со летално дејство поради асфиксија и престанок на клеточното или ткивното дишење.

Постојат многу фактори кои може да влијаат врз процесите на апсорпција, дистрибуција, метаболизам и елиминација на хемикалиите од организмот. Покрај споменатите, како што се полот, староста, исхраната, општата физиолошка состојба, навиките и начинот на живеење, пушењето и алкохолот, особено внимание треба да им се посвети на генетските фактори кои имаат силно изразено влијание врз метаболизмот и дистрибуцијата на хемикалиите во организмот. Токсикогеномиката е нова дисциплина која ги проучува потенцијалните токсични ефекти на сите хемикалии вклучително и лековите, користејќи извори на геноми или целосни генетски информации на организмот. Со оваа техника може истовремено да се следат помали или поголеми промени во експресијата на илјадници гени, биомаркери на токсичниот ефект при изложеност на организмот со токсични хемикалии. Во суштина сите патолошки процеси се развиваат под генетска контрола. Гените го претставуваат циклусот низ кој минува клетката од почетното оштетување до заздравувањето, а целосното проучување на овие циклуси може да доведе до развој на нови чувствителни методи за анализа на токсичните хемикалии и нивните метаболити и до целосно разбирање на молекуларните механизми на токсичност со можност за предвидување на последиците од изложеност на биолошките системи со токсични хемикалии.

8. ХЕМИСКА ИЗЛОЖЕНОСТ И БИОМАРКЕРИ

Изложеност е процес со кој се дефинира непосредниот контакт на организмот со контаминентите, најчесто хемикалии или контаминираниот медиум, во текот на определен временски период. Изворот на контаминацијата може да биде хемиски, физички или микробиолошки. Изложеноста се карактеризира со:

- i. интензитет, изразен со концентрацијата на контаминентите на единица маса или волумен од медиумот на кој е изложен организмот;
- ii. зачестеност; и
- iii. времетраење на контактот.

Хемиската изложеност ги поврзува изворот на контаминацијата и присутните контаминенти во животната средина со нивните ефекти врз животот и здравјето на луѓето. Изворите на хемиската контаминација, најчесто се индустријата, моторните возила и емисиите на издувните гасови во сообраќајот, термоцентралите, рудниците, примената на пестицидите и вештачките ѓубрива во земјоделството, земјоделските фарми, несоодветното депонирање на отпадот, комуналните и индустриските отпадни води, и други извори кои вршат емисија на токсични хемикалии директно во животната средина. Исто така, директната контаминација може да настане и како резултат од активноста на човекот и неговото секојдневно дејствување во животната и во работната средина со примена на безброј хемикалии и производи за широка потрошувачка, козметички производи, градежни материјали и пестициди во домаќинствата, извори на греење, готвењето, пушењето и др. Се претпоставува дека на пазарот денес се присутни повеќе од 100000 различни хемикалии од кои повеќе од 30000 се во секојдневната употреба. Голем број од нив се опасни за животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина.

Преминот на хемикалиите од изворот на контаминацијата во животната средина е резултат на голем број последователни хемиски реакции или на нивната микробиолошка деградација. Хемикалиите и нивните продукти, од животната средина, преку воздухот, почвата, водата и храната ќе навлезат во организмот вообичаено со перорален внес, со инхалација или со дермална апсорпција. Многу хемикалии, како што се диоксините, оловото, полихлорираните бифенили и органохлорните пестициди се карактеризираат со долготрајност во животната средина. Поради тоа, изложеност на организмот со хемикалиите ќе продолжи секогаш кога тој ќе биде во непосреден контакт со контаминираниот медиум.

Испитувањата на ефектите на токсичните хемикалии врз организмите и животната средина се од пресудно значење во токсикологијата. Хемикалиите во почетокот на изложеност на организмот може да предизвикаат примарна токсичност на молекуларно ниво со појава на биохемиски ефекти, како што се промените на ензимската активност или промените во ДНК. Овие промени понатаму предизвикуваат појава на секундарна токсичност низ серија од последователни реакции на ниво на клетки, ткива или системи во организмот кои се манифестираат со физиолошки промени. За таа цел се определува концентрацијата или нивото на изложеност на токсичната хемикалија во организмот, која понатаму се доведува во корелација со несаканите и/или токсичните ефекти врз организмот. Меѓутоа, врската помеѓу нивото на

изложеност и несаканите ефекти многу често не може да се утврди со сигурност, само како резултат од некои биохемиски или физиолошки промени кои ги предизвикуваат хемикалиите во организмот. Поради тоа, се применуваат биомаркери за да се докаже изложеноста на токсичните хемикалии и да се оцени реакцијата и чувствителноста на организмот.

8.1 Биомаркери

Биомаркер или биолошки маркер претставува секоја супстанција, структура, процес или нивни продукти и влијанија кои може да се определуваат во организмот како одговор на интеракцијата помеѓу биолошките системи и потенцијалната опасност која може да биде хемиска, физичка или биолошка. Исто така, со употреба на биомаркерите може да се определуваат квантитативните карактеристики на нормалните физиолошки процеси, патолошките процеси, фармаколошкиот одговор на активната супстанција или лекот во терапијата, изложеноста на хранливите супстанции во животната средина и др.

Сознанијата за постоење на биомаркерите се добиени од многубројните студии изведени врз експерименталните животни, како и од испитувањата на промените кои настануваат во биолошките системи, во нивната структура или во процесите на однесување на организмите поради присуството на хемикалии. Биомаркерите се функционални показатели со кои се следат биохемиските, генетските, морфолошките и физиолошките промени во организмот. Овие промени обезбедуваат квалитативни и квантитативни информации за изворот на хемиската изложеност и поврзаноста помеѓу биолошките ефекти и нивото на контаминацијата во животната средина. Добиените сознанија и извлечените заклучоци претставуваат извонредна алатка во проценката на потенцијалната изложеност, како и да ги предвидиме ефектите и чувствителноста на организмот кон некои хемикалии.

Биомаркерите може да се поделат во три меѓусебно поврзани групи:

- i. биомаркери на изложеност;
- ii. биомаркери на биолошки ефект (одговор); и
- iii. биомаркери на чувствителност.

8.1.1 Биомаркери на изложеност

Биомаркер на изложеност претставува хемикалија, метаболит или производ на интеракцијата меѓу хемикалијата и некоја специфична молекула или клетка од ткивото, која може квантитативно да се определи во еден дел од организмот и да се доведе во корелација со хемиската изложеност во животната и/или работната средина. Определувањето на концентрацијата на некои биомаркери се врши во биолошкиот материјал, како што се крв, урина, плунка, коса, нокти, издишаниот воздух, изметот или во мајчиното млеко. Хемикалиите и/или нивните метаболити може да се определуваат директно во ткивата добиени со биопсија на живите организми или со аутопсија (*post-mortem*)⁶⁰. На пример:

- i. биомаркер на изложеност на работниците со анилин во работната средина може да се определи со мерење на концентрацијата на анилиноот или неговиот метаболит, *p*-аминофенол, во крвта или во урината на изложените работници;

⁶⁰ Во превод од латински јазик, значи по смрт.

- ii. мерење на концентрацијата на кадмиумот во урината на работниците изложени во работната средина; и
- iii. мерење на концентрацијата на диоксин во мајчиното млеко, кај жените во периодот на лактација, изложени во животната средина.

Биомаркерите на изложеност се мерка за внатрешната (апсорбирана) доза или биолошката ефективна доза која се поврзува со здравствените ризици како резултат на надворешната изложеност на организмот. Биомаркерите на изложеност се употребуваат за проценка на количеството на хемикалијата што е присутна во организмот. Исто така, овие биомаркери обезбедуваат информации за изложеност на хемикалии кај поединци, промени во нивоата со текот на времето, варијабилност помеѓу различните популации и релативната важност на различните патишта на изложеност и поврзаниот ризик. Треба да се напомене дека определувањето на овој биомаркер во организмот не значи дека хемикалијата предизвикала несакани ефекти. Дополнително, може да се појават и одредени проблеми кои се поврзани со толкувањето на биомаркерите на изложеност. *На пример*, определувањето на 3-феноксibenзоевата киселина (3-phenoxybenzoic acid, 3-PBA) во урината се смета за неспецифичен биомаркер на изложеност, бидејќи 3-PBA е заеднички метаболит на неколку пестициди од групата на синтетички пиретроиди.

8.1.2 Биомаркери на биолошки ефект

Биомаркер на биолошки ефект е мерлива биохемиска или физиолошка промена или индикатор на промени кои се манифестираат во однесувањето на организмот, како директен одговор на изложеност на некои хемикалии.

На пример:

- i. присуство на некои ензими или специфични протеини во крвта, како резултат на оштетување на органите или промена на ензимската активност и патолошките промени во организмот во целост;
- ii. нарушување на клеточната хомеостаза или структурниот интегритет на молекуларно ниво;
- iii. намалена активност на ензимот ацетилхолинестераза, поради изложеност на органофосфорни и N-метил карбаматни пестициди;
- iv. инхибиција на ензимот D-DALK (дехидратаза на делта-аминолевулинска киселина, EC 4.2.1.24) поради изложеност на олово;
- v. ефекти на клеточен стрес или оштетување на ткивата, други ефекти поврзани со изложеност на хемикалии кои делуваат преку заедничките рецептори во организмот, како што се природните и синтетичките естрогени, некои површински активни супстанции, пластификатори и пестициди; и
- vi. хромозомски нарушувања, аномалии или мутации, како резултат на изложеност на генотоксични хемикалии.

Биомаркери на ефектот не се специфични за изложеност на една хемикалија, поради тоа добиените резултати понекогаш тешко може да се интерпретираат. Сепак, тие се многу значајна и користна алатка за утврдување на механизмот на дејството на хемикалиите, како и за преземање на соодветни мерки за заштита на животот и здравјето на луѓето.

8.1.3 Биомаркери на чувствителност

Вишите организми се релативно нечувствителни на дејството на некои хемикалии, особено во ниски концентрации. Поради тоа, несаканите ефекти во организмот ќе се манифестираат по подолг временски период на изложеност. Оттаму и потребата за биомаркери кои ќе обезбедат чувствителни сигнали за рано предупредување од појавата на несакани ефекти или функционални нарушувања во организмот.

Биомаркер на чувствителност е показател за вродена или стекната слабост на организмот кон некои заболувања, физички или хемиски влијанија. Некои од овие влијанија се резултат на наследните варијации, генетскиот полиморфизам или индивидуалната чувствителност, како и од интеракциите меѓу генетскиот материјал и животната средина. *На пример:*

- i. генетските полиморфизми на некои ензими кои се неопходни во метаболичките процеси во организмот или другите метаболички нарушувања (*ипр.* недостаток на глукоза-6-фосфат дехидрогеназа) имаат силно влијание врз индивидуалната чувствителност; и
- ii. поради слабење на имунолошкиот систем, организмот е почувствителен на инфективни заболувања.

Исто така, некои биолошки фактори кои се поврзани со здравствениот и нутритивниот статус, начинот на живеење и староста на организмот, може да влијаат врз индивидуалната чувствителност при изложеност на хемикалии.

Промените во процесите на апсорпција, дистрибуција и метаболизам на хемикалиите може да го модифицираат ризикот за појавата на несаканите ефекти, како и нивоата на биомаркерите при изложеност на токсичните хемикалии. Во практиката, некои биомаркери може да се искористат за да се докаже изложеност на токсични супстанции во минатото (*ипр.* олово во коски), други за временски блиска изложеност (*ипр.* арсен во урина) или да се предвиди трендот на изложеност на некои хемикалии (*ипр.* пестициди) преку континуирано следење во простор и време, како и за определување на нивната концентрација во масното ткиво на организмот. Изложеност на високи концентрации на токсични хемикалии може да биде причина за сериозни здравствени проблеми. Оттаму, употребата на овие биомаркери во комбинација со хемиските анализи, тестовите за токсичност и еколошките индикатори (т.н. биоиндикатори⁶¹) овозможуваат да се процени потенцијалната изложеност на хемикалиите, да се предвидат нивните несакани ефекти и да се донесат правовремени одлуки за заштита на животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина.

⁶¹ Биоиндикатори се биолошки процеси или живи организми, како што се планктони, микро-организми, растенија и животни кои се употребуваат за проценка на квалитетот на животната средина и биогеографските промени што се случуваат во животната средина. *На пример:* Планктонот реагира многу брзо на промените што се случуваат во неговото опкружување и служи како важен биомаркер за проценка на квалитетот на водата, како и индикатор за загадување на водата. Биоиндикаторите се корисна алатка за проучување на влијанијата на надворешните фактори (*ипр.* хемиски, физички, биолошки) врз екосистемот и неговиот развој.

9. ИНСТРУМЕНТАЛНИ МЕТОДИ ЗА ДЕТЕКЦИЈА, ИДЕНТИФИКАЦИЈА И КВАНТИФИКАЦИЈА НА ХЕМИКАЛИИТЕ ВО ХРАНАТА

Детекцијата и идентификација на хемикалиите во храната, како и определувањето на нивната концентрација може да се постигне со примена на соодветни аналитички методи. Во практиката најчесто се применуваат методите со кои може да се утврди присуството на биоактивните супстанции, микотоксините, адитивите, патогените микроорганизми и нивните токсини, токсичните хемикалии од животната средина, како што се диоксините, полихлорираните бифенили, полицикличните ароматични јаглеводороди, тешките метали, резидуи на пестицидите и ветеринарните лекови, радиоактивните елементи и др.

Изборот на методите за контрола на квалитет и безбедност на храната зависи од многу фактори, како што се точност, прецизност, селективност, повторливост, граница на детекција и квантификација, економичност, начин на подготовка на примероците за анализа и др. Секако толкувањето на добиените резултати од извршената анализа е составен дел од аналитиката на хемикалии.

Класификацијата на методите за анализа е комплексен процес и зависи од многу фактори. Во многу научни дисциплини не постои поделба меѓу методите, бидејќи детекцијата и идентификацијата на хемикалиите се постигнува со комбинирање на повеќе методи. Исто така, во конструкцијата на детекторите најчесто се применуваат комбинации на методи со најразлични можности, поради што не може да се постави остра граница меѓу методите. Во однос на својствата кои се определуваат, методите може да се класифицираат во неколку групи, како што се хемиски, физички или физичко-хемиски, биолошки, биохемиски, имунохемиски и органолептички методи.

Вообичаено детекцијата и идентификацијата на супстанциите се темели врз определување на едно нивно карактеристично својство. Овој проблем станува многу посложен и комплексен ако испитуваната супстанција се наоѓа во смеса на супстанции со слични својства. Поради тоа во практиката се определуваат повеќе својства на супстанцијата за да може со сигурност да се утврди нејзиното присуство во примерокот кој се испитува. *На пример:* рамнината на поларизираната светлина ја вртат само супстанции со асиметричен C-атом во молекулата.

Високите критериуми кои се поставуваат во испитувањето на хемикалиите наметнуваат постојано усовршување или модификација на постоечките методи, како и развивање нови методи.

9.1 Земање примероци за испитување

Земањето примероци за токсиколошки испитувања, нивната подготовка, обезбедување на нивниот сигурен транспорт и складирање се многу важни фактори кои влијаат на резултатот добиен од изведените испитувања. Постапката за земање примероци се врши во согласност со добрата лабораториска практика (ДЛП), и со меѓународните препораки и соодветните процедури кои обезбедуваат репрезентативност и стабилност на примерокот. Количеството на примерокот се определува со чувствителноста на аналитичкиот метод.

При земањето на примероците за испитување треба да се почитуваат следниве правила, и тоа:

- строго почитување на постапката за земање примероци;
- во работата учествуваат добро едуцирани и лиценцирани експерти;
- се применуваат соодветни алатки и постапки за земање примероци;
- внимателно да се избере местото за земање примероци врз основа на упатствата за ДЛП;
- водење точна евиденција за сите постапки во текот на земањето примероци, како и на другите податоци во однос на точното време и местото на земање, видот на алатките, опис на местото, податоци за климатските услови на местото (рН, температура, влажност), количество примерок (во грами), изглед на примерок (органолептички својства, мирис, боја), податоци за лицето кое ја спровело постапката за земање примероци;
- евиденција на сите отстапувања од упатствата за ДЛП;
- обележување или шифрирање на садовите со примероците и нивно депонирање во херметички запечатени контејнери за транспорт;
- почитување на упатствата за ДЛП за транспорт и складирање на примероците, најчесто на температура од -20°C , за да се спречи разложувањето и расипувањето на примероците за испитување;
- по потреба, присуство на овластена комисија за надзор на постапките за земање примероци за да се исклучи можноста за злоупотреба или замена на примероците.

Најчесто употребувани примероци во зависност од намената и целите на токсиколошките испитувања се: храна (прехранбени производи), вода, почва, растителен материјал и/или биолошки материјал (од животни и луѓе), како што се крв, урина, желудочна содржина, делови или цели органи (*post-mortem*), други телесни течности (пот, плунка, мајчино млеко), влакна, нокти, дел од кожа и др. Ако примероците не се испитуваат веднаш, тие се складираат/депонираат на ладно при соодветна температура без директно изложување на светлина или воздух.

9.2 Екстракција на супстанциите од примероците за испитување

Материјалот за испитување треба да се подготви со соодветни аналитички постапки. *На пример:*

- i. ако материјалот за испитување е почва, тогаш се отстрануваат сите примеси кои би пречеле во изведувањето на аналитичката постапка, како што се ситни камчиња, делови од растителен материјал и инсекти, со цел да се добие репрезентативен примерок. По потреба примерокот понатаму се хомогенизира и просејува. Хомогенизирањето може да се врши со дробење, ситнење или мелење;
- ii. определувањето на металите во биолошкиот или растителниот материјал започнува со хомогенизирање на примерокот кој понатаму во зависност од методот се третира со силни минерални киселини и други хемикалии. Исто така, може да се примени и постапка на согорување на органскиот материјал во печка за жарење. Постапката не се применува за лесно испарливите елементи, како што се жива, кадмиум, арсен, цинк, и др.

Обработката на примерокот, која е карактеристична за секоја супстанција или група супстанции продолжува со постапки кои вклучуваат подесување на рН вредноста на испитуваниот примерок во раствор, употреба на физички или хемиски постапки за таложење на протеините, течно-течна или цврсто-течна екстракција, суперкритична екстракција со јаглерод диоксид и др. Постапката на екстракција се применува за истовремено раздвојување и концентрирање на супстанцијата од материјалот кој е предмет на испитување. Ефикасноста на применетата постапка за екстракција зависи од многу фактори, како што се физичко-хемиските својства на токсичната супстанција, карактеристиките на аналитичкиот метод кој се применува за детекција, идентификација и квантификација, и други фактори.

Во практиката, за екстракција на супстанциите од примерокот кој се анализира, најчесто се применуваат постапките на:

- i. **Дестилација**
За изведување на постапката, токсичната супстанција мора да биде испарлива и термостабилна при условите на екстракција. Постапката се изведува во неутрална, кисела или базна средина во зависност од карактеристиките на супстанцијата. Дестилацијата од неутрална средина се изведува со техниката на загреан простор, т.н. *head space* техника и со гас хроматографското испитување на лесно испарливите супстанции, како што се алкохолите, естрите, етрите и др. Дестилацијата од кисела средина се применува за испитување на лесно испарливите киселини, како што е цијановодородната киселина (цијаниди), а дестилатот се собира во базен раствор. Базните супстанции се дестилираат од базен (воден) раствор, а дестилатот се собира во кисел раствор (медиум).
- ii. **Атсорпција**
За изведување на постапката се применуваат голем број атсорбенси, како што се активен јаглен, алуминиум оксид, силикагел, различни катјонски или анјонски јоноизменувачи, нејонски смоли и др.
- iii. **Молекулска филтрација**
Се применува најчесто за екстракција на големи молекули, како што се пептиди и протеини кои се испитуваат со имунохемиски и биолошки методи.
- iv. **Дијализа**
Се применува за раздвојување на слободна од врзана фракција на токсичните супстанции со протеини.
- v. **Центрифугирање (ултрацентрифугирање)**
Се применува за раздвојување на различни фракции во испитуваниот материјал и/или за пречистување на добиениот екстракт.
- vi. **Различна растворливост**
Се применува за екстракција на супстанциите од различни растворувачи кои меѓусебно не се мешаат.

9.3 Методи за испитување

Примероците во токсиколошко-хемиската лабораторија најчесто се испитуваат со следните методи, и тоа со:

- квалитативни или т.н. скрининг методи, како што се хемиските и имунолошките методи; и

- квантитативни или потврдни методи, како што се гасната и течната хроматографија (GC/LC) со масена (MS) детекција, инфрацрвена спектроскопија со фуриерова трансформација (FTIR), нуклеарно магнетна резонанса (NMR) и др.

Во процесите на детекција, идентификација и квантификација на хемикалиите во храната може да се применуваат многу методи и техники, меѓутоа во ова поглавје се претставени само оние карактеристични методи кои имаат широка примена во аналитиката на хемикалии.

9.3.1 Хемиски методи

Хемиските методи се темелат на аналитичката реакција⁶² на испитуваната супстанција (аналит) со некој познат реагенс⁶³ (вообичаено во стехиометриски однос), а резултатот од интеракцијата најчесто е промена на бојата на растворот, појава на луминисценција, формирање на талог, ослободување на гас, мирис, лесно испарливи продукти или повеќе истовремени појави.

Хемиските методи се делат на методи за квалитативно докажување и квантитативно определување. Покрај тоа, овие методи може да се поделат на гравиметриски и волуметриски методи и методи за екстракција со органски растворувачи. Со класичните хемиски методи се докажуваат многу мали количества од испитуваните супстанции изразени во грами (g), милиграми (mg), микрограми (μg). Испитувањата на супстанциите во токсиколошко-хемиската лабораторија се изведуваат со примена на хемиски, најчесто боени тестови и со микрокристални тестови.

9.3.1.1 Хемиски тестови

Хемиските тестови се применуваат во првата фаза од испитувањата со цел да се добијат некои сознанија кои може да ја забрзаат и поедностават постапката за детекција и идентификација на супстанцијата или на група супстанции за кои постојат оправдани сомневања или претпоставки дека се присутни во испитуваниот примерок. На тој начин може да се исклучат голем број други супстанции кои не се присутни во примерокот. Оваа постапка во практиката, популарно се нарекува скрининг⁶⁴. Хемиските тестови не се специфични и во многу случаи може да покажат лажно-позитивен или лажно-негативен резултат⁶⁵. Во испитувањата најчесто се применуваат: Маркисов тест (*Marquis test*), Манделинов тест (*Mandelin test*), Скотов тест (*Scott test*), Дил-Копани тест (*Dille-Koppanyi test*), Дукеноа-Левин тест (*Duquenois-Levine test*), Ван Урк (или

⁶² Хемиските реакции кои се применуваат во квалитативната хемиска анализа за докажување на супстанциите, а во квантитативната хемиска анализа за определување на супстанции се нарекуваат аналитички реакции.

⁶³ Се употребуваат: хемиски реагенси (неоргански, органски, елементи, јони, хемиска супстанција или нивни смеси), физички реагенси (елементарни честички, кванти на енергија) или биолошки реагенси (ензими, супстрати, органели, клетки, микроорганизми) кои може да предизвикаат карактеристични промени во аналитичката реакција. На тој начин може да се утврди присуство на супстанција или елемент во испитуваниот примерок. *На пример:* со раствор на калиум-фероцијанид ($\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) како хемиски реагенс, се докажува присуството на железото во аналитичката реакција.

⁶⁴ Во превод од англиски јазик, *screening*, значи проверување, проверка.

⁶⁵ Лажно-позитивниот резултат наведува на присуство на определена супстанција која во основа не е присутна во испитуваниот примерок, а лажно-негативниот резултат наведува на отсуство на определена супстанција која во основа е присутна во испитуваниот примерок.

Ерлихов) тест (*Van Urk* или *Ehrlich's test*) и др. Реагенсите кои се применуваат може да се поделат во две групи:

- **I група:** Општи реагенси кои реагираат со голем број јони (Na^+ , Fe^{3+} , Cl^- , NO_3^-), атоми (Hg, Fe, Pb), радикали (Cl^- , алкил радикал H_3C^- , радикали на органски киселини), молекули (Cl_2 , Br_2 , H_2O , AgNO_3), макромолекули, функционални (атомски) групи (алкохолна $-\text{OH}$, етерска $-\text{O}-$, алдехидна $-\text{CHO}$, кето $=\text{C}=\text{O}$, карбоксилна $-\text{COOH}$, естерска $-\text{COOR}$, amino $-\text{NH}_2$ и др.) присутни во молекулите на супстанциите. *На пример:*
 - i. Маркисовиот реагенс, дава карактеристично обојување со различни групи супстанции;
 - ii. Фосфомолибденската и сулфурната киселина, се употребуваат за докажување на органските соединенија.
- **II група:** Специфични реагенси за детекција или т.н. специфичен групен реагенс кој предизвикува појава на одредени промени, карактеристични само за една супстанција или мала група хемиски слични супстанции. *На пример:*
 - i. Нинхидрин реагенс, за докажување на аминокиселини;
 - ii. Драгендорф (*Dragendorff*) реагенс, за докажување на алкалоиди;
 - iii. Фолин-Чоколте (*Folin-Ciocalteu*) реагенс, за докажување на супстанции со фенолна група.

Во аналитиката на хемикалиите многу често се применуваат неколку специфични хемиски тестови, како што се:

- фурфуралалдехид тест, за детекција на карбаматни пестициди;
- холинестераза тест, за детекција на органофосфорни пестициди;
- натриумдитионит тест, за детекција на паракват и дикват, пестициди од групата на кватернерни азотни соединенија; и
- фуцивара тест, за детекција на халогени јаглеводороди, како што се хлорираниите растворувачи и др.

Боените тестови најчесто се манифестираат во 10 основни бои, од кои шест се бои на вионожитото, како што се црвена, портокалова, жолта, зелена, сина и виолетова во комбинација со розова, кафеава, сива и црна. Ако постојат варијации во нијансата на бојата, како што е црвено-кафеава, втората боја секогаш е доминантна. Многу често во упатството за изведување на тестот се среќава стрелка меѓу боите која ја покажува промената на бојата за време на изведување на тестот, *на пример:* црвена \rightarrow кафеава. Поради појавата на дихроизмот, бојата која се добива со тест реагенсот може да биде различна во зависност од пропуштената или рефлектираната светлина. Во многу случаи може да се појави и комбинација на бои најчесто во присуство на повеќе супстанции или во случај на обоена супстанција, со што се намалува употребата на овие тестови во испитување на некои хемикалии. Многу боени комплекси кои настануваат при реакцијата се нестабилни и бојата може да исчезне со текот на времето. Исто така, солите даваат различна боја од нивните соодветни киселини или бази.

Слободните киселини или бази кои се екстрахирани од примерокот со некои постапки, даваат подобро обојување отколку нивните соли. Бојата на

солите може да се модифицира поради присуството и/или хемиската природата на присутните јони. *На пример:*

- i. Солите на хлороводородната киселина даваат црвено обојување со Манделинов тест и сино обојување со Копани-Цвикер (*Koppanyi-Zwicker*) тест.
- ii. Базните соли на слабите киселини може да дадат различна боја поради промената на рН вредноста.

Во основа, бојата која се добива со хемиските тестови не може точно да се определи, бидејќи проценката на бојата е секогаш субјективна. Таа може да се разликува по нејзиниот интензитет во зависност од концентрацијата на супстанцијата во примерокот или од присуството на споредните супстанции, како што се онечистувањата во примерокот. Со некои тестови се добива слична боја за различни групи супстанции.

На пример: со Маркисовиот тест ќе се добие виолетова боја во присуство на различни супстанции.

Во практиката, боените тестовите за детекција и идентификација може да се применат на релативно мал број, околу 500-600 активни супстанции (лекови) и други хемикалии. За проценка на бојата, хемиските тестови се изведуваат во чисти, најчесто стаклени епрувети или на бела глазирана порцеланска плоча со униформна позадина. Минималното количество од супстанцијата во цврста форма или сув екстракт неопходно за изведување на тестот изнесува околу 1 mg. Пред да се донесе заклучокот од спроведениот тест, треба да се споредат добиените резултати од реакциите на испитуваната и референтната (стандардна) супстанција изведени под исти услови. Многу од реагенсите кои се применуваат во хемиските боени тестови, исто така, може да се применат и во хроматографијата на тенок слој како реагенси за детекција и визуелизација.

Во аналитиката на хемикалиите овие тестови имаат широката примена која се должи на нивните извонредни карактеристики, како што се:

- едноставност во работата (без потреба за посебна обука или тренинг);
- специфичност (за една супстанција или група супстанции), чувствителност и брзина на изведување на хемиската реакција;
- примена во различни лаборатории;
- минимално потребна опрема и реагенси, и мал простор за работа;
- релативно евтини испитувања;
- ги изведуваат аналитичари специјалисти или квалификувани техничари;
- добиените резултати лесно се евидентираат и толкуваат.

9.3.1.2 Микрочистални тестови

Микрочистални тестови се применуваат за детекција и идентификација на многу супстанции преку испитување и утврдување на нивната кристална структура. Цврстата супстанција или сувиот екстракт добиен со постапката на екстракција се третира со специфичен реагенс при што се добиваат мали кристали со карактеристичен облик и форма. Реакцијата се набљудува под микроскоп, а резултатите од испитувањето се споредуваат со резултатите добиени со референтните супстанции или од достапните бази на податоци.

На пример: во реакцијата на хинин со 10% воден раствор од натриум ацетат ($\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2$) се формираат мали безбојни кристали со неправилна форма карактеристични за испитуваната супстанција.

Резултатите добиени од боените и микрокристалните тестови се само индикација за присуството на определена супстанција или групи хемиски слични супстанции во испитуваниот примерок. Поради тоа, резултатите од овие испитувања мора да се потврдат со други посспецифични тестови или потврдни методи.

9.3.2 Физички и физичко-хемиски методи

Со *физичките методи* се следат и определуваат промените на физичките својства на испитуваните супстанции. Во оваа група се вбројуваат повеќе методи, како што се спектроскопијата, хроматографијата, дестилацијата⁶⁶, микроскопијата, нефелометријата, кристалографијата и другите специфични методи за определување на индексот на прекршување, специфичната ротација, вискозитетот, спроводливоста, радиоактивноста и др. Развојот и примената на физичките методи за добивање хемиски чисти супстанции од самиот свој почеток индиректно се поврзани со определувањето на нивната структура. Добиените информации за некои физички својства на супстанциите, како што се температурата на вриење, испарување, сублимација и растворливост во многу случаи го олеснуваат и помагаат определувањето на структурата и хемискиот состав на непознатата супстанција. До средината на минатиот век, хемиските методи, како што се боените реакции, алкалното топење и елементарната анализа и методите за синтеза и деградација се единствените познати алатки кои аналитичарите ги применувале во решавање на структурните проблеми, особено во органската хемија.

Последниве неколку децении, физичките методи сè почесто се применуваат за директно определување на хемиската структура на многу супстанции, што од друга страна придонесува за надминување и полека но сигурно исчезнување на класичните хемиски методи. Структурата на непознатите супстанции многу лесно, денес, може да се утврди без притоа да се користат хемиските методи и општо познатата елементарна т.н. С-Н анализа. Современите физички методи се карактеризираат со минимално количество потребен материјал од 1,0 μg до 10 mg и релативно кратко времетраење на анализата. Најраспространети физички методи се спектроскопските и хроматографските методи.

9.3.2.1 Спектроскопски методи

Најголемиот дел од методите кои се користат во аналитичките постапки за испитување на супстанции се спектроскопските (оптички) методи кои, во основа, се темелат на меѓусебната интеракција на молекулите, на атомите или јоните од супстанцијата со енергијата на електромагнетното зрачење (светлина). Се разликуваат две основни групи спектроскопски методи:

- I. Апсорпциски спектроскопски метод** кој се темели врз проучување на видот и количеството на енергијата на зрачење која испитуваната супстанција ја апсорбира. Од вкупната енергија на зрачење, супстанцијата ќе ги апсорбира само оние бранови должини или фреквенции на зрачење (кванти на енергија), кои ќе предизвикаат

⁶⁶ Во старите записи и упатствата на алхемичарите од средниот век се наведува дека со откривањето на постапката на дестилација започнал развојот на хемијата. Тој е најстариот и најраспространетиот физички метод за екстракција и пречистување на испарливите супстанции од испитуваниот медиум.

промени во енергетската состојба на атомот или на молекулата од супстанцијата. Можноста да се определи фреквенцијата на зрачењето се користи за квалитативна хемиска анализа, додека определувањето на количеството на апсорбираната енергија се користи за квантитативна хемиска анализа.

II. Емисионен спектроскопски метод го проучува видот и интензитетот на енергијата на зрачењето кое го емитира испитуваната супстанција. Оваа емисија на енергија е резултат на преминот на атомот или молекулата од возбуденото во основното енергетско ниво. Врз основа на карактеристичниот емисионен спектар, испитуваната супстанција може да се идентификува (квалитативна анализа), додека квантитативното определување се врши врз основа на интензитетот на емитираното зрачење.

Процесите на апсорпција или емисија на енергијата на зрачење се квантни процеси кои се вршат во определени порции или кванти на енергија. Фреквенцијата, брзината и брановата должина на електромагнетното зрачење зависат од природата на средината низ која се простира зрачењето. Најзначајни спектроскопски методи се:

- масена спектрометрија (*Mass Spectrometry, MS*);
- ултравиолетова и видлива спектроскопија (*UltraViolet/Visible, UV/Vis*);
- инфрацрвена спектроскопија (*Infrared spectroscopy, IR*);
- нуклеарна магнетна резонанца (*Nuclear magnetic resonance, NMR*);
- електрон-спин резонанца (*Electron spin resonance, ESR*); и
- оптичка ротациона дисперзија (*Optical Rotatory Dispersion, ORD*).

Заедничка карактеристика на сите спектроскопски методи е прикажување на резултатите во облик на спектри, дијаграми или координатни системи. Вообичаено на ордината (y-оската) се прикажува интензитетот на сигналот, а на апцисата (x-оската) се нанесуваат брановата должина или фреквенции на електромагнетно зрачење (во случај на примена на UV/Vis, IR, NMR, ESR и ORD методите). Единствено кај MS методот на апцисата се нанесува односот маса/наелектризираност на јонот (m/e). Бидејќи поголемиот број јони се еднократно, позитивно наелектризирани, многу често во практиката се употребува терминот маса, а во суштина се подразбира односот m/e.

Масената спектрометрија е еден од методите во кои не се применува електромагнетното зрачење. Во масениот спектрометар, органските молекули се јонизираат со отстранување на еден, а во поретки случаи и со отстранување на два електрони. Создадените катјони понатаму во хомогеното магнетно поле се забрзуваат и раздвојуваат во однос на нивната маса/наелектризирање. Формираниот молекулски катјон е многу нестабилен и може понатаму да се фрагментира на помали позитивни јони и неутрални молекули, од кои детекторот ќе ги регистрира само позитивните јони. Исто така, и помалите јони може понатаму да се фрагментираат, поради што масениот спектар честопати претставува збир на многу сигнали. Спектарот се снима од пониски вредности за m/e, континуирано до повисоки, при што се добиваат сигнали чиј интензитет се нанесува на ординатата. Еднаш наелектризираниот катјон има вредност еднаква на неговата маса. По правило, сигналот со највисока маса или m/e вредност е молекулскиот јон и неговата маса ја претставува молекулската маса на

испитуваната супстанција. Со масената спектрометрија се добиваат најмногу корисни информации, многу повеќе отколку со сите други останати спектроскопски методи. Покрај определувањето на молекулската маса, исто така, може да се определи и молекулската формула, како и структурата на испитуваната супстанција, која често е присутна во многу ниски концентрации од само неколку нанограми. Масената спектрометрија, како метод има и некои ограничувања. Со неа не може да се утврдат различните изомери. Стереоизомерите⁶⁷ и геометриските (позиционите) изомери даваат масени спектри кои во основа се идентични. *На пример:* ефедринот и псеудоефедринот се две супстанции кои имаат ист масен спектар.

Без додатни информации од другите методи, како што се ретенционото време во гасната хроматографија (GC) или познавањето и толкувањето на нивните карактеристични IR спектри, аналитичарите нема да бидат во можност да дефинираат дали супстанцијата е еден или друг изомер во смесата.

Спектроскопија е метод кој се темели врз проучување на зависноста на интензитетот или енергијата на емитираното, апсорбираното или расеаното електромагнетно зрачење од брановата должина. Во зависност од вредноста на брановата должина се разликуваат спектроскопија во ултравиолетово (UV), видно (Vis) и инфрацрвено спектрално (IR) подрачје.

Испитувањата со примена на **UV/Vis спектроскопија** се изведуваат во спектрално подрачје од 200 до 800 nm. Апсорпцијата на електромагнетното зрачење со определена бранова должина во ултравиолетовата и видливата спектрална област предизвикува премин на валентните (врзувачки) и надворешните (неврзувачки) електрони (или слободни електронски парови) на повисоко енергетско ниво, поради што се нарекува електронска спектрометрија. Овој метод дава корисни информации при испитувањето на соединенијата кои содржат незаситени групи, особено коњуирани и/или ароматични системи. Со проучување на UV спектрите може да се добијат некои сознанија за хемиската структурата на испитуваните супстанции. Квантитативното определување во апсорпционата спектрофотометрија се темели врз Ламбер-Беровиот (*Lambert-Beer*) закон. Испитувањата се вршат во раствор, а се применуваат растворувачи кои не апсорбираат во испитуваното подрачје, како што се вода, етанол, хексан, циклохексан и др.

IR спектроскопија се изведува во инфрацрвено спектрално подрачје од 2,5 μm до 40,0 μm . Апсорпцијата на зрачење на органските молекули во оваа област е предизвикана од промените на вибрациите на врските меѓу атомите. Можноста за примената на IR спектроскопија на сите органски соединенија, вклучително и полимерите, ја прави IR анализата една од најраспространетите методи во аналитичката хемија. Со овој метод се добиваат информации за присуството или отсуството на некои функционални групи со што практично се истиснуваат класичните хемиски методи за определување на функционалните групи. IR спектарот на една супстанција е карактеристично својство кое се споредува со „отпечаток“ на прсти.

NMR спектроскопија се темели врз апсорпцијата на електромагнетното зрачење во подрачјето на радиобранови од 10 MHz до 10⁵ MHz, предизвикана од квантната ориентација на атомските јадра во силно хомогено магнетно поле. Протонската магнетна резонанција е најраспространет метод со чија примена се

⁶⁷ Стереоизомери се супстанции кои имаат ист редослед на атомите и/или атомските групи, но различна просторна ориентација во молекулата.

добиваат корисни информации за бројот и видот на водородните атоми во молекулата, за водородните атоми кои се наоѓаат во непосредното опкружување на набљудуваниот водороден атом, за стехиометријата на алицикличните системи, за бројот на таутомерните облици во рамнотежата, и др.

ESR анализата е ограничена на испитување на молекули кои имаат неспарени електрони, поради тоа се применува за испитување на слободните радикали. Теориските основи на овој метод се идентични со NMR спектроскопијата, каде спинот на неспарениот електрон во хомогено магнетно поле има само две оријентации, паралелна и антипаралелна. Во случај кога молекулата е под дејство на силно магнетно поле, преминот од паралелна (стабилна) во антипаралелна (нестабилна) ориентација може да го предизвика електромагнетно зрачење од микробраново спектрално подрачје со бранова должина од 1-3 cm. Информациите кои се добиваат со овој метод овозможуваат определување на структурата на слободните радикали, како и утврдување на нивното присуство во смеса.

ORD анализа се изведува во UV спектралното подрачје и е ограничена само на оптички активните супстанции. Со овој метод се добиваат информации со кои може да се определи конфигурацијата на асиметричните C-атоми во молекулите.

Атомска апсорпциона спектрометрија (Atomic absorption spectrometry, AAS) е спектроскопски метод кој се темели врз селективната резонантна апсорпција на атомите од сопствените емитирани спектрални линии. AAS може да се дефинира како метод за определување на некои елементи во примерокот со мерење на апсорпцијата на зрачење на специфична и карактеристична бранова должина за секој елемент. Се карактеризира со висока специфичност, чувствителност и брзина на определување на елементите во многу области на хемиската анализа. Секој елемент во испитуваниот примерок под определени услови ќе даде спектар со карактеристични линии според кој елементите може да се идентификуваат.

Пламена спектрометрија е метод кој се темели врз емисијата на електромагнетното зрачење кога на атомите од металите ќе им се доведе соодветна енергија со која ќе се побудат нивните надворешни електрони. Електроните егзистираат само во определени енергетски нивоа кои се специфични за секој елемент. Брановата должина на емитираната светлина е карактеристично својство за секој елемент кое се користи во квалитативните испитувања. Бидејќи интензитетот на емитираната светлина е директно пропорционален со бројот на атомите или јоните кои емитираат, овој метод се применува за квантитативни определувања. Надворешните електрони на атомите од многу метали полесно се побудуваат од оние на неметалите. Поради тоа, пламен спектрофотометријата првенствено се користи за испитување на алкалните и земноалкалните метали, и нивните соли.

9.3.2.2 Хроматографски методи

Информациите кои се добиваат со спектроскопските методи, како што се молекулската маса, општата формула, структурата на незаситени и коњугираните системи, присуството или отсуството на поединечните функционални групи, видот и бројот на идентичните водородни атоми, изгледот и скелетот на C-атомите и др., може да се искористат за определување на структурата и хемискиот состав на непознатата супстанција. За да се добијат овие информации, испитувањата треба да се изведат на супстанции во чиста

состојба. Класичните хемиски методи за пречистување, како што се дестилација, таложење, седиментација, екстракција, филтрација и прекристализација не се доволно ефикасни кога се испитуваат мали количества непознати супстанции присутни во сложен медиум. *На пример:* смеси на јагледородороди и нивни деривати, полипептиди, нуклеотиди, аминокиселини, екстракти од растително и животинско потекло.

Поради тоа, се применуваат поефикасни методи за раздвојување, како што се хроматографските методи. Во аналитиката на хемикалиите се применуваат три основни видови хроматографија, како што се гасната (Gas Chromatography, GC), течната (Liquid Chromatography, LC) и тенкослојната (Thin-Layer Chromatography, TLC) хроматографија.

Во основа хроматографијата е физички метод кој се темели врз различната миграција на растворените супстанции во систем составен од две фази од кои едната е мобилна, подвижна, и втората стационарна, неподвижна фаза. Распределбата на супстанциите меѓу фазите се врши со различни механизми, како што се физичката интеракција со молекулите на растворувачот, создавањето на хемиски врски меѓу анализираната супстанција и растворувачот или спречувањето на процесот на дифузијата на молекулите од супстанцијата во матрицата на адсорбенсот. Со хроматографските методи се детектираат и идентификуваат голем број органски супстанции со многу слична структура, како и неоргански супстанции со многу слични хемиски својства. Во практиката многу често се применуваат и инструменти, најчесто комбинации на хроматографските и спектроскопските методи, како што се GC-MS и LC-MS системите со кои се постигнува ефикасно раздвојување на супстанциите од смеса и нивна сигурна идентификација со масена спектрометрија (MS) како детектор. Исто така, се развиваат и применуваат и други системи, како што е гас хроматографскиот систем во комбинација со инфрацрвена спектроскопија со фуриерова трансформација (Fourier-transform infrared spectroscopy, FTIR) како детектор. Овие системи, поврзани со персонален компјутер за обработка на добиените информациите се најмоќните алатки за детекција, идентификација и квантификација кои им се достапни на аналитичарите во многу лаборатории.

9.3.2.3 Нефелометрија

Нефелометрија, турбидиметрија и тиндалометрија се спектроскопски методи за мерење на заматувањето на колоидните системи. Излезната светлина која поминува низ заматен медиум има послаб интензитет од влезната светлина, како резултат на селективната апсорпција, рефлексија и/или расејување на светлината во сите правци. Определувањето на концентрацијата на непознатата супстанција може да се изврши на два начини и тоа со мерење на:

- со мерење на интензитетот на излезната (дифузна) светлина (за концентрирани суспензии) со примена на инструментот, турбидиметар.
- со мерење на интензитетот на расеаната светлина (Тиндалов ефект), за разредени суспензии со примена на инструментот, нефелометар.

9.3.2.4 Микроскопија

Во хемиската лабораторија, микроскопијата може да послужи како помошен метод за набљудување на кристалната или молекулската структура на испитуваната супстанција или за хемиски реакции во микроколичества на стаклена површина. Исто така, микроскопијата е незаменлива техника за детекција и идентификација на патогените микроорганизми, бактериите и

вирусите. Со фотографирање на примерокот под микроскоп се добива траен запис на резултатот.

9.3.2.5 Рефрактометрија

Рефрактометријата е физички метод кој се темели врз определување на индексот на прекршување на светлината или индексот на рефракција. Брзината на светлината во вакуум е секогаш иста. Кога светлината се движи низ друга средина, таа патува многу поспоро како резултат на постојаните процеси на интеракција (апсорпција и емисија) со атомите и молекулите во средината. Индексот на рефракција (n) е однос од брзината на светлината во вакуум (v_v) и во некоја друга средина (v_s). Индексот на рефракција најчесто се користи за квалитативно и квантитативно определување на супстанците. Квалитативното определување на непозната супстанца се врши со споредување на измерената вредност на индексот на рефракција со стандардната вредност. Исто така, индексот на рефракција се користи и за определување на степенот на чистота на супстанцата која се анализира. Квантитативното определување на растворената супстанција во растворот се врши со споредување на определениот индекс на рефракција со вредностите од стандардната крива.

9.3.2.6 Анализа на неутронска активација

Анализата на неутронска активација (Neutron Activation Analysis, NAA) или неутронска активација е чувствителна и селективна аналитичка техника за квалитативно и квантитативно испитување на голем број значајни елементи во различни видови материјали (*нр.* храна, вода, воздух/гасови, биолошки материјал, лекови, почва) и во различни области (*нр.* хемија, биологија, медицина, форензика, фармација, рударство, геологија, животна средина, археологија). NAA се темели врз мерење на карактеристичното зрачење од радионуклидите, формирани со неутронското зрачење на испитуваните примероци. Оваа техника не го уништува примерокот и поради тоа може да се употребува во испитувањата на историските артефакти и уметничките дела. Исто така, NAA се користи за определување на активноста на радиоактивните примероци.

Во примената на оваа техника се користи извор на неутрони, како што е нуклеарниот реактор за истражувачки цели со топлинска моќност од 10 до 30 kW или генератор на неутрони. Испитуваниот примерок се бомбардира со неутрони, при што се формираат радиоактивни изотопи на присутните елементи. Гама зрачењето кое се емитира при распаѓањето на овие изотопи се мери со детектор, гама-спектрометар. Најчести техники за неутронската активација кои рутински се применуваат во испитувањата на елементите во храната се:

- i. инструментална анализа за неутронска активација (Instrumental Neutron Activation Analysis, INAA), која се изведува директно врз озрачените примероци, и
- ii. анализа за радиохемиска неутронска активација (Radiochemical Neutron Activation Analysis, RNAA), која се изведува по извршената хемиска сепарација за отстранување на онечистувањата или за концентрирање на радиоизотопите од интерес во озрачените примероци.

Со неутронската активација може да се определуваат многу елементи во релативно ниски концентрации (<1ppm). Меѓутоа, оваа техника се карактеризира

со повеќе недостатоци. Имено, озрачените примероци може да останат радиоактивни подолго време по анализата, поради што треба да се обезбедат соодветни услови за ракување, складирање и отстранување на радиоактивниот материјал. Исто така, лимитираната достапност или недостатокот на генератори на неутрони, како и појавата на новите инструментални техники (*џр.* ICP-OES, ICP-OAS, ICP-MS) на комерцијалниот пазар кон крајот на 20. век, имаа голем придонес во намалувањето на интересот на аналитичарите за оваа техника.

Физичко-хемиските методи имаат широка примена во индустриските и научно-истражувачките лаборатории. Овие методи се карактеризираат со голема брзина и чувствителност, а се темелат на карактеристичните промени на физичките својства од испитуваните супстанции во аналитичките реакции. *На џример*, еквивалентната точка или крајот на реакцијата при титрација не се врши визуелно, туку со примена на спектроскопските системи кои ги регистрираат физичките или хемиските промени.

Во многу случаи се мерат само некои карактеристични својства на супстанцијата, како што се електропроводноста и рефлексija на светлината. Физичко-хемиските методи овозможуваат постојана контрола на некој процес или детекција на некои хемикалии во испитуваната средина. Во групата на карактеристични физичко-хемиски методи се вбројуваат: колориметрија (фотометрија), полариметрија, луминисценција, потенциометрија, кондуктометрија, поларографија, рефрактометрија и др.

9.3.2.7 Колориметрија

Колориметрискиот метод се темели врз визуелно споредување на интензитетот на бојата од растворот со непозната концентрација со стандардни раствори со позната концентрација кои имаат иста боја со испитуваната супстанција⁶⁸. Се применува за квалитативно и квантитативно определување на непозната супстанција во раствор. Ако супстанцијата во својата молекула не содржи определени функционални или атомски групи кои ја прават обоена, со хемиска реакција на дериватизација таа може да се трансформира во ново обоено соединение и на тој начин индиректно да се определи нејзината концентрација. Овој метод е првата практична примена на групата методи познати под називот молекулска апсорпциона спектрометрија. Со фотометријата се мери релативното намалување на интензитетот на пропуштената светлина по минување низ примерокот во однос на растворувачот. Количеството на апсорбираната светлина е пропорционално со концентрацијата на испитуваната супстанција.

9.3.2.8 Полариметрија

Полариметријата е инструментален метод кој во основа се темели врз интеракцијата меѓу оптички активната супстанција и линеарно поларизирана светлина со определена бранова должина, при што рамнината на поларизираната светлина се врти налево или надесно, под некој агол (α). Вртењето на рамнината на поларизираната светлина зависи од температурата, оптичката активност на супстанцијата, брановата должина на светлината, концентрацијата и должината на патот кој го минува поларизираната светлина низ раствор од оптички активна

⁶⁸ Многу органски и неоргански супстанции во определени растворувачи, најчесто вода, градат обоени раствори.

супстанции. Оптичка активност имаат сите супстанции кои се карактеризираат со својството на хиралност (асиметричност) во својата молекула, поради што супстанциите ја вртат рамнината на поларизираната светлина. Оваа појава се нарекува оптичка ротација, а супстанциите се оптички активни супстанции или енантиомери. Со помош на полариметријата се врши квантитативно определување и карактеризација на оптички активните супстанции, споредувајќи ги нивните измерени вредности за специфичната ротација, со теоретските вредности објавени во научната литература. Исто така може се определува и кинетика на реакција преку следење на промените на аголот на ротација во функција од времето, *на пример*, инверзија на сахароза⁶⁹ или во случај на ензимските реакции. Полариметријата како инструментална техника е многу значајна за определување на карактеристичните својства на оптичките изомери, како и за анализирање на нивната молекулска структура.

9.3.2.9 Луминисценција

Луминисценција е појава на емисија на електромагнетно зрачење, т.н. ладна светлина, како резултат на возбудената состојба на атомот. Оваа состојба на атомот може да биде предизвикана од електромагнетното зрачење, дејството на слободните електрони, катодните, рентгенските и UV зраци, радиоактивното зрачење, електричното празнење, хемиските или биохемиските реакции. Поради тоа луминисценцијата се дели на:

- фотолуминисценција (предизвикана со светлосна енергија);
- хемилуминисценција (енергија ослободена во хемиска реакција);
- електролуминисценција (предизвикана со електрична енергија);
- термолуминисценција (предизвикани со термичка енергија);
- радиолуминисценција (предизвикана со јонизирачко зрачење) и др.

Според времетраење на емисијата на зрачење, фотолуминисценцијата се дели на флуоресценција и фосфоресценција. Флуоресценцијата како процес се изведува се додека постои надворешно влијание, како што е примарно зрачење кое врши побудување на атомот, а фосфоресценцијата се одвива и по престанок на надворешното влијание. Некои неоргански и органски супстанции имаат способност да го намалат или целосно да го инхибираат процесот на флуоресценција. Оваа појава на запирање или гасење на процесот не е резултат на хемиските промени во испитуваниот примерок, туку е резултат на појавата на т.н. „негативна“ катализа. Со ова својство се карактеризираат халогените елементи, катјоните на некои елементи (*вр.* Fe, Ni, Cu, Mn, Co), ароматичните амини, полифенолите и др. Фотометриското определување на интензитетот на флуоресценција се нарекува флуориметрија. Интензитетот на флуоресценција зависи од многу фактори, како што се природата на супстанцијата, концентрацијата, температурата, рН вредноста на средината и др. Со мерење на интензитетот на флуоресценција може да се испитуваат физичко-хемиските својства на некои супстанции.

9.3.2.10 Потенциометрија

Потенциометриското испитување или титрација е квантитативен електрохемиски метод со кој се мери потенцијалот на раствор од електролитот во електрохемиската ќелија, во рамнотежни услови и отсуство на струја ($I=0$).

⁶⁹ Хидролитичко разложување на сахарозата на L-фруктоза и D-глукоза (инвертен шеќер).

Хемиските трансформации на супстанциите кои настануваат во електрохемиската ќелија влијаат на појавата на електрична струја. За разлика од вообичаените волуметриски методи, еквивалентната точка на титрацијата не се определува со промена на бојата на растворот, туку со физичко-хемиска величина која ја претставува промената на електричниот потенцијал. Во зависност од начинот на кој се мери потенцијалот, со потенциометар или капиларен електрометар, овој метод се нарекува потенциометриски или електрометриски квантитативен метод.

9.3.2.11 Кондуктометрија

Кондуктометријата е електрохемиски метод со кој се утврдува промената на отпорот на раствор на некој електролит. За растворот на електролитот, каде јоните го пренесуваат наелектризирањето, се користи поимот спроводливост. Електричната спроводливост на еден електролит се изразува како реципрочна вредност на отпорот и зависи од температурата, природата и концентрацијата на растворената супстанца. Мерењето на спроводливоста се темели врз мерење на отпорот на проводникот. Проводникот може да биде метал, жица или раствор на електролит.

Кондуктометриските аналитички методи може да бидат директни кондуктометриски методи и кондуктометриски титрации. Директната кондуктометрија овозможува непосредно определување на концентрацијата на испитуваниот раствор со мерење на спроводливоста на растворот. Методот има ограничена примена поради неселективната природа на спроводливоста на растворите од електролити. Поради тоа директната кондуктометрија се користи само во некои случаи, како што се определување на содржината на сол во морската вода, определување на содржината на некој силен електролит, неорганска киселина или смеса на растворени соли.

Кондуктометриските мерења се применуваат за определување на степенот на чистота на водата за пиење како и квалитетот на дестилираната или на деминерализираната вода. За кондуктометриските мерења се употребуваат инструменти наречени кондуктометри. Кондуктометриското титрирање овозможува квантитативно определување на испитуваните супстанции преку промената на спроводливоста на растворот. Во текот на хемиската реакција настанува хемиска измена на јоните како последица на реакциите на таложење, неутрализација или комплексирање на јоните. Резултатите од мерењето се претставуваат графички со крива на титрација. Кондуктометриската титрација се применува во оние случаи кога не може да се употреби индикатор, ако растворите се матни или се обоени. Исто така, овој метод се применува и во случаи кога треба да се избегне употребата на индикатори поради можна субјективна грешка на аналитичарот. Кондуктометриската титрација се карактеризира со едноставност и чувствителност, поради што се применува во квантитативната хемиска анализа.

9.3.2.12 Поларографија

Поларографијата е електрохемиски метод⁷⁰ која се темели врз мерење на јачината на струјата што се создава при редукција на испитуваниот јонски вид врз површината на работната електрода, најчесто живина капечка електрода. Од

⁷⁰ За развојот на поларографија, чешкиот хемичар Јарослав Хејровски (Jaroslav Heyrovský, 1890-1967) во 1959 година ја добил Нобеловата награда за хемија.

добиената крива, јачина на струја-електроден потенцијал може да се добијат информации за природата и концентрацијата на испитуваниот јонски вид во растворот. Поларографските методи се употребуваат за идентификација и квантитативно определување на многу метали, како што се бакар, цинк, олово, манган, хром, молибден и волфрам, и за органските соединенија, како што се хинони, кетони, алдехиди, халогени и нитросоединенија во испитуваните примероци.

9.3.3 Биолошки методи

Биолошките методи во научната и стручната литература многу често се нарекуваат токсиколошки методи. Се карактеризираат со можност за *ин vivo* следење на ефектите на многу хемикалии во организмот на експерименталните животни. Од добиените резултати со математички пресметки и со високо ниво на сигурност може да се изврши проценка на безбедноста и ефектите кои хемикалиите ќе ги предизвикаат кај хуманата популација. За таа цел се применуваат некои токсиколошки параметри, како што се минимална летална доза, средна летална доза, апсолутна летална доза, праг на надразливост и др. Испитувањата се изведуваат со претходна подготовка која опфаќа:

- протоколи и постапки за испитување на експерименталните животни;
- избор на животни (*ипр.* глувци, стаорци, кучиња, мачки, птици, полжави, риби, жаби, црви);
- начини на внесување на хемикалиите во организмот на животните (директно или индиректно со перорална, дермална или инхалациона апликација);
- избор на медиумот (храна, вода, воздух) за апликација на хемикалии; и
- можност за екстраполација на добиените резултати од животните на луѓето.

9.3.3.1 Биосензори

Потребата за брзи и релативно евтини методи за детекција на значајни хемиски и биолошки супстанции во токсични концентрации во храната, водата и животната средина го условија развојот на новите т.н. алтернативни системи, како што се биосензорите. Тие се чувствителни, брзи и преносливи детектори кои обезбедуваат селективни, квантитативни или полуквантитативни аналитички информации.

Биосензорите се сложени аналитички системи во чиј состав се наоѓаат чувствителен биолошки елемент т.н. биорецептор, елемент за детекција (сонда) и направа или конвертор кој може да го претвори биолошкиот одговор во еквивалентен мерлив електричен сигнал. При детекција на токсичната супстанција се формира комплекс со биорецепторот по принцип на антиген-антитело, ензим-супстрат или рецептор-лиганд реакција. Биорецепторот може да биде ткиво, антитело, ензим, микроорганизам, органела, клеточен рецептор, нуклеинска киселина (ДНК) или бактериофаги⁷¹ (фаги). Конверторот може да биде оптички, електрохемиски, термометриски, пиезоелектричен, магнетен и микромеханички систем или комбинација на еден или повеќе методи.

Во прехранбената индустрија, биосензорите се применуваат за детекција на некои хемикалии, лекови (*ипр.* антибиотици, сулфонамиди), патогени

⁷¹ Тоа се вируси кои се врзуваат за специфичните рецептори на површината на бактериите. Се употребуваат за идентификација на различни патогени микроорганизми.

микроорганизми и нивните токсини и др. Исто така, во храната може да се детектираат вируси, бактерии, протеини, биотоксини и некои алергени. Во однос на биолошкиот елемент за препознавање, биосензорите се класифицираат во три групи:

- i. **ензимски биосензори**, со кои се определува селективната инхибиција на ензимската активност со специфичните хемикалии (т.н. мониторинг на храната);
- ii. **клеточни системи**, како што се бактерии, габи, квасци, растителни и животински клетки кои го детектираат одговорот на системот (клетката) по изложеност на хемикалии, соодветен на нејзината токсичност;
- iii. **биосензори со специфичен афинитет** кон една хемикалија или група на структурно слични хемикалии. Овие афинитетни биосензори се чувствителни, селективни и разновидни за поширока група на различни патогени бактерии и/или нивните токсини (*нр.* ботулин токсин), зоотоксини, остатоци на пестициди, ветеринарни лекови и др. Се применуваат во мониторинг на храната и животната средина.

Биосензорите се моќни аналитички системи коишто се употребуваат за следење на безбедност на храната. Исто така, имаат широка примена во решавање на одредени аналитички проблеми во значајни области, како што се медицината, животната средина, процесните индустрии, националната одбрана и безбедност и др.

9.3.4 Биохемиски методи

Биохемиските методи се применуваат за испитување на хемискиот состав на органските и неорганските супстанции застапени во организмот како целина, во поединечните органи и ткива, како и во самите клетки. Истовремено со овие методи се проучуваат физичко-хемиските својства на некои супстанции кои може да се присутни во организмот. Методологијата на научните испитувања во биохемијата е разновидна и честопати многу сложена. Таа опфаќа низа методи и постапки за издвојување и идентификација на голем број неоргански и органски супстанции кои се наоѓаат во организмот. Тоа се најчесто методи од неорганската и органската хемија, модифицирани и приспособени за работа со биолошкиот материјал, како што се: физичко-хемиските методи за екстракција, пречистување, концентрирање, идентификација и квантификација со примена на хроматографски, електрофоретски и спектроскопски методи. Во биохемиските методи се вбројуваат и низа други специфични методи, како што се ензимските и имуноензимските методи. Ензимите се катализатори со биолошко потекло и колоидна природа. По хемиска структура тие се прости или сложени протеини (пептиди) кои влијаат и го овозможуваат текот на биохемиските процеси во живиот организам. Присуството на карбаматните и органофосфорните пестициди во организмот ќе предизвика специфично инхибиторно дејство на активноста на ензимот холинестераза, многу често со летален ефект.

9.3.5 Имунолошки методи

Во аналитиката на хемикалиите, имунолошките (имуно) методи најчесто се употребуваат за квалитативни и полуквантитативни определувања и поретко за квантитативни определувања на голем број активни супстанции и хемикалии. Овие методи се темелат на формирање на термодинамички стабилен антиген-

антитело комплекс, меѓу посебно дизајнирано антитело⁷² кое се врзува за испитуваната супстанција (или група супстанции) и за хемикалиите присутни во примерокот. Позитивната реакција е резултат на компетитивното врзување на антителото (познато количество означен антиген) со непознато количество испитувана супстанција. Детекцијата на антигените или антителата е возможна само ако реакцијата антиген-антитело може да се визуелизира или да се регистрира аналитичкиот сигнал⁷³ во методот.

Поделбата на имунометодите зависи од карактеристиките на антигените (нивниот број, големината и структурата на антигенската детерминанта), карактеристиките и специфичноста на соодветните антитела, концентрацијата на антигенот кој се определува и др. Сите методи кои се темелат на реакцијата антиген-антитело во основа може да се поделат во две групи, индиректни и директни методи.

Индиректните методи се карактеризираат со слаба чувствителност, бидејќи за формирање на талози е потребно поголемо количество реагенти.

Директните методи се карактеризираат со висока чувствителност, бидејќи се применуваат инструменти кои директно ја мерат реакцијата и не зависат од појавата на талогот.

Во однос на останатите методи, имунометодите се карактеризираат со одредени предности, како што се:

- едноставна подготовка и релативно лесно изведување на имунометодите;
- во некои случаи подготовката воопшто не е потребна;
- вообичаено реакциите се карактеризираат со добра чувствителност при ниски концентрации;
- за изведувањето на реакциите, потребно е минимално количество примерок.

Исто така, имунометодите се карактеризираат и со одредени недостатоци:

- реакциите се карактеризираат со ограничена специфичност поради појавата на вкрстена реактивност меѓу активните супстанции и структурно сличните соединенија присутни во испитуваниот примерок;
- интерферирачките супстанции, ако се присутни во биолошкиот матрикс може да дадат лажно-позитивен или лажно-негативен резултат;

⁷² Антитела (имуноглобулини, Ig) се протеини, кои во организмот на ѝрбетниците ги продуцираат Б-лимфоцитите (определен тип бели крвни клетки). Тие се наоѓаат во крвта, лимфниот систем, ткивата и мембраната на слузокожата. Општата структура на сите имуноглобулини во организмот е многу слична. Меѓутоа разликите во аминокиселинската и јаглекиселинската секвенца, молекулската маса и наелектризирањето, овозможуваат постоење на широка разновидност од антитела во организмот. Аминокиселинската секвенца на имуноглобулините е специфична за определен антиген. Антигените најчесто се протеини, нуклеински киселини, сложени липиди, полисахариди, ксенобиотици, бактерии и вируси и нивните токсини кои во контакт со организмот поттикнуваат одбранбени реакции и формирање на антитела во организмот. Антителата се продуцираат за секој тип макромолекули, а методите кои се темелат на реакцијата антиген-антитело имаат широка примена во научно-истражувачката работа и во клиничките испитувања.

⁷³ Во основа, аналитичките сигнали кои се добиваат во методите, секогаш се во корелација со физичките и хемиските својства на испитуваните супстанции. Информациите за состојбата или процесите кои се одвиваат во испитуваниот примерок се поврзани со сигналот. Карактеристични аналитички сигнали се: промена на бојата на растворот, појава на талози со различна боја и морфологија, температурна разлика, напон, струја, отпор, спектрални линии, апсорбација, интензитет на емитирана светлина, трансмисија, флуоресценција, индекс на прекршување и др.

- имунометодите не може да се применат за детекција и идентификација на секоја позната супстанција;
- резултатот добиен од еден имунолошки, квалитативен, метод не може да се потврди со друг имунолошки, квалитативен, метод.

Во практиката најчесто се применуваат следниве имунометоди, и тоа: имуноелектрофорезата, имунофлуоресцијата, радиоимунолошките методи, ензимско имунолошките методи и имунолошките методи со флуоресцентна поларизација.

9.3.5.1 Имуноелектрофореза

Електрофоретската сепарација на протеините се темели врз разликите во наелектризирањето или во разликите на нивните молекулски маси. Под влијание на едностраната струја протеините се движат кон анодата или катодата во зависност од нивното наелектризирање. Најголема примена денес има електрофорезата на полиакриламид гел (*Polyacrylamide gel*, PAA) во присуство на натриум додецил сулфат (*Sodium dodecyl sulfate*, SDS). Детекцијата на електрофоретски раздвоените и денатурирани протеини се врши со имунолошки реакции. Антителата кои се специфични за одредени протеини се додаваат во гелот. На местото каде се случува антиген-антитело реакцијата се формираат таложни линии. Врз основа на големината на таложната линија може да се определи количеството на протеините во примерокот. Вообичаено овој метод најчесто се користи за квалитативна и полуквантитативна анализа на протеините во испитуваниот примерок. Современите имунолошки методи се темелат на мерење на количеството на обележаните антигени (или антитела) кои реагираат со индикаторските молекули. Обележувањето на антигените и антителата се врши со флуорофори за имунофлуоресцентни методи, радиоактивно за радиоимунолошки методи, со ензими за ензимски имунолошки методи или со хемилуминисцентни обележувачи за луминисцентни имунолошки методи.

9.3.5.2 Имунофлуоресценција

Со имунофлуоресценцијата (*ImunoFluorescencia*, IF) се мери интензитетот на флуоресценција. Индикаторската молекула е обележана со флуоресцентна боја која има карактеристични бранови должини на возбудување и емитирање. Овие методи се комбинација од хистолошки и имунолошки техники кои се применуваат за детекција на антигени во ткива, клетки, микроорганизми и др.

Имунофлуоресцентните методи може да бидат:

- директни*, за детекција на антигени во ткивата или во клетките со употреба на специфични антитела кои се конјугирани со флуоресцентни молекули;
- индиректни*, во случај кога се употребуваат анти-секундарни антитела кои се обележани со флуоресцентни молекули.

9.3.5.3 Радиоимунолошки методи

Кај овие методи индикаторските молекули се обележани со радиоизотоп (*џр.* јод, ^{125}I или трицијум, ^3H). Радиоимунолошките методи (*RadioImmunoAssay*, RIA) се високо чувствителни методи кои имаат широка примена во:

- утврдувањето на присуството и концентрацијата на антигените;

- утврдувањето на концентрацијата и афинитетот на антителата; и
- докажување на имунокомплексот.

Овие методи може да се користат за квантитативна анализа на протеините, хормоните и многу други токсични супстанции во различни видови примероци.

9.3.5.4 Ензимски имунолошки методи

Кај ензимските имунолошки методи (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*, ELISA) индикаторската молекула е ковалентно врзана за ензимот. Квантитативното определување се врши спектрофотометриски со мерење на брзината на реакцијата со која ензимот го преведува супстратот во обоен продукт. Најчесто се применуваат оние ензими кои лесно го преведуваат безбојниот супстрат во обоен продукт, како што е алкалната фосфатаза која го преведува безбојниот супстрат, *p*-нитрофенил фосфат во жолто обоен продукт, *p*-нитрофенол. Ензимските имунолошки методи се користат за квантитативно определување на протеините, хормоните и многу други супстанции во телесните течности и хомогенати од ткива. Исто така, се применуваат за детекција и квантификација на некои хемикалии, микотоксини, пирилизидински алкалоиди и патогени бактерии (*ḡp. Clostridium botulinum*) присутни во храната. Вообичаено, лимитот на детекција на овие методи е во опсег од 0,1 до 5 ppm.

9.3.5.5 Имунолошки методи со флуоресцентна поларизација

Имунолошките методи со флуоресцентна поларизација (*Fluorescence Polarization Immuno Assay*, FPIA) се употребуваат за брза детекција и квантификација на различните супстанции, како што се пестицидите и микотоксините во храната и други хемикалии и/или нивните метаболити во биолошкиот материјал. Во реакцијата антиген-антитело се применуваат т.н. флуорофори, средства за обележување, како што се флуоресцеин, родамин, еозин и др. Кога се третираат со линиски поларизирана светлина со соодветна бранова должина од 490 nm, молекулите на флуоресцеинот ја апсорбираат енергијата на зрачење при што се возбудуваат, а вишокот на енергија со повисока бранова должина од 520 nm се емитира како флуоресцентна светлина од испитуваниот комплекс со анализот. Се детектира и мери промената во поларизација на емитираната флуоресценција која е обратно пропорционална со концентрацијата на анализот во примерокот. Методот се карактеризира со висока чувствителност, едноставност, брзина и повторливост. Единствениот недостаток е потенцијалната интерференција на реактантите со матриксот од примерокот.

9.3.6 Органолептички методи

За детекција и идентификација на некои хемикалии во храната, животната и работната средина може да послужат сетилата за вид, слух, мирис, вкус, допир, дразнење на кожата и слузокожата. Органолептичките методи се субјективни методи, бидејќи резултатот од испитувањата зависи од способностите на аналитичарот и неговите сетила со кои тој може да ги почувствува и забележи карактеристичните појави или дразби. Способноста на луѓето за органолептичка детекција и идентификација на хемикалиите, може да се развие првенствено со соодветна обука или тренинг.

Симптомите и знаците на труење се многу посигурен индикатор за присуството на некои хемикалии во животната и работната средина. Меѓутоа, живите организми многу често на присуството на различни хемикалии реагираат со слични симптоми и знаци на труење, како што се: дразнење на слузокожата на очите, носот, устата и грлото, печење и болки по кожата, или појава на други симптоми, како што се главоболка, вртоглавица, гадење, повраќање, слабеење на видот поради миоза⁷⁴ и др.

Органолептичките методи кои се применуваат за детекција и идентификација на хемикалиите се карактеризираат со некои недостатоци.

На пример:

- i. со сетилото за вид не може да се забележат многу појави и знаци, како што се промената на составот, конзистенцијата, флуидноста, слабите промени на бојата или чистотата на примерокот за испитување;
- ii. мирисот е субјективен фактор:
 - иперит (хемикалија од групата на бојни отрови) има мирис кој потсетува на лук, рен или сенф во зависност од концентрацијата;
 - голем број хемикалии со соодветна чистота кои се применуваат за анализа или синтеза немаат карактеристичен мирис, додека техничките хемикалии имаат мирис кој потекнува од присутните нечистотии;
 - вистинскиот мирис на хемикалиите може да биде маскиран со додаток на други хемикалии.

Проверката на добиените резултатите од органолептичките методи се врши со примена на објективни т.н. потврдвачки методи. Исто така, потврдата на добиените резултати од испитувањето на супстанцииите во примерокот може да се направи и со истиот систем со кој е извршена идентификацијата (*на пример*: со гасна или со течна хроматографија), меѓутоа со употреба на различни колони и детектори и/или со постапка на хемиска дериватизација. За определување на некои специфични супстанции се применуваат дополнителни и/или други посепцифични методи за идентификација и квантификација.

Прашањето за безбедност на храната има исклучително значење за животот и здравјето на луѓето и пазарната економија на храната. Оттаму, произлегува и постојаната потреба за подобрување на карактеристиките на достапните методи или развој на нови посоефицирани аналитички методи за контрола на квалитетот на храната и проценката на ризикот.

⁷⁴ Стеснување на зеницата на окото.

10. ПРОЦЕНКА НА РИЗИК ПРИ ИЗЛОЖЕНОСТ НА ХЕМИКАЛИИ ОД ХРАНА

Сите живи суштества, секојдневно преку храната и водата се изложени на дејството на голем број хемикалии и нивни смеси, токсичен отпад, генетски модифицирана храна и нови технологии коишто можат да предизвикаат несакани ефекти по животот и здравјето на луѓето и животните. Покрај адитивите кои намерно се додаваат, во храната може да бидат присутни и други хемикалии и контаминенти, најчесто како резултат на антропогени извори на контаминација од животната средина или поради несоодветниот третман во земјоделското и/или индустриското производство. Бројот на хемикалии кои се наоѓаат во употреба во светот, денес е многу голем, но исто така, и на сите други новосинтетизирани хемикалии кои секоја година се појавуваат на пазарот и истовремено во животната средина и храната. Оценката за безбедноста на храната вклучува проценка на ризикот за сите супстанции присутни во храната, како и на оние кои немаат карактеристични структурни и/или физиолошки вредности во организмот.

Безбедноста на храната е предмет на постојан интерес и мониторинг на Организацијата за храна и земјоделство на Обединетите Нации (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*, FAO UN) од незиното формирање во 1945 година, и на Светската здравствена организација, СЗО (*World Health Organization*, WHO) од 1948 година. На самиот почеток овие организации спроведуваа надзор врз присуството на патогените микроорганизми и појава на болестите кои се појавуваат или пренесуваат преку храната⁷⁵. Хемиската безбедност на храната за многу супстанции кои се употребуваат во нејзиното производство, преработка, чување/складирање, како што се пестицидите и адитивите е предмет на постојан интерес и мониторинг на заедничката експертска комисија FAO/WHO за адитиви и контаминенти во храната (*Joint Expert Committee on Food Additives and Contaminants*, JECFA) и на комисијата на *Codex Alimentarius* (ФАО и СЗО) од 50-тите години на минатиот век, а со цел донесување на меѓународни стандарди од областа на безбедност на храната. Проценката на ризикот е предмет на интерес на научната јавност и регулаторните агенции од 60-тите години на минатиов век.

Од 1980 година проценката на безбедноста на храната е вклучена во меѓународната програма за хемиска безбедност (*International Programme on Chemical Safety*, IPCS), со цел донесување на принципите за воспоставување на граничните вредности за адитивите и пестицидите во храната, водата, почвата и работната средина. Развојот на инструменталните методи и техники овозможува детекција, идентификација и квантификација на голем број потенцијално токсични супстанции присутни во храната, поради ненамерна контаминација на прехранбените производи. Вниманието на научната јавност во тој период сè повеќе се фокусира на развојот на нови механизми за зачувување на безбедноста на храната.

Од 90-тите години на минатиов век безбедноста на храната е предмет на работа на експертските комисии и научните конференции кои донесуваат научно

⁷⁵ До денес се регистрирани повеќе од 200 болести кои може да се пренесат со патогените микроорганизми од животните на луѓето преку синцирот на исхраната, а еден од тие микроорганизми е салмонелата, грам негативна бактерија од фамилијата Enterobacteriaceae.

засновани одлуки по претходно спроведени токсиколошки студии и евалуација на супстанциите. Од 1994 година во проценката на ризикот при изложеност на контаминираната храна се применуваат стандардни процедури кои се темелат на научните студии пропишани од комисијата на *Codex Alimentarius*. Од 2000 година со резолуцијата на земјите членки на СЗО, безбедноста на храната добива највисок приоритет во обидите за зачувување и одржување на животот и здравјето на луѓето. Европската Унија (ЕУ) со законот за храна во 2002 година ја формираше Европската агенција за безбедност на храната (*European Food Safety Authority*, EFSA) чија континуирана задача е проценка на ризикот за луѓето и за животните при изложеност на хемикалии преку храната.

Ризикот е математичка функција со која се дефинира веројатноста за појавување на несаканите ефекти по изложеност на некоја супстанција⁷⁶ под дефинирани услови во зависност од количеството на супстанција на којашто луѓето се изложени, времетраењето на изложеност, општата физиолошка состојба на организмот, полот, возраста и др. Соодветно, ако супстанцијата се употребува во согласност со препораките за начинот и количеството за нејзината употреба, безбедноста ќе биде поголема, а ризикот за појавата на несаканите ефекти ќе биде минимален или воопшто нема да се појави. Ризикот, претставен математички е производ од опасноста и изложеноста, како што е прикажано со релацијата (8).

$$\text{Ризик} = \text{опасност} \times \text{изложеност} \quad (8)$$

Хемиската опасност или токсичност е можна закана за здравјето на луѓето поради суштинските и карактеристичните т.н. интензивни својства на супстанцијата и нејзината способност да предизвикува оштетување на органите (*ипр.* бубрезите, црниот дроб), појава на рак или други несакани ефекти во организмот. Овие својства зависат од видот, формата, хемискиот состав и структурата на супстанцијата, а не зависат од нејзиното количество. Изложеност претставува ниво или концентрација на супстанцијата во храната, водата, воздухот или дозата на лекот. Како се зголемува или се намалува изложеноста со време или со концентрација, така се менува и ризикот на изложеност. Проценката на ризик е неопходна процедура за секоја супстанција или смеса на супстанции кои се карактеризираат со долготрајност и биоаккумулативност во животната средина и чија појава може да претставува потенцијална опасност за луѓето и животните и квалитетот на животната средина. Исто така, изложеност може да настане во тек на производството или употребата на супстанциите во работната или животната средина.

Процената на ризикот е логичен и научно утврден процес со кој се дефинира веројатноста за појава на можните несакани ефекти кај изложените лица, како и природата и интензитетот на тие ефекти врз животот и здравјето на луѓето под одредени услови на изложеност. Овој процес се одвива во четири основни фази, и тоа: идентификација на опасност, карактеризација на опасност, проценка на изложеност, и карактеризација на ризикот.

⁷⁶ Во научната и стручната литература поимите супстанција, соединение или хемикалија се употребуваат секогаш со исто значење кога треба да се означи или дефинира некоја позната молекулска структура. Во друг контекст нивното значење не мора да биде идентично. *На пример:* во Европското законодавство, според REACH регулативата (REACH legislation, European Parliament 2006a) поимот супстанција може да се однесува на нечистотија или стабилизатор како заеднички, составен дел на некоја поголема целина односно молекулска структура.

10.1 Идентификација на опасност

Под идентификација на опасност се подразбира постоење на сигурни докази според кои испитуваната супстанција под одредени услови на изложеност може да предизвика појава на несакани ефекти. Тоа е првата фаза во проценката на ризикот која вклучува детекција и идентификација на потенцијално токсичните супстанции. Дефинирани се два вида на опасност:

- i. Опасност со гранична концентрација или праг на потенцијално токсична супстанција по која следи појавата на несакан ефект, т.н. *threshold effect*. Ефектот може да се појави по изложеност на одредени, најчесто високи концентрации на супстанцијата (доза), но исто така, може и да не се појави соодветен биолошки или статистички значаен одговор. Постојат голем број расположливи бази на податоци од кои може да се добијат вредни информации за сите познати супстанции кои имаат концентрациски праг за појавата на несаканите ефекти. Односот доза-одговор кој ја карактеризира појавата на несакани ефекти, може да се искористи као основа за дефинирање на прифатливо ниво на изложеност на луѓето со некоја супстанција.
- ii. Опасност без дефинирана почетна гранична концентрација или праг на потенцијално токсична супстанција за појава на несакан ефект т.н. *non-threshold effect*. За сите супстанции кои немаат концентрациски праг, како што се генотоксичните супстанции се претпоставува дека секоја концентрација и/или ниво на изложеност на овие супстанции, носи одреден, најчесто висок ризик по животот и здравјето на луѓето.

Разликата меѓу овие видови опасност е значајна за карактеризацијата на опасноста. Потврда за несаканите ефекти на супстанциите најчесто се добиваат од резултатите на испитувањата спроведени врз експерименталните животни, ефектите забележани врз хуманата популација по хаварии или природни несреќи (хумана епидемиологија), *ин vivo* или *ин виџро* испитувањата, компјутерските симулации со квантитативен однос структура-активност (QSAR) за предвидување на токсичност на нови супстанции и др. Храната е главен извор на изложеност на хуманата популација со широка палета на хетерогени токсични хемикалии кои може да се поделат во неколку групи, како што се: ендогени токсични хемикалии од растително и животинско потекло, контаминенти од животната средина, супстанции кои се применуваат во сите фази во процесите на производство на храната (пестициди и адитиви), од материјалот за пакување на храната и др.

10.2 Карактеризација на опасност

Карактеризација на опасност вклучува дефинирање на концентрацијата со која испитуваната супстанција ќе предизвика несакан ефект кај поединец или на ниво на популација. Се темели врз односот доза-одговор кој се следи и карактеризира во испитувањата врз експерименталните животни. Дозите кои ќе предизвикаат соодветни ефекти кај животните може да се екстраполираат⁷⁷ врз

⁷⁷ Екстраполација или предвидување на токсичните ефекти на хемикалиите со примена на соодветна закономерност која е утврдена за една област и применета на друга, поширока и неиспитана област. Оттаму, следи и екстраполација на резултатите, од повисоки дози применети во испитувањата со експерименталните животни, кон многу пониски дози за потенцијалната изложеност на луѓето.

хуманата популација со примена на соодветни фактори на безбедност во проценката на ризикот.

Експерименталните животни кои се користат во токсиколошките испитувања се помалку чувствителни од луѓето. Исто така, постојат и индивидуални разлики меѓу луѓето. Поради тоа за проценка на ризикот се применуваат т.н. фактори на безбедност. Факторот на безбедност е формален, произволен број со кој се дели вредноста на NOAEL или LOAEL (добиеени од експериментите врз животните) за да се добие дозата на изложеност, како што се референтната доза (Referent Dose, R_fD), референтната концентрација (Referent Concentration, R_fC) или минималното ниво на ризик (Minimum Risk Level, MRL) на хемикалијата, која ќе биде безбедна за хуманата популација.

Вредноста на факторот на безбедност најчесто е 100 (*ūp.* фактор 10, за можните разлики во чувствителноста помеѓу животните и луѓето и фактор 10, за постоењето индивидуални разлики помеѓу луѓето; вкупно, 10x10=100). Факторот на безбедност помал од 100 може да се употреби само во случај кога постојат сигурни податоци за изложеност на хуманата популација, а фактор поголем од 100 се применува за хемикалии кои предизвикуваат повеќе истовремени несакани ефекти во организмот или како привремена мерка во случај на одредена научна несигурност во проценката на ризикот и/или резултатите од испитувањата.

Разликите во прифатената вредност на факторот на безбедност ќе зависат од видот на хемикалијата, расположивите информации и целта на примената. Факторот на безбедност 10000 се применува за мутагени или канцерогени хемикалии (*ūp.* бензен, C₆H₆).

Меѓународните регулаторни агенции, како што се *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues* (JMPR), JECFA, EFSA и други, го утврдуваат прифатливиот дневен внес за супстанцииите со токсичност која ја надминува граничната концентрација. Покрај NOAEL и LOAEL, се разликуваат:

- Прифатлив дневен внес (*Acceptable Daily Intake, ADI*) е количество на супстанција, најчесто прехранбен адитив, изразен во mg/kg телесна маса (тм), која како составен дел на храната се внесува секојдневно во организмот на луѓето без несакани ефекти во тек на животниот век. За контаминентите во храната кои доаѓаат од животната средина се употребува соодветен параметар, толерантен дневен внес (*Tolerable Daily Intake, TDI*).
- Акутна референтна доза (*Acute Reference Dose, ARfD*) е количество од испитуваната супстанција во храната или водата за пиење која може да се внесе во организмот со еден оброк или во текот на еден ден без несакани ефекти.
- Прифатливо ниво на професионала изложеност (*Acceptable Operator Exposure Level, AOEL*) е ниво на изложеност кое нема да предизвика несакани ефекти кај лица кои се професионално изложени на токсични супстанции во тек на еден ден, недела или месец.

Во пресметката за ADI (TDI) која е претставена со изразот (9), се користи NOAEL и факторот на безбедност (100):

$$ADI (TDI) = NOAEL / \text{фактор на безбедност (100)} = \text{mg/kg (тм)} \quad (9)$$

На ūример:

- вредноста NOAEL за некоја хемикалија утврдена експериментално врз лабораториските животни е 10 mg/kg (тм);
- вредноста за ADI, пресметана според релацијата (9) ќе изнесува 0,1 mg/kg, (ADI = 10/100 = 0,1 mg/kg);
- веројатно ниво на изложеност кое ќе биде безбедно за возрасен човек од 70 kg ќе изнесува 7 mg, [0,1 (mg/kg) x 70 kg = 7 mg].

10.3 Проценка на изложеност

Проценката на изложеност се дефинира како квалитативен и/или квантитативен процес на евалуација на контаминенти од хемиско, биолошко или физичко потекло кои преку храната, водата или воздухот се внесуваат во организмот. За изложеност преку храната, проценката може да се направи врз основа на информациите од достапните бази на податоци, научните студии и стручните трудови за дневниот внес, времето и начините на изложеност, прехранбените навики во режимот на исхрана и точно утврдената концентрација на хемикалиите во храната со позната методологија на испитувања и лабораториски процедури. На проценката на изложеност влијаат неколку фактори, како што се начинот на производство, неговата заштита и соодветната контрола, начинот на пакување, дистрибуција, чување/складирање и подготовка на храната. Исто така, треба да се земат предвид и социо-економските и културолошки разлики на соодветните популациски или старосни групи, како и нивниот потрошувачки менталитет.

За секоја хемикалија која се употребува во производството на храната со позната концентрација и со пропишани услови за употреба, мора да се определи нејзината МДК. Вредноста за МДК е законски дефинирана концентрација или граница која се применува како мерка на усогласеност со добрата земјоделска или производствена практика.

Супстанциите се карактеризираат со различен ефект во организмот, меѓутоа нивниот збирен ефект може да биде адитивен, синергистички или антагонистички. Во проценка на ризикот при професионална и/или изложеност во животната средина треба да се земат предвид и различните начини на изложеност, како што се перорална, дермална, со инхалација, и др. Исто така, корисни информации за изложеност на хуманата популација може да се добијат и од биомаркерите.

10.4 Карактеризација на ризик

Карактеризација на ризикот е последната фаза која ги обединува сите три претходни фази и со која се утврдува веројатноста за појавата на несаканите ефекти кај хуманата популација преку споредба на резултатите од внесеното количество токсична супстанција со прифатливиот дневен внес или со акутната референтна доза. На тој начин ќе се донесе конечна проценка дали токсичната супстанција може и во кој обем ќе предизвика несакани ефекти во организмот при различни услови на изложеност.

Квалицијативната или квантитативната проценка на ризиците овозможува создавање рационален пристап во решавањето на актуелните проблеми во врска со изложеноста на хемикалии и донесувањето соодветни одлуки за преземените мерки. Само на овој начин ќе може да се одговори дали навистина постои сигнификантен ризик од појава на несакани ефекти. Секако

дека и многу други фактори, како што се социјалните, етничките, културните и економските може да влијаат врз процената на ризикот. Концептот на проценка на ризикот треба да биде дел од стратегијата за управување со токсичните хемикалии.

Во класификација на токсичните хемикалии кои предизвикуваат рак, утврдените вредности за NOEL/NOAEL не се применуваат. Во овој случај потребен е различен пристап кој зависи од прифатливото ниво на ризик. Ризикот за појавата на ракот се утврдува од анималните студии. Појавата на еден (1) случај на рак на милион луѓе во тек на 70 години животен век, претставува прифатлив ризик за изложеност на хемикалии во животната и работната средина. За секоја хемикалија, евиденцијата на канцерогеност ќе води кон строго ограничена и/или забранета употреба.

Според Меѓународната агенција за истражување на рак (*International Agency for Research on Cancer, IARC*), класификацијата на хемикалиите се врши врз основа на следните податоци, и тоа:

- i. изложеност во производството и/или употребата во животната средина утврдена со биолошките мерења на присуството на хемикалијата во организмот, при докажана изложеност;
- ii. *in vivo* тестови за мутагеност;
- iii. експерименталните податоци за канцерогеност на хемикалиите добиени од анималните студии;
- iv. податоци за канцерогеност на хемикалиите добиени од епидемиолошките студии;
- v. другите релевантни податоци кои се добиени врз основа на нивната хемиска структура или својства;
- vi. токсиколошките информации, кои може да бидат различни меѓу различни видови организми; некои канцерогени се активираат со специфични метаболички патишта или рецептори во организмот.

Според класификацијата која е утврдена од IARC и е прифатена во земјите членки на Европската Унија, канцерогените супстанции се групираат во 4 групи (Табела 3).

За некои несакани ефекти особено канцерогените, многу научници сметаат дека не постои праг на дозата. Хемикалиите може да предизвикаат појава на рак во организмот како резултат на реакцијата со молекулата на ДНК во клетката. Во практиката потребна е само една молекула на соодветна хемикалија за да се појави ефектот. Може да се каже дека ова тврдење е точно, но само во случај ако се работи за изолирана клетка која директно е изложена на дејството на хемикалијата. *Под претпоставка дека не постои доза без ефект, следи дека не постои и безбедна доза. Дали е ова можно?*

Многу тешко може да се извлече таков заклучок, бидејќи и за исклучително токсичните хемикалии постои заштитна бариера во организмот која ја намалува нивната апсорпција. Ако веќе постои веројатност една молекула да предизвика рак, тогаш шансите истата молекула да навлезе во организмот, да дојде до целта и да предизвика оштетување на ДНК, практично се минимални или речиси невозможни. Меѓутоа, начелото на Парацелзиус е универзално и за секоја хемикалија постои праг. Очигледно проблемот е технички и е резултат на неможноста да се регистрираат токсичните ефекти при многу ниски дози, бидејќи дозата и времето на изложеност секогаш го определуваат ефектот на хемикалиите.

Табела 3. Класификација на канцерогени супстанции (IARC)

Групи	Карактеристики
Група 1	Супстанцијата е канцерогена за човекот (постојат доволно докази за канцерогеност врз хуманата популација).
Група 2	
Група 2А	Супстанцијата е веројатно канцерогена за човекот (доказите за канцерогениот ефект врз хуманата популација се ограничени; постојат експериментални податоци дека супстанцијата е канцерогена за два или повеќе животински видови).
Група 2Б	Супстанцијата е можен канцероген за човекот ако доказите за канцерогениот ефект врз хуманата популација се ограничени; постојат експериментални податоци дека супстанцијата е канцерогена за еден животински вид, на пример за глувци.
Група 3	Супстанцијата не е класифицирана во однос на нејзината канцерогеност врз хуманата популација. Потребни се понатамошни испитувања.
Група 4	Супстанцијата веројатно не е канцерогена за хуманата популација

Со проценката на ризикот се добиваат информации врз основа на кои се донесуваат препораки. Нивната имплементација понатаму ќе значи придонес и посигурна основа кон безбедна исхрана на населението. Меѓутоа, проценката на ризикот е сложен мултидисциплинарен и релативно несигурен процес, бидејќи механизмите за појава на токсичниот ефект за голем број природни и синтетички супстанции сè уште се непознати. Поради тоа, речиси и да не постои прехранбен производ или храна која не содржи природни и/или синтетички контаминенти. Оттука, произлегува и потребата постојано да се врши идентификација и анализа на опасностите, како и проценка на ризикот преку определување на МДК за супстанциите кои ненамерно може да бидат присутни во храната. Нивното количество или нивото на изложеност преку храната ги определуваат можните последици. Покрај тоа, треба да се развиваат нови или да се модифицираат постоечките системи со кои ќе се спречи внесот на контаминентите во храната на сите нивоа на производство, преработка, пакување и дистрибуција на храната. Исто така, треба да се воспостават различни форми на управување со здравствената безбедност на храната врз основа на домашната и секако во согласност со меѓународната регулатива.

11. ЕНДОГЕНИ ТОКСИЧНИ ХЕМИКАЛИИ ОД РАСТИТЕЛНО И ЖИВОТИНСКО ПОТЕКЛО

Во листата на ендогени токсични хемикалии од растително и животинско потекло се вклучени голем број хемикалии. Поради тоа, во ова поглавје ќе биде даден преглед на некој групи токсични хемикалии со нивните карактеристични претставници кои се најчесто цитирани во научната и стручната литература.

11.1 ЕНДОГЕНИ ТОКСИЧНИ ХЕМИКАЛИИ ОД РАСТИТЕЛНО ПОТЕКЛО

Производите од растително потекло многу често може да бидат причина за појавата на сериозни здравствени проблеми и труења поради присуството на голем број ендогени токсични хемикалии, како што се: алкалоидите (*ипр.* пиролизидински, пиперидински, индолизински), глюкозинолатите, лектините, сапонините, дитерпените, цијаногените глюкозиди, фитоестрогените, фуранокумарините и др. Во научната и стручната литература овие хемикалии понекогаш се именуваат како секундарни растителни метаболити⁷⁸ или природни производи. Тие се специфични и карактеристични хемикалии за одредени фамилии, родови или единечни видови на растенија. Повеќето од природните производи имаат релативно сложена хемиска структура и силна биолошка активност. Тие немаат суштинско значење за растот, развојот и репродукцијата на растенијата, но им служат на растенијата првенствено за одбрана од патогените микроорганизми, инсектите, глодарите и тревопасните животни. Секундарните растителни метаболити се распределени во три главни хемиски групи: алкалоиди, терпеноиди и феноли. Во одредени концентрации овие хемикалии може да имаат корисни здравствени ефекти. Меѓутоа, многу од нив особено во високи концентрации предизвикуваат појава на сериозни здравствени проблеми и труење на луѓето и животните.

Сознанијата за појавата на несаканите и/или токсичните ефекти од растителните производи и додатоците на исхраната во организмот се добро познати и опишани во научната и стручната литература. Нивните карактеристични дејства најчесто се поврзуваат со:

- директното токсично дејство на многу хемикалии од растително потекло кои имаат силно физиолошко, хемиско и/или токсично дејство;
- индиректното токсично дејство кое се манифестира при интеракции со другите хемикалии од растително потекло и лековите, со одложување на терапискиот ефект, инкопатибилност и др.;

⁷⁸ Називот секундарни растителни метаболити го вовел германскиот биохемичар Албрехт Косел (Ludwig Karl Martin Leonhard Albrecht Kossel, 1853–1927) во 1891 година со кој се дефинираат и карактеризираат клеточните супстанции, различни од примарните метаболити, кои не се пронајдени во која било клетка во развој. Тој е еден од првите истражувачи во област на генетиката и добитник на Нобеловата награда за физиологија или медицина во 1910 година. Примарните метаболити се органски соединенија кои ги синтетизираат растенијата со процесот на фотосинтеза од јаглерод диоксид во присуство на вода. Првичните производи на фотосинтезата се јаглехидратите кои понатаму со метаболитичките измени се трансформираат во низа едноставни органски соединенија, како што се шеќерите и шеќерните деривати, аминокиселините неопходни за градбата на протеините и алифатичните карбоксилни киселини од кои се формираат масните и маслата. Примарните метаболити се основните хемикалии за одржување на животот и имаат исти метаболитички функции во растенијата.

- несакани ефекти поради присуството на токсичните хемикалии како контаминенти, нивна замена или намерно фалсификување на производите поради недостаток на контрола на квалитетот;
- несаканите ефекти врз соодветните органи (*ūp.* црн дроб, бубрези, срце) и системите (*ūp.* кардиоваскуларен, репродуктивен, ЦНС);
- канцерогеност, мутагеност и тератогеност; и
- безбедноста на растителните производи и додатоците на исхраната врз одредени популациски групи, како што се децата и старите луѓе, жени во бременост и лактација, пациенти со рак и други тешки заболувања и др.

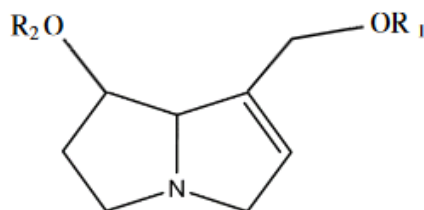
Информациите за несаканите и токсичните ефекти на производите од растително потекло и додатоците на исхраната честопати се поврзуваат со употребата на традиционалните природни растителни производи, како резултат на непостоење на соодветна контрола или поради отсуство на системските испитувања кои се поврзани со ризикот и потенцијалната опасност при изложеност на овие производи. Исто така, луѓето и пациентите со сериозни здравствени проблеми, како што се срцевите заболувања, рак, дијабетес, астма и други заболувања, многу често се доведуваат во заблуда со погрешното информирање од т.н. „специјализирани“ институти и лажни интернет страници за „научните“, недокажани и/или сомнителните ефекти на некои прехранбени производи од растително потекло и додатоците на исхраната.

11.1.1 Алкалоиди

Алкалоидите се азотни хетероциклични соединенија кои реагираат како бази и имаат изразени фармаколошки ефекти во организмот на луѓето. Тие се растителни метаболити кои се групираат во однос на нивните структурни карактеристики. Растителните алкалоиди, како што се пиролизидинските, ксантинските, соланинот и многу други се токсични за луѓето. Во организмот се внесуваат најчесто преку храната.

11.1.1.1 Пиролизидински алкалоиди

Пиролизидински алкалоиди (ПА) и нивните азотни оксиди (ПА-*N*-оксиди; PANO) се голема група хемикалии (>660) во чија структура се наоѓаат два петочлени кондензирани прстена (пироли) со заеднички азотен (N) атом во пиролизидинскиот циклус (слика 2). Реактивните групи R₁ и R₂ може да бидат атоми на водород или кратки синџири на јаглеводороди со кето или хидроксилни групи. Според хемиската структура, ПА може да се класифицираат во три групи, и тоа: (i) моноестри (*ūp.* ликопсамин), (ii) нециклични (отворени) диестри (*ūp.* ехимидин) и (iii) макроциклични (затворени) диестри (*ūp.* сенеционин).



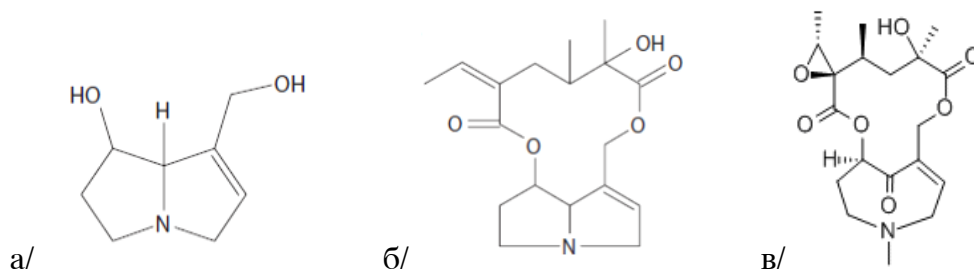
Слика 2. Општа хемиска структура на пиролизидински алкалоиди

ПА се најраспространетите ендогени токсични хемикалии застапени во повеќе од 6000 растителни видови, претставници на фамилиите *Asteraceae* (*Senecioneae*, *Eupatorieae*), *Apocynaceae* (*Echiteae*), *Boraginaceae*, *Fabaceae* (*Leguminosae*, род *Crotalaria*) и др. Некои растенија, како што се гавез (*Symphytum officinale*), овчарка (*Petasites hybridum* L.) и подбел (*Tussilago farfara* L.) кои содржат ПА може да бидат присутни во храната, додатоките на исхраната или во составот на растителните медицински производи. Исто така, пчелите кои го собираат поленот и нектарот од растенијата што содржат ПА може да го контаминираат медот и другите пчелни производи. Концентрацијата на ПА во медот ќе зависи од географската локација, климата, видот и распространетоста на растенијата. Релевантни извори на изложеност на луѓето со ПА најчесто се додатоките на исхраната базирани на растителните и пчелните производи, билните чаеви, и зачинските и кулинарските билки контаминирани преку ненамерна берба на растенијата коишто ги содржат овие хемикалии.

Случаи на масовно труење со житарките и нивните производи (брашно и/или леб) контаминирани со семе од некои растенија од родот *Senecio*, *Crotalaria*, *Heliotropium*, многу често со смртен исход се регистрирани во Авганистан, Велика Британија, Еквадор, Индија, Јамајка, Јужна Африка, Кина, САД, Таџикистан, Узбекистан и во други држави ширум светот.

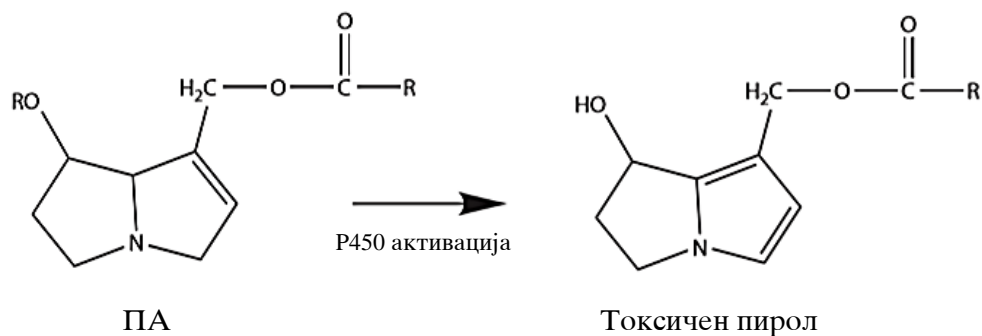
Здравствен ризик

Од сите досега познати ПА најтоксични се ретронецин (CAS 480-85-3), сенеционин (CAS 130-01-8) и петаситенин (CAS 60102-37-6) чии хемиски структури се прикажани на сликата 3. Во основа, ПА кои се присутни во растенијата не се токсични.



Слика 3. Хемиска структура на пиролизидински алкалоиди:
а/ ретронецин; б/ сенеционин; в/ петаситенин

Токсичноста на ПА е резултат од присуството на токсичните пироли, реактивните метаболити или пиролните дехидроалкалоиди (слика 4) кои се формираат со метаболичка активација во црниот дроб со процесот на катализа под дејство на ензимите P450 оксидазите, како и од производите на хидролизата на пиролските деривати.



Слика 4. Метаболичка активација на ПА во црниот дроб во присуство на ензимите P450 оксидази

Целното место на овие супстанции се паренхиматозните клетки или хепатоцитите на црниот дроб, како и ендотелните клетки на крвните садови на црниот дроб, белите дробови, бубрезите, ГИТ и мозокот. Блокирањето на венската циркулација во црниот дроб предизвикува негово зголемување, едем, намален уринарен волумен, повисоко ниво на билирубин во крвта и смртен исход многу често кај децата. Некои дехидро-пиролизински алкалоиди, како што е монокроталинот, предизвикуваат блокирање на крвните садови (артериолите) во белите дробови што се манифестира со зголемен белодробен притисок, хипертрофија⁷⁹ и оштетување на срцето. Многу пиролизински алкалоиди и нивните пиролски метаболити се силно реактивни алкилирачки супстанции кои се врзуваат со протеинските макромолекули и ДНК предизвикувајќи мутагени, канцерогени и тератогени ефекти докажани врз експерименталните животни, третирани со високи дози.

Токсичната доза за возрасен човек е 0,1-10 mg/kg. Според СЗО најниската вкупна дневна доза на ПА која може да предизвика несакани ефекти во организмот е 0,015 mg/kg.

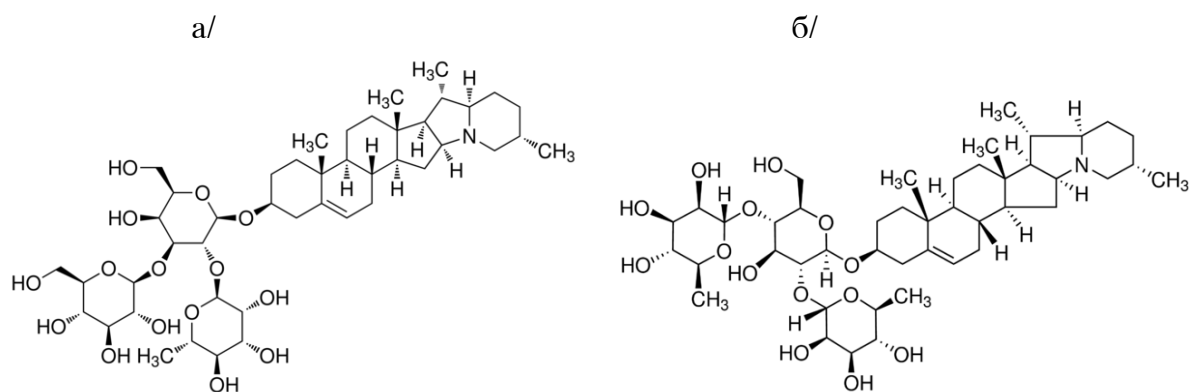
11.1.1.2 Глукоалкалоиди од групата на соланин

Глукоалкалоидите α -соланин (CAS 20562-02-1), α -хаконин (CAS 20562-03-2) и томатин (CAS 17406-45-0) се застапени во претставниците од родот *Solanum*, како што се компирот (*S. tuberosum*), модриот патлиџан (*S. melogena*) и доматот (*Lycopersicon esculentum/Solanum lycopersicon*). Во кртолите, плодовите и зелените делови на компирот, концентрацијата на глукоалкалоидите може да достигне од 0,01% до 0,5% во младите кртоли. Од вкупната содржина на сите глукоалкалоиди, 95% отпаѓа на α -соланинот и α -хаконинот (слика 5a/б).

Вообичаено концентрацијата на глукоалкалоидите во кртолите може да биде од 20 до 100 mg/kg во зависност од многу фактори, како што се почвата, климатските услови, сончевата UV светлина, употребата на вештачките ѓубрива, механичкото оштетување на компирите во услови на нивното собирање, складирање и др. Во примероците кои директно се изложени на UV светлина или се инфицирани со микроскопски габи (мувла), концентрацијата на глукоалкалоидите може да достигне до 5000 mg/kg. Тие најчесто се застапени во лушпата и во површинскиот слој на компирот, поради што помалите кртоли се релативно потоксични. При термичка обработка на компирот со печење или

⁷⁹ Силно зголемување на растот на некое ткиво, органот или организмот во целина.

варење, концентрацијата на α -соланинот и α -хаконинот не се намалува. Меѓутоа со лупење на компирот, нивната концентрација може да се намали неколку пати. За да се спречи создавањето на глукоалкалоидите, кртолите се складираат на суво и темно место. Исто така, растот и развојот на мувлите може да се спречи со употреба на некои препарати и соединенија, како што се фунгицидите, површинските активни супстанции (*вр.* Tween 85), маслата, восокот и лецитинот.



Слика 5. Хемиска структура на а/ α -соланин; б/ α -хаконин

Здравствен ризик

Акутниот токсичен ефект на глукоалкалоидите во организмот е резултат на два процеса и тоа:

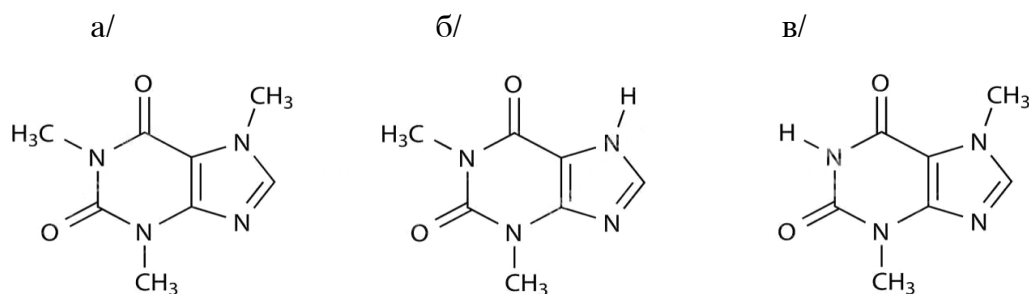
- i. Инхибиција на холинестеразните ензими, бутирилхолинестеразата (ЕС 3.1.1.8) која е застапена во црниот дроб и белите дробови и ацетилхолинестеразата (ЕС 3.1.1.7) која ја катализира реакцијата на хидролиза на ацетилхолинот во нервните клетки. Симптомите на невротоксичното дејство (идентични на изложеност на органофосфорните пестициди) се манифестираат со обилно лачење плунка, проблеми со дишењето, забавена работа на срцето, намален крвен притисок, а во посериозни случаи кома и смрт.
- ii. Оштетување или уништување на клеточната мембрана на еритроцитите и на другите клетки ќе предизвика диспепсија (абдоминални болки, гадење, повраќање, дијареја) и хеморагии (внатрешни крвавења) во организмот.

Леталната доза, LD₅₀, вкупно за α -соланинот и α -хаконинот, орално за возрасен човек е 3-6 mg/kg. α -хаконинот е потоксичен од α -соланинот. Симптомите на труење се манифестираат најчесто со гастроинтестинални нарушувања, гадење, повраќање, дијареја, главоболка, невролошки нарушувања, општа слабост на организмот и др. Исто така, овие глукоалкалоиди имаат докажано тератогено дејство врз експерименталните животни.

11.1.1.3 Ксантински алкалоиди

Во оваа група се вклучени неколку слични алкалоиди, како што се кофеинот (CAS 58-08-2), теоброминот (CAS 83-67-2) и теофилинот (CAS 58-55-9), слика 6. Тие се главните алкалоиди во составот на семето од кафе дрвото (*Coffea*

arabica /*C. canephora*) и неговите плодови, во семето од какао дрвото (*Theobroma cacao*) и неговите плодови, во јаткастите плодови од кола дрвото (*Cola nitida*) и во листовите од различни видови чај.



Слика 6. Хемиски структури на а/ кофеин; б/ теофилин; в/ теобромин

Здравствен ризик

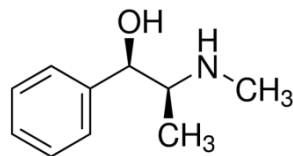
Кофеинот е најчесто конзумираната физиолошки активна супстанција која секојдневно се внесува во организмот преку кафето или чајот. Предизвикува зголемено ослободување на допамин, адреналин и серотонин во мозокот, што се манифестира со зголемен капацитет за ментална и физичка работа. Покрај тоа, кофеинот има стимулирачки ефект врз ЦНС, срцето, респираторниот систем и истовремено диуретичен ефект. Физиолошките и токсиколошките ефекти во организмот се манифестираат кога концентрацијата на кофеинот во плазмата ќе достигне вредност од 10-30 $\mu\text{g/mL}$. Брзо се дистрибуира во ткивата и ја минува плацентата и крвно-мозочната бариера. Целосно се метаболизира во црниот дроб и се елиминира преку урината.

Акутното труење со перорален внес на 0,5-1,0 g кофеин во организмот се манифестира со главоболка, гадење, болки во стомакот, поспаност, возбуденост и палпитации на срцето (срцебиење). Повисоки дози ќе предизвикаат тремор, делириум, зголемен крвен притисок, хипертермија и срцева аритмија проследена со срцев удар, кома и смрт. Летална доза за деца е 5 g, а за возрасен човек е 10 g кофеин. Ова количество се содржи во 75 шолји кафе, 125 шолји чај или во 330 лименки „Cola“ пијалак. Во една лименка/конзерва од 368 g има приближно 30 mg кофеин. За возрасен човек, хроничното труење со кофеин (кофеинизам) во секојдневни дози од 500 mg до 600 mg е проследено со сунење во ушите, аритмија, гадење, болки во градите и др. Препорачаната дневна доза за кофеинот е помалку од 300 mg. Иако кофеинот и теоброминот имаат *in vitro* докажано мутагено дејство врз бактериите и се способни да ја потенцираат генотоксичноста на другите супстанции не постојат докази за појава на мутагено, канцерогено или тератогено дејство кај луѓето.

11.1.1.4 Ефедрински алкалоиди

Ефедринските алкалоидите припаѓаат на хемиската група на фенилетиламините кои се застапени во претставниците од родот *Ephedra* (*E. sinica*, *E. intermedia*, *E. equisatine*). Најзначајниот алкалоид е ефедринот ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$; CAS 299-42-3) чија хемиска структура е претставена на сликата 7. Се употребува како додаток во исхраната, најчесто во составот на различни препарати за слабеење и/или за подобрување на физичката способност во комбинација со

кофеин, гварана⁸⁰ и многу други супстанции. Исто така, се среќаваат и другите алкалоиди, како што се метилефедрин, псеудоефедрин, метилпсеудоефедрин, норпсеудоефедрин и нореефедрин.



Слика 7. Хемиска структура на ефедрин

Здравствен ризик

Според хемиската структура ефедриот е сличен на адреналинот (епинефринот) и поради тоа имаат сличен механизам на дејство во организмот. Како агонист на адреналинот, ефедриот предизвикува симпатомиметички ефекти кои ја забрзуваат срцевата работа, го зголемуваат крвниот притисок и го стимулираат ЦНС.

Во дози поголеми од 50 mg, кај возрасен човек, ефедриот предизвикува срцебиене, вртоглавица, главоболка, ГИТ нарушување, потење, невропатија и тремор. Стимулативниот ефект врз ЦНС се манифестира со намален апетит, поспаност, нервоза и еуфорија. Ефедриот во дози од 500-1000 mg може да предизвика гадење, повраќање, треска, психози, респираторно нарушување, спазми, конвулзии, кома, застој во работата на срцето и смрт.

Летална доза, LD₅₀, за возрасен човек е 2000 mg. Хронична изложеност на ефедрин може да предизвика емоционално нарушување, нестабилност и психози. Ефедринските алкалоиди имаат интензивно синергистичко дејство во комбинација со многу лекови. Поради тоа, употребата на ефедриот во храната директно или како адитив е забранета во многу држави во светот.

11.1.1.5 Арека алкалоиди

Палмата арека (*Areca catechu* L., Arecaceae) е широко застапена во областите на јужна и југоисточна Азија, некои делови од источна Африка и во тропските предели на островите во Тихиот Океан. Плодовите на палмата арека растат како гроздови и се многу слични на ореви. Поради тоа популарно се нарекуваат арека ореви. Според традиционалниот начин на подготовка, арека оревите поединечно, сомелени или исечени на тенки парчиња во сурова или преработена форма, се виткаат во т.н. бетел листови од *Piper betel* L. или листови од некои растенија претставници на фамилијата Piperaceae, како што се црниот бибер (*Piper nigrum*) и кава кава (*Piper methysticum*)⁸¹. Исто така, арека оревите

⁸⁰ Растението *Paullinia cupana*, Sapindaceae, широко е застапено во областите по сливот на реката Амазон во Јужна Америка, првенствено во Бразил. Семето од гварана кое е слично на зрното од кафе е ефикасен стимуланс, бидејќи содржи 2-8% кофеин. Се употребува во производството на засладени или газирани безалкохолни пијалаци и енергетски пијалаци.

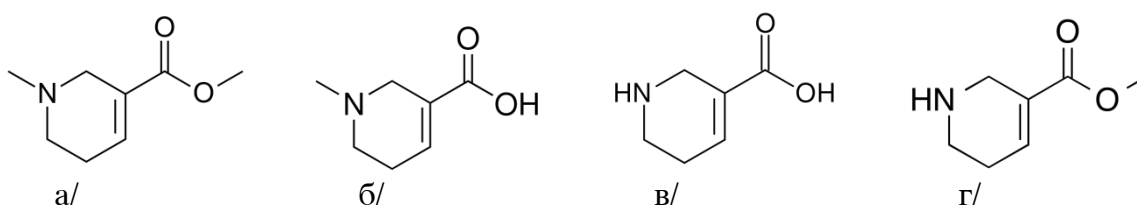
⁸¹ Коренот и екстрактот од растението се употребуваат како додатоци на исхраната и во производството на пијалаци со седативно, анестетичко и еуфорично дејство. Неговата употреба може да предизвика силно оштетување на црниот дроб и поради тоа не се употребува во многу региони во светот. Според СЗО, умерената употреба на кава кава екстрактот кај консументите има „прифатливо ниско ниво на ризик по нивното здравје“.

популарно наречени бетел ореви⁸² може да се виткаат во комбинација со листови или прав од тутун, со додаток на некои зачини (*ἱр.* шафран, кардамом, каранфилче, анасон), засладувачи и калциум хидроксид во прав или да се потопат во гасена вар [Ca(OH)₂; CAS 1305-62-0]. Вака подготвени арека оревите ги цвакаат и злоупотребуваат поради нивното стимулативно дејство повеќе од 600 милиони луѓе низ целиот свет како важен составен дел од нивната културна и социјална традиција.

Арека оревод е значаен земјоделски производ во многу региони во светот, како што се Индија, Пакистан, Бангладеш, Шри Ланка, Малдиви, Кина/Тајван, Мианмар, Тајланд, Малезија, Сингапур, Камбоџа, Виетнам, Индонезија, Филипини, Папуа Нова Гвинеја, Фиџи и др. Во облик на различни комерцијални смеси и производи (*ἱр.* „*gutka*“, „*pan masala*“, „*mawa*“ и „*khaini*“) тие може да бидат достапни и на другите пазари во различни делови од светот (*ἱр.* Европа, Африка, Северна Америка). Се проценува дека трговијата со овие производи само на пазарите во Индија достигнува неколку стотици милиони американски долари годишно.

Здравствен ризик

Злоупотребата на арека оревите се манифестира со многу несакани ефекти во организмот. Арека оревод всушност е семето од плодот на ориенталната тропска палма арека. Семето е основниот составен дел на голем број различни, широко користени т.н. бетел смеси и производи за цваќање. Содржи јаглехидрати, масти, протеини, растителни влакна, полифеноли, алкалоиди (слика 8), како што се арекаидин (CAS 499-04-7, GABA инхибитор), ареколин (CAS 63-75-2, психоактивна супстанција), гувацин (CAS 498-96-4, GABA инхибитор), гуваколин (CAS 495-19-2, прекурзор на гувацин), минерали и танини (т.н. арекатанини) кои се канцерогени.



Слика 8. Хемиска структура на арека алкалоиди: а/ арекаидин; б/ ареколин; в/ гувацин; г/ гуваколин

Во алкална средина, на *ἱример* од калциум хидроксид, ареколиноот се хидролизира и преведува во арекаидин, додека гуваколиноот се хидролизира и преведува во гувацин. Овие алкалоиди се карактеризираат со ниска токсичност во организмот и појава на умерена зависност со апстиненцијални симптоми. Во киселата средина на желудникот и устата, арека алкалоидите произведуваат деривати на нитрозамините кои се одговорни за канцерогеното дејство на бетел производите за цваќање. Истовремено во устата се формираат и реактивните видови на кислородот, како што е хидроксил радикалот (*НО) поради авто-

⁸² Употребата на терминот „бетел орев“ не е ботанички точен, предизвикува конфузија во научната и стручната литература и треба да се избегнува.

оксидацијата на полифенолите, особено арекатанините присутни во составот на арека оревот. Калциум хидроксидот додаден во прав во бетел производите за цвакање треба да обезбеди алкална средина неопходна за намалување на нивото на канцерогените нитрозамини.

Цвакањето бетел производи во организмот предизвикува чувство на топлина, потење, срцебиење, силно лачење на црвена или виолетово обоена плувачка во устата од бетел листовите, расипување на забите, висок енергетски поттик на организмот поради ослободување на адреналинот, зголемена будност и физичка издржливост, чувство на еуфорија и благосостојба. Психостимулативното и релаксирачкото дејство е многу слично на дејството на алкохолот, кофеинот и никотинот. Исто така, секојдневната изложеност го зголемува ризикот за појава на кардиоваскуларни заболувања, метаболичен синдром (*ипр.* здебелување, хипертензија, дислипидемија⁸³, резистенција на инсулин, нетолерантност на глукоза) и други несакани ефекти во организмот.

Долготрајната злоупотреба на бетел производите се манифестира со рак на усната шуплина и хранопроводот. СЗО и Меѓународната агенција за рак го класифицирале арека (бетел) оревот од палмата арека во групата 1, хуман канцероген. Според Агенцијата за храна и лекови на САД, арека (бетел) оревот е класифициран во базата на податоци за отровни растенија, бидејќи не е безбеден за цвакање и јадење како јаткасто овошје.

11.1.2 Ензимски инхибитори

Во храната од растително потекло може да бидат присутни многу хемикалии со инхибиторно дејство врз активноста на некои ензими (*ипр.* протеази, амилази, липази, холинестерази) и нивните посредувани реакции во организмот. Од посебен интерес се две групи инхибитори и тоа:

i. **Инхибитори на протеази**

Инхибитори на ензимите кои учествуваат во хидролиза на протеините, т.н. протеазни инхибитори се широко распространети во голем број претставници од растителниот свет. *На пример*, инхибиторите на трипсинот (гастрична протеаза) се изолирани од повеќе сорти на мешункасти растенија, житарки, компир, модар патлиџан и др.

Инхибиторите на протеази се класифицираат според видот на ензимот што го инхибираат (*ипр.* цистеин протеаза инхибитори, серин протеаза инхибитори, трипсин инхибитори) или според механизмот на дејството (*ипр.* со хелирање, инхибиција и др). Исто така, овие инхибитори може да се класифицираат и врз основа на сличностите на ниво на аминокиселинските секвенци. Познати се повеќе од 80 фамилии, инхибитори на протеази.

ii. **Инхибитори на холинестерази**

Мешункастото растение *Physostigma venenosum*, Balf., Fabaceae, познато како западно африкански грав или грав калабар се среќава во тропските предели на западна Африка. Во неговите мешунки се наоѓа семето кое наликува на обичен грав со темно-кафеава боја. Не се употребува во исхраната на луѓето и се користи како суровина во фармацевтската индустрија. Во составот на семето се наоѓаат два значајни алкалоиди и тоа:

⁸³ Нарушување на концентрацијата на липидите (*ипр.* триглицериди и холестерол) во крвта.

- a/ физостигмин (езерин; CAS 57-47-6), силен реверзибилен инхибитор на холинестерази, чија структура и дејство се многу слични со метилкарбаматните инсектициди; и
- б/ калабарин со слично дејство на атропинот (CAS 51-55-8).

Во минатото, некои африкански племиња го употребувале семето во верските обреди или како племенски судски отров (т.н. Esere), а денес како лек за проблеми со очите, запек, епилепсија, колера и тетанус. Ритуалната употреба на гравот калабар продолжува и понатаму во Африка и покрај тоа што е забранета.

Исто така, во оваа група инхибитори на холинестерази припаѓа и алкалоидот соланин, застапен во претставниците на родот *Solanum*, како што се компирот, модриот патлиџан и домотот.

Ензимските инхибитори се протеолитички силно резистентни протеини кои се застапени во сојата, гравот, грашокот, пченката, оризот, јачменот, репката, детелината, компирот и др. Зеленчукот кој се консумира во организмот во свежа состојба без претходна обработка или по краткотрајна термичка обработка може делумно да ги инхибира дигестивните ензими во ГИТ. Со термичката обработка овие инхибитори најчесто се денатурираат. Процесот на варење на компирот е многу поефикасен во однос на пржењето или печењето. Исто така, се применуваат и други методи, како што се замрзнување или додавање на адитиви во храната (*ἱр.* сулфити) со кои може да се постигне инактивација на протеаза инхибиторите.

Здравствен ризик

Акутното труење со протеаза инхибиторите присутни во прехранбените производи (*ἱр.* соја) е многу ретко. Продолжена изложеност на мали количества од овие инхибитори може да го зголеми ризикот од застој во растот на организмот, да предизвикаат хипертрофија и хиперплазија на панкреасот поради зачестена синтеза на ензимите и да доведат до појава на одредени форми на аденоми (тумори) и рак на панкреасот.

11.1.2.1 Соја-потенцијален извор на супстанции со различно дејство

Плодовите од мешункастото растение соја (*Glycine max*, L) содржат многу хранливи супстанции, како што се есенцијалните аминокиселини, протеини, макроелементи (*ἱр.* калциум, магнезиум), растителни влакна и др. Покрај тоа, соините зрна во свежа состојба содржат смеса на неколку термолабилни, антинуитритивни⁸⁴ и токсични супстанции, и тоа:

- инхибитори на протеази, како што се Куниц инхибитор на ензимот трипсин (Kunitz trypsin inhibitor, КТИ) и Боумен-Бирк инхибитор на протеази (Bowman-Birk protease inhibitor, ВБИ) на ензимите трипсин (ЕС 3.4.21.4) и химотрипсин (ЕС 3.4.21.1). Овие инхибитори ја попречуваат дигестијата на протеините во желудникот и тенкото црево во организмот. Поради тоа

⁸⁴ Супстанции од природно потекло (*ἱр.* лектини, танини, инхибитори на протеази, оксална киселина и оксалати, фитинска киселина, фитоестрогени) или од синтетичко потекло (*ἱр.* некои лекови) кои ја попречуваат апсорпцијата на аминокиселините, јаглехидратите, липидите, витамините и минералите од храната во организмот.

исхраната со термички необработените соини зрна кај експерименталните животни предизвикува успорување на нивниот раст и развој. Хроничната изложеност на инхибиторите на протеази предизвикува нарушување на функцијата на панкреасот (поради стимулирано лачење на ензимите трипсин и химотрипсин) и негова хипертрофија, хипоглукемија, оштетување на црниот дроб и други несакани ефекти во организмот;

- фитоестрогенски изофлавоноиди, како што се генистеин и даидзеин и нивните глюкозоиди предизвикуваат нарушување на ендокрината функција во организмот, стерилитет и рак на дојка кај жените. Фитоестрогените се потенцијални анти tiroидни супстанции чие дејство се манифестира со хипотироидизам, рак на тироидната жлезда и др. Кај новороденчињата, исхраната со соино млеко се поврзува со автоимуно заболување на тироидната жлезда;
- протеински алергени; со термичка обработка на соиното млеко се намалува неговата алергеност. Соиното масло не предизвикува алергии;
- фитинска киселина (фитин; миоинозитол хексафосфат) има силен афинитет за врзување со некои микроелементи и макроелементи, како што се бакар, железо, калциум, калиум, магнезиум, манган и цинк, поради што се намалува нивната апсорпција и искористливост во организмот. Исто така, ги инхибира ензимите, како што се пепсинот, трипсинот, α -амилазата и α -глюкозидазата кои се неопходни за разградувањето и дигестијата на протеините и скробот. Конвенционалните методи за подготовка на храната не ја намалуваат нејзината активност. Високите концентрации на оваа киселина во храната може да предизвикаат гастроинтестинални нарушувања, анемија, намалување на коскената маса и проблеми во растот и развојот на децата;
- алуминиум, застапен во висока концентрација е многу токсичен за ЦНС и бубрезите;
- лизиноаланинот (токсична супстанција) и нитрозамините (канцерогени супстанции) може да се формираат во процесот на обработката на сојата.

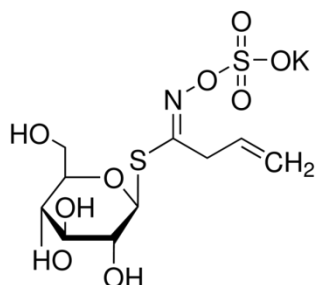
Сојата во минатото не се користела често во исхраната. Се култивирала само како растение кое го задржува, фиксира азотот во почвата. Во исхраната може да се користи со претходна термичка обработка или со ферментација за да се неутрализираат присутните токсични супстанции.

11.1.3 Глукозинолати

Во оваа група се класифицирани повеќе од 100 тиоглукозиди застапени во многу претставници од родот *Brassicales*, како што се зелка, брокула, кел, синап, карфиол, ротква и др. Типични претставници на глукозинолатите се синигрин ($C_{10}H_{16}KNO_9S_2$; CAS 3952-98-5) кој е претставен на сликата 9, прогоитрин (CAS 585-95-5), епи-прогоитрин (CAS 19237-18-4), глукорафанин (CAS 21414-41-5) и глукобрасицин (CAS 4356-52-9). Глукозинолатите се природни пестициди кои им служат на растенијата за одбрана од инсектите и тревопасните животни.

Биолошката активност на глукозинолатите е резултат на присуството на некои супстанции, како што се изотиоцијанати, тиоцијанати, нитрили, и оксазолидинтионот (ОЗТ) кои се формираат во дигестивниот систем со ензимска катализа на глукозинолатите во присуство на ензимот тиоглукозидаза (мирозиназа, EC 3.2.1.147). Овие производи на хидролизата го даваат

карактеристичниот горчлив и/или лут вкус на некои зачини (*ѝр*. сенф, рен). Исто така, имаат силно изразен придонес во анти tiroидната активност и токсичност на глюкозинолатите.



Слика 9. Хемиска структура на синигрин глюкозинолат (калиумова сол)

Здравствен ризик

Иако нема многу достапни литературни податоци, се претпоставува дека тиоцијанатите го инхибираат процесот на апсорпција на јодот во тироидната жлезда кај експерименталните животни. Поради тоа се појавува јод-реверзибилна хиперплазија⁸⁵, тироидна хипертофија и застој во растот на организмот. ОЗТ го инхибира процесот на врзување на јодот за соодветните почетни супстанции, и со тоа и синтезата на хормонот тироксин. Се појавува гушавост која не може да се третира со внес на јод во организмот.

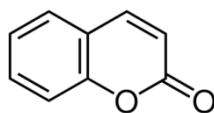
Покрај гушавост, глюкозинолатите, како што се прогоитрин и епигоитрин, предизвикуваат дилатација на црниот дроб и бубрезите и летален исход при внес на повисоки концентрации. Во организмот на експерименталните животни се дијагностицирани хиперплазија на жолчното кесе, хепатоцитна некроза и мегалоцитоза на бубрежниот тубуларен епител. Концентрацијата на глюкозинолатите во храната за животните според FDA не смее да биде повисока од 4% за епи-прогоитринот, 0,1% за гоитринот и 1,4% за нитрилите.

Изотиоцијанатите и некои глюкозинолати, како што е синигринот имаат докажано мутагено дејство. Поради силно изразените електрофилни својства некои изотиоцијанати се карактеризираат со генотоксичност, а оштетувањето на ДНК се манифестира со хронични дегенеративни промени во организмот. Нивната генотоксичност е предмет на понатамошни испитувања.

11.1.4 Кумарини

Кумаринот (1,2-бензопирон) е ароматично органско соединение со карактеристичен пријатен мирис, присутен во неколку есенцијални зачини. Го има во маслото од цимет (од дрвото, *Cinnamomum*) во концентрации од 7000 mg/kg, во неговите листови (40000 mg/kg), во маслото од листовите на касија (*Cassia*), 83000 mg/kg, и во помали концентрации во маслата од лаванда и нане (20 mg/kg), зелениот чај (1,1-1,7 mg/kg), боровинките (0,0005 mg/kg) и во цикоријата. Исто така, кумаринот е застапен и во некои растенија. Структурната формула на кумаринот (C₉H₆O₂; CAS 91-64-5) е претставена на сликата 10.

⁸⁵ Реверзибилен физиолошки, патолошки или хормонски процес на зголемување на бројот на клетките во некое ткиво или орган.



Слика 10. Хемиска структура на кумарин

Здравствен ризик

Употребата на кумаринот како додаток во исхраната е забранета откако е утврдена неговата хепатотоксичност кај експерименталните животни, стаорците и кучињата. Во 1999 година, научниот комитет за храна на земјите членки на ЕУ (*EU-Scientific Committee on Food*) ја утврди максималната дозволена концентрација за кумаринот од 2 mg/kg во храната и алкохолните пијалаци, со што голем број производи на пазарот во ЕУ, во тој период би биле забранети за употреба. Меѓутоа, понатамошните испитувања покажале дека метаболизмот на кумаринот кај стаорците и луѓето е различен. Главниот метаболит кој се формира во организмот на глодарите и ги предизвикува акутните и хроничните токсични ефекти е 3,4-епоксид на кумаринот. Кај луѓето, кумаринот внесен перорално во организмот целосно се апсорбира во ГИТ и се метаболизира во црниот дроб до 7-хидроксикумарин, додека формирањето на епоксидот е незначајно. Поради тоа, Европската агенција за безбедност на храната го утврди толерантниот дневен внес на кумаринот од 0,07 mg/kg.

11.1.5 Лектини

Лектините се не-ензимски термолабилни протеини, глукпротеини или липопротеини, кои селективно се врзуваат со функционалните групи на јаглевихидратите, најчесто со глукозата или галактозата. Застапени се во голем број растенија од фамилијата Leguminosae (Fabaceae) и мешунките, како што се гравот, сојата, леќата, грашокот и житарките. Исто така, лектините се присутни и во некои организми, како што се морските сунѓери, мекотелите, јајцата на водоземците, крвта од рибите и цицачите. Лектините кои предизвикуваат аглутинација на еритроцитите се нарекуваат **хемаглутинини**, а на другите клетки се нарекуваат **аглутинини**.

Во практиката лектините се користат за определување на крвните групи, препознавање на туморските клетки, испитување на сигналната трансмисија, митогенезата и програмираната смрт на клетките (т.н. апоптоза). Некои лектини застапени во составот на растенијата, габите или во нивните производи кои се внесуваат перорално во сурова или недоволно преработена форма во организмот може да предизвикаат несакани ефекти. Лектините учествуваат во биолошкото препознавање и врзување за јаглевихидратните делови од глукпротеините на површината на клеточната мембрана со што ја менуваат нејзината физиологија и ги активираат биохемиските промени во клетките од интестиналниот епител во цревата. Ова врзување е проследено со неспецифична инхибиција на активните и пасивните системи неопходни за транспорт на потребните хранливи супстанции (*ἱр.* аминокиселини, масти, витамини, минерали⁸⁶) или со некроза на епителните

⁸⁶ Во нутритивна смисла, минералите се соли, јони или комплексни соединенија на некои метали и неметали кои се внесуваат во организмот преку храната и водата. Минералите се делат на макроеlementи (*ἱр.* Na, K, Ca, Mg, P), микроelementи (*ἱр.* Fe, I, Cu, Zn, F, Se) и елементи во трагови (*ἱр.* Mn, V, Mo, Co).

клетки во цревата што се манифестира со гастроинтестинални нарушувања во организмот (*ἱр.* гадење, повраќање, дијареја).

Долготрајната изложеност на сурови, непреработени мешункасти производи може да предизвика застој во растот на организмот и гушавост. Акутната системска изложеност на лектините е проследена со тешко оштетување на црниот дроб, бубрезите и другите органи. Токсичното дејство на лектините се намалува со термичката обработка, поради денатурација на протеинските молекули. Некои лектини, како што се рицинол добиен од семето на рицинус (*Ricinus communis* L., Euphorbiaceae) и абринол од семето на мешункастото тропско растение (*Abrus precatorius* L., Fabaceae) се многу токсични супстанции. Исто така, габите се значаен извор на нови лектини (*ἱр.* болесатин и боловенин) со специфични карактеристики и потенцијал за биомедицински и биотехнолошки примени.

11.1.5.1 Рицин

Рицинол (CAS 9009-86-3) е природна токсична хемикалија, токсалбумин⁸⁷ или фитотоксин протеин, кој е изолиран од семето на рицинус по извршената екстракција на маслото. Тој е нерастворлив во маслото, и поради тоа не е застапен во маслото од рицинус (*oleum ricini*).

По хемиски состав рицинол е мала протеинска молекула (~ 65 kDa) која е составена од два полипептидни синцири, синцир А (32 kDa) и синцир Б (32-34 kDa) меѓусебно поврзани со дисулфидна врска. Синцирот А (N-глукозид хидролаза) или рицин токсин А (РТА) е составен од 267 аминокиселини, додека синцирот Б (галактоза- или N-ацетилгалактозамин врзувачки лектин) или рицин токсин Б (РТБ) го сочинуваат 262 аминокиселини. РТБ е сличен на протеините наречени лектините, кои се врзуваат за определени рецептори на клеточната мембрана. На тој начин, молекулата на рицинол со т.н. механизам на „Тројански коњ“ може да навлезе во внатрешноста на клетката, каде што РТА предизвикува инхибиција на процесот на синтеза на протеините. Поради тоа, рицинол уште е познат и како **рибозом инактивиращки протеин (РИП)**. Една молекула рицин е доволна да убие една клетка.

Симптомите на акутната изложеност ќе зависат од начинот на внес и од дозата на рицинол во организмот. Рицинол предизвикува гастроинтестинални нарушувања проследени со крвавења, аритмии, белодробен едем, депресија на ЦНС, кома и смрт. Леталната доза, LD₅₀, за рицинол е 5-10 µg/kg за возрасен човек со инхалација, интравенозно или со интрамускулно инјектирање. Во достапната стручна и научна литература нема податоци за појава на несакани ефекти од долготрајната изложеност на рицинол.

Во експерименталната медицина, рицинол има широка примена во неврофизиолошките студии и проучувањето на метаболизмот на специфичните протеини, како и при истражувањата во третманот и терапијата на ракот. Исто

⁸⁷ Токсалбумини се токсични растителни протеини кои ги онеспособуваат рибозомите и ја инхибираат синтезата на протеините во клетките на повеќе органи во организмот. Тие се структурно слични на бактериските токсини на колера, тетанус, дифтерија и ботулин. Во однос на физиолошките и токсиколошките својства, токсалбумините се слични на змискиот венот. Токсините присутни во отровните габи (*ἱр.* аматоксините во габата *Amanita phalloides*, позната како зелена јајчарка или мувоморка) се ендогени токсични хемикалии кои значајно се разликуваат од токсалбумините и не се распаѓаат под влијание на топлината.

така, со терапијата на т.н. „волшебен куршум“⁸⁸ се изведуваат обиди со кои се настојува да се уништат посебно обележаните канцерски клетки во организмот.

Семето од *Ricinus communis* содржи уште две токсични хемикалии, како што се помалку токсичниот рицин аглутинин, кој според хемиската структура е многу сличен на високотоксичниот рицин, и пиперидинскиот алкалоид, рицинин. Рицининот е силен инсектицид застапен во сите делови на растението, а најмногу во семето, приближно 0,2%. Кај некои експериментални животни, рицининот предизвикува хиперактивност, неконтролирана нервна активност и смрт поради респираторен застој. Со загревање или со други конвенционални постапки кои се применуваат во подготовката на храната, рицининот не може да се инактивира. Остатокот од производството на рицинусовото масло, по отстранување на токсичните хемикалии со екстракција со органски растворувачи и/или суперкритични флуиди, може да се користи во исхраната на животните.

11.1.5.2 Абрин

Абринот (CAS 1393-62-0) е природна токсична хемикалија (токсалбумин, фитотоксин протеин или РИП) изолирана од семето на *Abrus precatorius* L. Според физичко-хемиските карактеристики и токсиколошките својства, абринот е многу сличен на рицининот. Се состои од два полипептидни синџири, синџир А (т.н. ефектомер) и синџир Б (т.н. хептомер), меѓусебно поврзани со дисулфидна врска. Полипептидниот синџир Б кој се врзува за клеточната мембрана му овозможува на полипептидниот синџир А да навлезе во цитоплазмата и да ја инхибира синтезата на протеините и метаболизмот на клетката.

Здравствен ризик

Изложеност на организмот со абрин може да настане со инхалација или со перорален внес на прав, пелети или раствор. Токсичното дејство на абринот е резултат од инхибицијата на процесот на синтеза на структурно неопходните протеини во клетката. Дејството се манифестира со гастроинтестинални нарушувања, оштетување на бубрезите и црниот дроб, депресија на ЦНС, кома и смрт. Леталната доза, LD₅₀, за абринот е 0,1-1,0 µg/kg. Не постои познат антидот при труење со оваа хемикалија.

11.1.5.3 Болесатин и боловенин

Болесатинот е токсичен глукопротеин, лектин, изолиран од габата *Rubroboletus (Boletus) satanas*, Boletaceae. Внесен перорално во организмот, поради грешка или случајна замена на габата, предизвикува труење проследено со силно гастроинтестинално нарушување, абдоминални болки, повраќање, крвава дијареја со губење на течности и минерали, конвулзии и др. Болесатинот е термостабилен лектин кој во многу ниски концентрации предизвикува интензивна клеточна делба (митогенеза) на Т-лимфоцитите кај луѓето, а во повисоки концентрации ја инхибира синтезата на протеините во клетките. Исто така, го активира производството на слободните радикали како вовед во липидна

⁸⁸ Според Пол Ерлих, идеалниот лек (*ipr.* антибиотик, хемотерапевтик) мора да делува како „волшебен куршум“, кој треба да ги погоди бактериите, патогените микоорганизми или туморските клетки без оштетување на клетките на домаќинот. Оваа терапија се темели на начелото на селективната токсичност поради постоењето на разликите во структурата и метаболизмот помеѓу клетките.

пероксидација⁸⁹ и процесот на апоптоза. Болесатинот предизвикува аглутинација на еритроцитите и тромбоцитите, што доведува до формирање на тромби во крвта и појава на тромбоза. Се акумулира во црниот дроб, бубрезите и во другите органи. LD₅₀ за болесатинот, орално, за глувци е 3 mg/kg. Тој е приближно 100 пати помалку токсичен од рицинот.

Болевенинот е токсичен протеин, лектин, изолиран од габата *Neoboletus (Boletus) venenatus*, Boletaceae. Има слични физичко-хемиски карактеристики и токсиколошки својства како и болесатинот. Леталната доза за болевенинот, интраперитонеално⁹⁰ за глувци е 10 mg/kg.

Болесатинот и болевенинот се значајни биомолекули кои во блиска иднина може да се искористат како нови антитуморни лекови со поттикнување на апоптоза на некои групи туморски клетки со различни механизми.

11.1.6 Цијаногени глукозиди

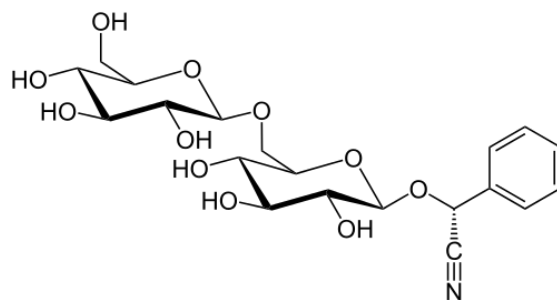
Цијаногените глукозиди се застапени во претставниците на многу видови растенија (>300), печурки, бактерии и животни. Се карактеризираат со релативно ниска токсичност. Содржат цијано група ($-C\equiv N$) во комплекс со хетерозид (глукозид). Со ензимска или кисела хидролиза на глукозидот се ослободува многу токсична цијановодородна киселина (HCN), позната како цијанид. Во листата на растенија и прехранбени производи со цијаногени глукозиди се вклучени лимоните, репката, гравот, благиот компир, горчливиот бадем, семките од кајсии, праските, вишните, јаболката, крушите и др. Во растенијата, цијаногените глукозиди се синтетизираат од четири аминокиселини, и тоа валин, изолеуцин, тирозин и фенилаланин, и од никотинската киселина.

Од сите познати до сега цијаногени глукозиди, од токсиколошки аспект, најзначајни се амигдалин, дурин, линамарин, лотаустралин, пруназин, и таксифилин. Хидролизата на цијаногените глукозиди започнува со физичките процеси (*ip.* сушење, замрзнување, готвење) по што се изведува катализа во присуство на ензимите, β -глукозидаза (EC 3.2.1.21) и хидроксинитрил лиазата (EC 4.1.2.37) кои се застапени во растенијата и во ГИТ на луѓето и животните.

Амигдалинот (C₂₀H₂₇NO₁₁; CAS 29883-15-6) е горчлива супстанција без мирис, растворлива во вода и етанол. Структурната формула на амигдалинот е претставена на сликата 11. Концентрацијата на амигдалинот во различни видови овошје е различно, и тоа: 2,5-3,5% во семките од горчливиот бадем, 2-3% во семките од праската, 0,1-4,1% во семките од кајсијата, 1,0-1,8% во семките од сливата, и приближно 0,8% во семките од црешите. Ниски концентрации на амигдалинот се утврдени во семките на јаболката и крушите.

⁸⁹ Липидна пероксидација претставува оксидативно оштетување на липидите во клеточните мембрани како резултат на дејството на слободните радикали. Липидната пероксидација е еден од основните механизми на токсично дејство кој го зголемува ризикот за развој на многу болести и состојби на организмот, како што се кардиоваскуларните и невродегенеративните болести, епилепсија, аутизам и стареење.

⁹⁰ Инјектирање во абдоминалната празнина.



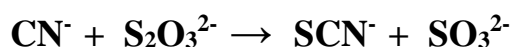
Слика 11. Хемиска структура на амигдалин

Здравствен ризик

Концентрацијата на цијановодородната киселина во семките од плодовите не е доволна да предизвика несакани и/или токсични ефекти во организмот. Но и покрај тоа, во научната и стручната литература се презентирани многубројни примери за акутни труења со летален исход кај возрастните или децата поради консумирање на слатки производи подготвени од семки на горчлив бадем и кајсии. Акутната токсичност на HCN се должи на нејзиниот висок афинитет кон СYP ензимите (цитохром Р450 оксидазите), кои учествуваат во респираторниот процес во клетките. Притоа се формира комплексот цитохромоксидаза-CN кој го спречува процесот на активација на кислородот во клетките на ткивата.

Симптомите на акутното труење со цијаниди се манифестираат со хипервентилација⁹¹, главоболка, гадење, повраќање, слабост, кома и смрт поради цитотоксична аноксија. Леталната доза, LD₅₀, за цијаниди во форма на соли, како што се калиум цијанид и натриум цијанид, изнесува 200-300 mg или 50 mg цијановодородна киселина за возрасен човек.

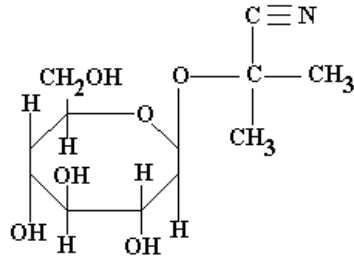
Токсичното дејство на цијанидите во организмот може да се намали и/или елиминира во присуство на ензимот роданаза [тиосулфат сулфуртрансфераза (TST) или тиосулфат тиотрансфераза, EC 2.8.1.1] кој ги преведува цијанидните (CN⁻) јони во тиоцијанатни (SCN⁻) јони (слика 12). Активноста на овој ензим овозможува добра заштита на организмот при ниски концентрации на цијанидите, меѓутоа неговата улога при акутни труења е занемарлива.



Слика 12. Ензимска конверзија на цијанидните јони во тиоцијанатни јони

Лененото семе и лисјата и кртолите добиени од повеќегодишното дрвенесто растение касава (*Manihot esculenta*) содржат цијаноген глукозид линамарин (C₁₀H₁₇NO₆; CAS 554-35-8) чија структурна формула е претставена на сликата 13.

⁹¹ Хипервентилација е физиолошки процес на форсирано или забрзано дишење (вдишување и издишување) поради недостаток на кислород, болести на белите дробови и срцето, метаболички нарушувања, невролошки и психички нарушувања, употребата на некои лекови, хемикалии и др. Со хипервентилацијата не се зголемува концентрацијата на кислородот во крвта и ткивата, туку се намалува парцијалниот притисок и концентрацијата на јаглерод диоксидот во крвта со што се менува киселоста (pH) на крвта и ткивата и се појавува алкалоза, патолошка состојба во организмот со несакани ефекти.



Слика 13. Хемиска структура на линамарин

Лененото семе содржи 0,7% линамарин. Со хидролиза на 3 kg ленено семе во присуство на ензимот линаза (линамараза или β -D-глукозидаза, ЕС 3.2.1.21) може да се ослободи големо количество цијановодородна киселина доволно да предизвикаат смрт на големите цицачи, како што се животните од редот на копитари. Со вриење на семето во вода во текот на 10 минути неговата токсичност се намалува, поради денатурација на ензимот линаза.

11.1.7 Фитоестрогени

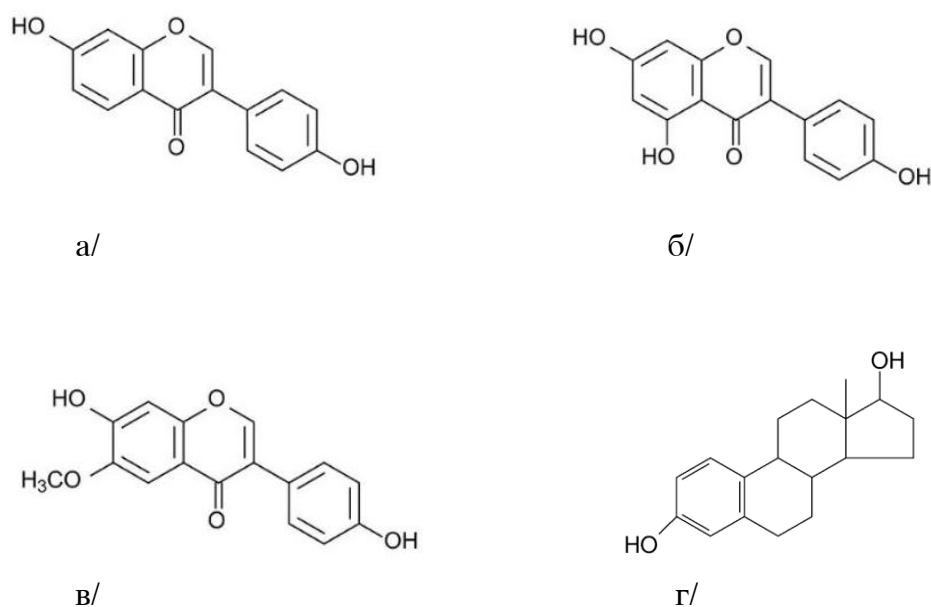
Фитоестрогените се голема група полифенолни, нестероидни соединенија со слична хемиска структура застапени во составот на многу растителни видови. Нивните активни метаболити се врзуваат за естрогените рецептори во организмот и предизвикуваат нарушување на функцијата на ендокриниот систем и биолошки ефекти слични на дејството на женските полови хормони, естрогените. Фитоестрогените соединенија се наоѓаат во мешунките, семето, коренот, плодовите и цветовите на некои растенија. Нивната улога во растителниот свет најчесто е одбранбена, овозможуваат заштита од паразитите, инсектите, микроорганизмите и микроскопските габи (мувли).

Фитоестрогените соединенија се класифицираат во неколку основни групи со слични хемиски својства и биолошка активност, како што се лигнани, флавоноиди (со подгрупи на изофлавоноиди, куместани и пренилфлавоноиди) и стилбени. Карактеристични претставници на фитоестрогените соединенија се:

- i. Лигнани се голема група полифенолни соединенија и прекурзори на фитоестрогените во кои спаѓаат матаирезинол, ларицирезинол, секоизоларицирезинол, пинорезинол и нивните метаболити ентеродиол, ентеролактон и еквол. Се наоѓаат најмногу во семето од лен, сусам и тиква, во соја, грав, житарки (*ἄр.* рж, пченка, овес, јачмен), зеленчук (*ἄр.* брокула, зелка), овошје (*ἄр.* кајсии, јагоди, брусница). Се карактеризираат со антиинфламаторни, антитуморни и антиоксидативни својства.
- ii. Флавоноидите се кислородни хетероциклични соединенија широко распространети во растителниот свет (*ἄр.* жалфија, зелен и црн чај, какао), во овошјето, зеленчукот и во некои пијалаци (*ἄр.* вино). Имаат различна биолошка улога кај растенијата, животните и бактериите. Во зависност од нивните структурни карактеристики, флавоноидите може да се поделат во неколку групи, како што се антоцијани, флаванони, флавоноли, изофлавоноиди, леукоантоцијанидини, проантоцијанидини и др. Се карактеризираат со антиинфламаторни, антиоксидативни, антимулагени и антиканцерогени својства и капацитет да ги модулираат клучните функции на клеточните ензими.

Различни флавоноиди (*ἱр.* изофлавонони генистеин, глицитеин, даидзеин, формонетин, биоханин А и др.) и нивните гликозиди (*ἱр.* генистин, глицитин и даидзин) се застапени во сојата, гравот фава, кикириците и др.

- Изофлавоноидите се посебна група на флавоноиди со карактеристична хемиска структура на полифеноли во чиј состав се наоѓаат два бензенски прстена на кои се врзани две или повеќе хидроксилни групи. Тие претежно се наоѓаат во растенијата од фамилијата на мешунките, како што се грав, грашок, леќа и кикирики. Највисоки концентрации на изофлавоноидите се среќаваат во семето, коренот и младите садници (расадот).
- Изофлавононите се најпознати фитоестрогени, најчесто застапени во сојата и црвената детелина (*Trifolium pratense* L., Fabaceae)⁹². Се наоѓаат во облик на неактивни гликозиди (*ἱр.* даидзин, генистин, глицитин), а во ферментираната храна во облик на агликони (*ἱр.* даидзеин, генистеин, глицитеин), прикажани на сликата 14а/б/в. Гликозидните комплекси на изофлавоноидите во присуство на ензимот β -гликозидаза од бактериската цревна флора се хидролизираат во дигестивниот тракт и трансформираат во агликони или т.н. слободни изофлавонони.



Слика 14. Хемиска структура на а/ даидзеин; б/ генистеин;
в/ глицитеин; г/ 17 β -естрадиол;

- Куместаните се среќаваат во мешункастите растенија, житарките и црвената детелина. Од сите познати фитоестрогени тие имаат најсилно

⁹² Друг вид детелина позната како подземна или под-детелина (*Trifolium subterraneum* L., Fabaceae) е предизвикувач на т.н. „болест на детелина“ за прв пат забележана во 40-тите и раните 50-ти години на минатиот век кај овците во Австралија во чија исхрана доминирала оваа детелина. Симптомите на болеста се манифестираат со репродуктивни нарушувања, абнормална лактација, промени на полните органи, привремена неплодност кај овците и други несакани ефекти. Името на растението потекнува од подземниот развој на неговото семе, карактеристика што ја немаат другите видови на детелина.

изразен естроген ефект. Најпознати претставници се куместрол и 4-метоксикуместрол.

- Пренилфлавоноидите се флавоноиди кои поретко се застапени во растителниот свет. Во нивната основна структура се наоѓаат хидрофобни пренил групи (или пренил странични синцири) кои имаат силно влијае врз зголемувањето на липофилноста на флавоноидите, нивниот афинитет кон клеточните мембрани и интеракцијата со целните протеини. Според бројот на C атомите, познати се четири видови пренил синцири, и тоа C5 (изопентенил), C10 (геранил), C15 (фарнезил) и C20 (геранил-геранил)⁹³. Пренил синцирот може да биде директно врзан за ароматичното соединение или преку атомите на кислород, азот или сулфур. Пренилфлавоноидите се карактеризираат со естрогенска, антиоксидативна, имуномодулаторна и анти-канцерогена активност.
- iii. Стилбени се релативно мала група на полифенолни соединенија, како што се ресвератрол и птеростилбен застапени во грозје, боровинки, брусница, кикирики и ореви со силно изразена антиоксидативна активност.
- iv. Зеараленон е микоестроген и микотоксин, секундарен метаболит на многу мувли од родот *Fusarium*, застапени првенствено кај житарките. Има слична хемиска структура и биолошка активност како и естрадиолот, поради што во практиката најчесто се поистоветува со фитоестрогените соединенија.

Здравствен ризик

Поради структурната и функционалната сличност со 17 β -естрадиолот (слика 14г), фитоестрогените соединенија се карактеризираат со способност за компетитивно врзување за истите естроген рецептори (ER- α и ER- β) во организмот и покрај тоа што имаат 20-200 пати помал афинитет од естрадиолот. Нивниот *in vivo* естроген ефект е 500-10000 пати послаб од ефектот на ендогените естрогени. Поради тоа, фитоестрогените соединенија може да делуваат како агонисти или како антагонисти. Тие го спречуваат ефектот од ендогените естрогени, а во повисоки дози кај хуманата популација може да предизвикаат антигоналотропни ефекти на ниво на хипоталамус, хипофиза или гонадии (жлезди со внатрешно лачење). Генистеинот во некои ткива и органи во организмот (*ip.* васкуларно и коскено ткиво, дојка, простата) може да предизвика сличен биолошки ефект како и естрадиолот или да делува како антагонист на естрадиолот. Исто така, некои соединенија, како што се даидзеин и генистеин во производите од соја можат да ја инхибираат активноста на ензимот тироидна пероксидаза (Thyroid Peroxidase, TPO; EC 1.11.1.8) и на тој начин да го блокираат вградувањето на јодот (I) во тироглобулин протеинот (TgP). Фитоестрогените соединенија не покажуваат мутагено или канцерогено дејство. Дозата без ефект, за изофлавононите, орално, за стаорец е 0,2 g/kg.

⁹³ Пренилација е хемиска или ензимска адиција на изопреноиден страничен синцир во друга молекула. Пренилацијата на ароматичниот секундарен метаболит е важен процес вклучен во биосинтезата на многу биолошки активни соединенија кај растенијата и животните. Со адицијата на пренил синцирот во молекулата на ароматичниот секундарен метаболит се добиваат деривати со подобрена и/или модифицирана фармаколошка активност. На овој начин може да се добијат нови антимикробни, антиоксидантни, антиинфламаторни и антиканцерогени соединенија.

Биолошкиот ефект на фитоестрогените соединенија е многу послаб од ефектот на некои други добро познати хемикалии т.н. ксеноестрогени кои предизвикуваат ендокрини нарушувања во организмот, како што се органохлорните инсектициди, фталати, парабени, Бисфенол А, Бисфенол S, полихлорираните бифенили, диоксини и многу други, застапени во пестицидни формулации, козметички и пластични производи, прехранбени адитиви и др.

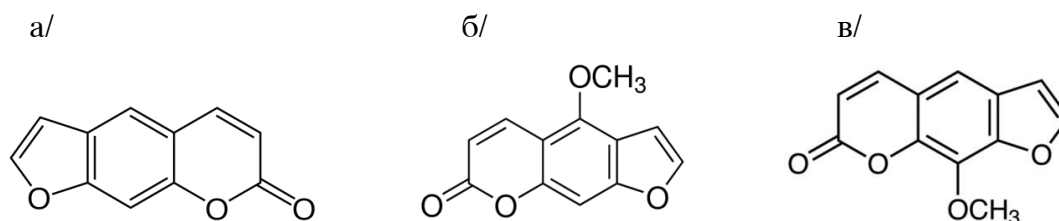
11.1.8 Фуранокумарини

Фуранокумарините (или фурукумарини) се голема група органски соединенија, т.н. растителни феноли застапени во цветовите, семето и плодовите на растенијата кои им припаѓаат на фамилиите Ruataceae (*ᵁр.* сите агруми), Umbelliferae (*ᵁр.* магнонос, целер, моркови), Moraceae (*ᵁр.* смоква, *Ficus carica*) и др. Млечниот сок од дрвото и маслото од листовите на смоквата содржат високи концентрации на псоралени. Тие се единствениот одбранбен механизам на растенијата против инсектите, тревопасните животни и некои цицачи.

Фуранокумарините, како што се псорален (CAS 66-97-7), 5-метоксипсорален (бергаптен, CAS 484-20-8) и 8-метоксипсорален (8-МОП, CAS 298-81-7), слика 15 а/б/в, го спречуваат растот и развојот на мувлите.

Здравствен ефект

Фуранокумарини (*ᵁр.* ангелицин и псоралените) се карактеризираат со фототоксично дејство. Овие хемикалии навлегуваат во јадрото на епителните клетки и предизвикуваат оштетување на ДНК при изложеност на кожата со UVA светлина (320-380 nm). Дејството се манифестира со зголемена чувствителност или силно воспаление на кожата, познато како фотодерматитис. 8-МОП се применува во терапијата на псоријаза во комбинација со UV-светлина и витилиго (депигментација на кожата). Останатите псоралени кои имаат изразено мутагено и можно канцерогено дејство се применуваат во истражувачки цели во област на молекуларната биологија.



Слика 15. Хемиска структура на а/ псорален; б/ 5-метоксипсорален; в/ 8-метоксипсорален

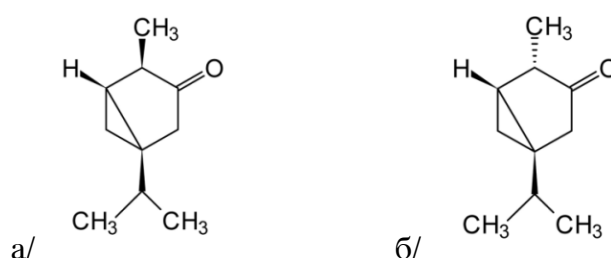
Фуранокумарините, како што се бергамотин (CAS 7380-40-7) и 6',7'-дихидроксибергамотин (CAS 145414-76-2) застапени во сокот од грејпфрут, предизвикуваат несакани интеракции со некои лекови во организмот. Имено, тие ја инхибираат активноста на специфичните изоформи на цитохром P450 ензимите во црниот дроб и ензимите во тенкото црево во зависност од лекот со што предизвикуваат зголемување или намалување на неговата концентрација во крвта. Оваа состојба може да биде животназагрозувачка. Оттаму, интеракциите

на лековите со храна треба да бидат посебно нагласени во упатството за нивната употреба.

11.1.9 Тујон

Маслото добиено од различните растенија, како што се пелин (*Artemisia absinthium*, Asteraceae), жалфија (*Salvia officinalis*), босилок (*Ocimum basilicum*) вратиче (*Tanacetum vulgare*), смрека (*Juniperus spp*) и кеदार (*Cedrus spp.*) содржи природна хемикалија, тујон со карактеристичен мирис на ментол.

Тујонот (C₁₀H₁₆O; CAS 76231-76-0) е смеса на два стереоизомери, α-тујон (CAS 546-80-5) и β-тујон (CAS 471-15-8) чии хемиски структури се претставени на сликата 16а/б. Концентрација на α-тујонот и β-тујонот во маслото зависи од видот на растението. Тујонот се употребува како адитив во производството на некои пијалаци, како што е апсинт⁹⁴ и во производството на храната.



Слика 16. Хемиски структури на а/ α-тујон; б/ β-тујон

Здравствен ризик

Токсичниот ефект на тујонот е резултат од дејството на невротоксичниот терпеноид α-тујон, кој ги блокира GABA рецепторите во мозокот. Поради тоа, невронскиот сигнален систем без интеракцијата рецептор-инхибитор (GABA), постојано ќе биде стимулиран. Тујонот е токсична психоактивна хемикалија која предизвикува хиперактивност, конвулзии, психози, зависност и др. Во повисоки дози предизвикува оштетување на црниот дроб и ЦНС, проследени со мускулни спазми, конвулзии и други несакани ефекти кои може да бидат животнo-загрозувачки.

Леталната доза, LD₅₀, за смеса од α- и β-тујон, орално за стаорци е 192 mg/kg, за глвци е 230 mg/kg и 396 mg/kg за гвинејско прасе. Леталната доза, LD₅₀, за α-тујонот, интраперитонеално, за глвци е 45 mg/kg.

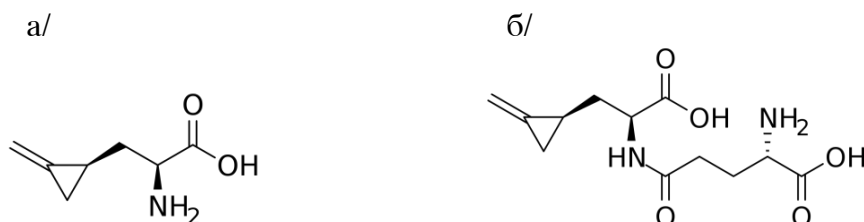
11.1.10 Токсични аминокиселински деривати

Храната во основа не содржи аминокиселини или нивни деривати во токсични концентрации. Затоа пак, растенијата содржат многу ретки непротеински аминокиселински деривати кои може да имаат несакано дејство во организмот на луѓето и животните.

⁹⁴ Зелениот алкохолен пијалок кој содржи тујон, познат како апсинт („Absinthe“, т.н. зелена самовила) бил многу популарен во 19. век и во почетокот на 20. век. Тој е омилен пијалак на многу познати уметници и поети во тоа време, како што се Едуард Мане, Винсент ван Гог, Анри де Тулуз-Лотрек, Шарл Бодлер, Оскар Вајлд, а според некои научници истовремено и причина за нивното креативно дејствување и променливо однесување во јавноста.

11.1.10.1 Хипоглицин А

Хипоглицинот А (CAS 156-56-9; β -метилен-циклопропилаланин), слика 17а и хипоглицинот В (CAS 502-37-4; дипептид на глутаминската киселина и хипоглицинот А), слика 17б, се природни аминокиселински деривати кои се среќаваат во плодовите и семето од дрвото *Blighia sapida*, fam. *Sapindaceae*, карактеристично за тропските предели на западна Африка, и од дрвото *Acer negundo*, карактеристично за поднебјето на Карипските острови, како што се Јамајка и Хаити.



Слика 17. Хемиски структури на а/ хипоглицин А; б/ хипоглицин В

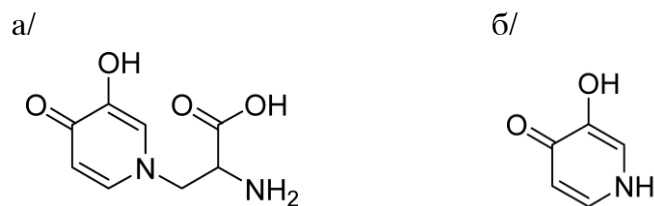
Здравствен ризик

Хипоглицинот А е протоксин. Тоа значи дека молекулата не е токсична, туку нејзиниот метаболит (метиленциклопропил оцетна киселина, МСПА-СоА) кој се врзува иреверзибилно за коензимот А и карнитинот со што ја редуцира нивната биодостапност. Истовремено хипоглицинот А предизвикува инхибиција на ензимите неопходни во процесите на β -оксидацијата на масните киселини и глуконеогенезата во организмот. Резервите на глукозата при конзумирање на свежите плодови брзо се трошат што може да доведе до хипогликемија. Симптомите на труење се манифестираат со повраќање, конвулзии, хипотермија, кома и во потешки случаи смрт.

11.1.10.2 Мимозин и 3,4-хидроксипиридин

Мимозинот или леуценол [3-N-(3-хидроксипиридон-4)-2-аминопропионска киселина; CAS 500-44-7] е природна токсична супстанција, слика 18а, застапена во составот на семето и листовите на некои мешункасти растенија, претставници од родовите *Mimosa* и *Leucaena*, како што е *Leucaena leucocephala* која се среќава во тропските и суптропските предели во Тихиот Океан.

3,4-хидроксипиридин (3,4-DHP) е метаболит на мимозинот, слика 18б, кој се добива со неговата разградба во присуство на ензимот мимозин амидо-хидролаза или мимозиназа (ЕС 3.5.1.61).



Слика 18. Хемиски структури на а/ мимозин; б/ 3,4-хидроксипиридин

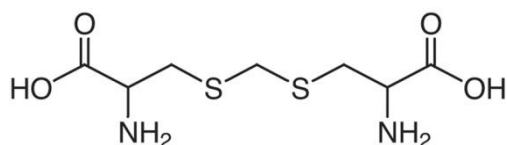
Здравствен ризик

Во основа мимозинот го инхибира растот и развојот на клетките и синтезата на ДНК. Се карактеризира со различни биохемиски, биолошки, нутритивни и токсични ефекти кај животните, како што се застој во растот, дерматитис, гушавост, репродуктивни нарушувања, инхибиција на синтезата на протеините, намален внес на храна во организмот со можен смртен исход.

3,4-хидроксипиридинот во организмот гради хелати со магнезиумот и цинкот со што предизвикува намалување на нивото на тироидните и другите хормони во плазмата и инхибиција на голем број ензими кои се неопходни во синтезата на ДНК. Токсичното дејство се манифестира со застој во растот, алопеција (опаѓање на влакната) кај животните (*ипр.* кози, говеда) и намалување на цврстината на коските.

11.1.10.3 Ѓенколска киселина

Ѓенколската киселина (CAS 498-59-9), слика 19, структурно и хемиски е многу слична на цистинот, кој е оксидирана димерна форма на аминокиселината цистеин. Се наоѓа во составот на семето од плодот на дрвото *Pithecellobium lobatum*, кое расте во некои области од Југоисточна Азија, првенствено на островите Суматра, Јава, Тајланд, како и во Малезија.



Слика 19. Хемиска структура на ѓенколска киселина

Здравствен ризик

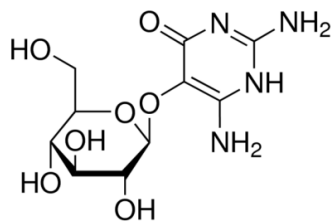
Семето се користи во исхраната поради неговите антидијабетични и антиоксидативни својства. Се конзумира во свежа состојба или претходно подготвено со пржење, печење или варење. Киселината не се метаболизира целосно во организмот, и може да кристализира во бубрезите и да предизвика тешки бубрежни оштетувања. Симптомите на труење се манифестираат со силни болки при уринирање и во пределот на бубрезите, со анурија (хематурија) и др.

11.1.10.4 Вицин и конвицин

3,4-дихидроксибензилаланинот и пиримидинагликоните на глукозидите вицин (CAS 152-93-2), слика 20, и конвицин (CAS 19286-37-4) кои се присутни во посебен вид грав (*Vicia faba*, *Fabaceae*) предизвикуваат хемолитичка анемија, позната како фавизам, особено изразена кај лицата со генетски недостаток на ензимот глукоза-6-фосфат дехидрогеназа (G6PD). Овој ензим е есенцијален во процесите на метаболизирање на јаглехидратите, и во одржувањето на нивото на никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH) оксидазата, која има силно изразено влијае врз нивото на заштитната тиол-супстанција (глутатион) во еритроцитите. При нормална состојба во организмот, оксидираниот глутатион повторно се редуцира во присуство на ензимот глутатион редуктаза.

Ако во организмот постои генетски недостаток на G6PD во тој случај не може да настане соодветна трансформација на редуцираната форма на

глутатионот и поради оксидацијата на мембранските липиди во еритроцитите настанува нивна хемолита. Оваа состојба е карактеристична за населението во некои области околу Средоземно море, во Северна Африка, Југоисточна Азија, Северна Америка и др. Поради консумирање на сурови, млади зрна кои се меки и слатки, фавизмот ги погодува децата, најчесто од машки пол. Истовремено, недостатокот на G6PD ензимот овозможува заштита од паразитот (*Plasmodium falciparum*) кој е предизвикувач на маларија. Имено, за репродукција и преживување на паразитот во еритроцитите на домаќинот неопходно е присуство на G6PD, во спротивно тој не може да преживее. На тој начин генетскиот ензимски дефицит може да биде есенцијален механизам за заштита од некои болести.



Слика 20. Хемиска структура на вицин

Здравствен ризик

Механизмот на труење е резултат на оксидативното дејство на двете хетероциклични соединенија, вицин и ковицин врз интерцелуларниот глутатион присутен во еритроцитите. Симптомите на труење се бледило, умор, гадење, диспнеа, болки во пределот на стомакот и грбот, треска, тремор и др. Може да се појават и посилено изразени симптоми, како што се жолтица, хемоглобинурија и бубрежна инсуфициенција⁹⁵. Труењето може да настане и со инхалација на поленот од растението. Латентниот период на труење е од 5 до 24 часа. Со термичка обработка се инхибира хемолитичкото дејство на хетероцикличните соединенија во гравот.

11.1.10.5 Органски соединенија на аминокиселини

Овие соединенија на аминокиселините кои содржат селен, како што се метилселеноцистин, селеноцистин, селенометионин и други се наоѓаат во составот на многу растенија кои растат на почва богата со селен.

Здравствен ризик

Долготрајната изложеност на животните со овие соединенија може да предизвика соодветни промени во нивниот организам, како што се промени во крзното, неправилно формирање на копитото, и др. Овие состојби најчесто се предизвикани од присуството на органските соединенија на аминокиселините во составот на структурните протеини во организмот на животните. Кај луѓето, присуство на селеноцистин во организмот ќе предизвика гадење, повраќање, дијареја, губиток на косата и други несакани симптоми.

⁹⁵ Забрзано намалување на бубрежната функција поради иреверзибилното оштетување на бубрежното ткиво (нефроните). Оттаму, елиминацијата на урината од организмот се намалува или целосно запира и се зголемува концентрацијата на азотните соединенија во крвта, како вовед во циркулаторен колапс, кома и смрт.

11.1.10.6 Супстанции со невротоксично дејство

Некои супстанции, како што се L-2,4-диаминобутерната киселина (L-2,4-diaminobutyric acid (L-DABA), β -N-оксалил-L- α,β -диаминопропионската киселина (β -N-oxalyl- α,β -diaminopropionic acid, β -ODAP), 3-цијаноаланинот, 4-глутамил цијаноаланинот и нивните хомолози со невротоксично дејство се застапени во семето на *Vicia sativa* и други претставници од родот *Lathyrus* (*L. cicera*, *L. ochrus*, *L. clymenum*). Тие се особено важни култури кои се одгледуваат и применуваат во исхраната на населението во некои области во Азија (*ἄρ.* Индија, Бангладеш, Непал) и источните делови на Африка, подложни на суша (*ἄρ.* Етиопија).

Карактеристичен претставник на овој род е растението *Lathyrus sativus*, *Fabaceae*, чие семе познато како бел грашок е слично на леблебијата и одличен извор на протеини, сложени јаглехидрати, витамини од групата Б и минерали. Исто така, семето содржи и токсичната супстанција, β -N-оксалиламино-L-аланин (β -N-Oxalylamino-L-alanine, L-BOAA) која се карактеризира со невротоксично дејство.

Здравствен ризик

Механизмот на токсичното дејство е резултат на иреверзибилното врзување на токсичната супстанција L-BOAA за рецепторите на невротрансмитерот глутамат, кога семето се консумира во свежа или делумно преработена состојба во организмот во подолг временски период. Зголеменото ослободување на глутаматот на нервните завршетоци ќе предизвика некроза на моторните неврони и дегенеративни промени на крвните садови. Труењето кај луѓето, познато како латиризам или невролатиризам се карактеризира со мускулна вкочанетост, иреверзибилна парализа на долните екстремитети, општа слабост на организмот и смрт.

Слична состојба во организмот се појавува со перорален внес на семето од растението *Lathyrus odoratus* (т.н. сладок грашок) поради дејството на токсичната супстанција β -аминопропионитрил (BAPN; CAS 151-18-8) која предизвикува нарушување на структурата на сврзното ткиво и деформација на коските (остеолатиризам) или дегенеративни промени на аортата (ангиолатиризам).

11.1.11 Токсични липиди

Несаканите ефекти на липидите во организмот се манифестираат поради дејството на некои супстанции, како што се полинезаситените масни киселини внесени преку храната.

11.1.11.1 Полинезаситени масни киселини

Овие киселини се наоѓаат во составот на различните видови растителни масла. Го намалуваат нивото на холестерол во крвта, а со тоа и ризикот од појавата на срцевите заболувања.

Здравствен ризик

Полинезаситените масни киселини лесно оксидираат во текот на складирањето или подготвувањето на храната, формирајќи различни мутагени епоксиди, еноли, алдехиди, алкокси и хидроперокси радикали.

Епоксидите настануваат со автооксидација или под дејство на СУР ензимите во организмот. Епоксидите на линоленската киселина се токсични, додека епоксидите на арахидонската киселина се карактеризираат со различни

биолошки ефекти. Оксидациските продукти на полинезаситените масни киселини влијаат врз трансмисијата на нервните сигнали во клетките што се манифестира со зголемена клеточна пролиферација⁹⁶, формирање на тумори или инхибиција на имунолошкиот систем во организмот.

11.1.12 Оксалати

Оксалната киселина ($C_2H_2O_4$; CAS 144-62-7, анхидрид) и нејзините соли (оксалати, $C_2O_4^{2-}$) се присутни во листовите, стеблата и луковичите на многу растенија, како што се спанаќ, магдонос, репка, зелен чај и какао.

Здравствен ризик

Оксалната киселина е силна органска киселина со локално надразително дејство. Гради хелати со калциум, магнезиум, железо, бакар и со други макро- и микроелементи и на тој начин ја намалува нивната концентрација во плазмата. Оксалатите во форма на мали нерастворливи кристали со остри рабови или како калциум оксалатни камења се задржуваат во бубрезите. Континуиран внес на високи концентрации на оксалати во организмот ќе предизвика локално оштетување на ткивата, бубрежна инсуфициенција, конвулзии, и др. Исто така, оксалатите може да го инхибираат метаболизмот на јаглехидратите и активноста на некои ензими во организмот.

Симптомите на труење се манифестираат со општа слабост, црвенило во устата и грлото, абдоминални болки, гадење, повраќање, дијареја, конвулзии, респираторен застој и кома. Дозволените концентрации на оксалатите во плазмата кај здрави лица се $<2,4 \text{ mg/L}$. Концентрации на оксалатите од 18 до 100 mg/L се евидентирани кај тешки труења со летален исход.

Оксалната киселина во зеленчукот се распаѓа при термичката подготовка, и поради тоа не интерферира во апсорпција на калциумот од храната. Производите кои содржи оксална киселина треба да се конзумираат со внимание. Листовите и плодовите на зелените растенија не треба да се избегнуваат од исхраната, бидејќи тие се одличен извор на калиум, магнезиум, фолна киселина, витамини К и С и др. Луѓето кај кои се дијагностицирани одредени состојби, како што се ревматоиден артритис, бубрежна инсуфициенција и камења во бубрезите треба да избегнуваат конзумирање на чоколадо, какао, кафе, сок, зелен чај, јагоди и боровинки, грав, магдонос, спанаќ, сладок компир и јаткасти плодови (*нр.* бадеми, ореви, лешници, костени, кикирики). Некои состојби, како што се гладување или дехидрирање на организмот, дополнително може да предизвикаат несакани бубрежни нарушувања.

11.1.13 Флуороацетати

Флуороацетатите се токсични супстанции кои се создаваат во некои житарки и водни растенија распространети во Австралија, Африка и Северна Америка. Тие имаат заштитна улога и им служат на растенијата во одбраната од тревопасните животни. Исто така, флуороацетатите може да се формираат во човековиот организам како метаболички продукти на многу супстанции, како што се флуорираните пестициди, анестетиците и лековите против рак, остатоци или деградационите продукти на орфаносфорните соединенија, флуорираните

⁹⁶ Забрзана митотична делба на клетките во тек на формирање на ново ткиво при воспаление и/или негова регенерација или во случаи на неконтролиран раст на малигни туморски клетки.

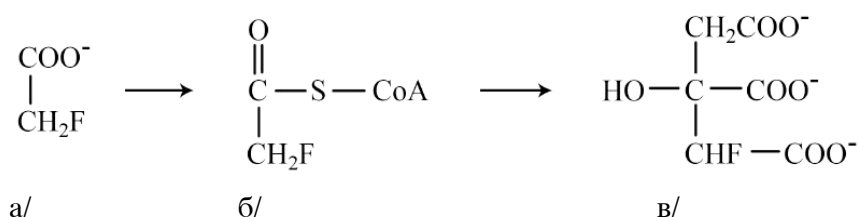
јаглехидрати и другите супстанции кои преку храната и водата се внесуваат во организмот.

Здравствен ризик

Хемикалијата 1080⁹⁷ или натриум монофлуорацетат (NaFC₂H₂O₂; CAS 62-74-8) последните години е предмет на интензивно и постојано следење на неговата употреба, пред сè поради несаканите ефекти врз животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина. Се карактеризира со изразена системска токсичност и неселективност во делувањето на сите начини на изложеност на организмот.

Механизмот на токсичното дејство е различен од оној на флуоридните соли. Во процесот на метаболизирање или биотрансформација на натриум монофлуорацетатот во црниот дроб се создава токсичниот метаболит, флуороцитрат анјонот (C₆H₄FO₇³⁻), (слика 21), кој понатаму ги инактивира ензимите, неопходни во Крепсовиот циклус.

Исто така, флуороцитрат анјонот може да предизвика метаболички, кардиоваскуларни и невролошки нарушувања со појава на метаболичка ацидоза⁹⁸, промена на електролитната рамнотежа, респираторни нарушувања, шок, аритмии, оштетување на виталните органи (*нр.* срце, мозок, бубрези), хипотензија⁹⁹ и кома. Невротоксичното дејство може да биде изразено неколку часа по изложеност на организмот и се манифестира со силни конвулзии, мускулни спазми и тремор.



Слика 21. Шематски приказ на метаболизмот на натриум монофлуорацетат во црниот дроб: а/ флуороацетат; б/ флуороацетил-СоА; в/ флуороцитрат

Готовите мамки во облик на зелени моркови обложени со натриум монофлуороацетат се употребуваат за уништување и контрола на популацијата на еден вид глодар, опосум (посум, *Trichosurus vulpecula*) кој ги населува шумските предели на Австралија, Тасманија и Нов Зеланд. Карактеристичната зелена боја на морковот која е избрана за оваа намена, служи за предупредување на луѓето и истовремено ја намалува можноста за привлекување и уништување на другите штетници, глодарите. Леталната доза, LD₅₀, орално, за возрасен човек е 2-10 mg/kg, за стаорец е 0,1-5,0 mg/kg и 0,05 mg/kg за куче.

⁹⁷ Називот „1080“ се однесува на каталожкиот број на хемикалијата, кој е синоним за нејзиното општо препознатливо име.

⁹⁸ Нарушување на ацидобазниот статус на артериската крв во организмот, проследено со зголемена концентрација на водородните јони (H⁺) и намалена pH вредност.

⁹⁹ Намален крвен притисок во организмот.

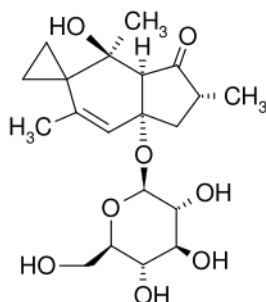
11.1.14 Птерициум токсини

Птерициум (бракен) токсините се застапени во растението птерициум (*Pteridium aquilinum*) кој е претставник на видот папрати широко распространети во животната средина. Во составот на папратите се наоѓа птаквилозидот (ПТА), од групата на терпеноиди, чија концентрација е највисока во младите зелени листови и делови на растението (до 1 % на сува маса), додека во ризомот е многу пониска. Ризомот е богат со скроб и се користи во производството на пиво, пасти, бомбони и др. Сомелениот ризом може да се применува и во превентивни цели против паразити во организмот.

Во минатото и денес ризомот се користи во исхраната на луѓето во Јапонија, САД, Канада, Кина, Русија и Шкотска. Вообичаено, ризомот се подготвува со варење во алкална средина со додаток на натриум бикарбонат (NaHCO_3) или пепел¹⁰⁰.

Здравствен ризик

Изложеност на организмот со птаквилозидот (CAS 87625-62-5), чија структура е претставена на сликата 22, и со другите слични птерициум токсини може да настане со инхалација или перорално. Овие токсини се карактеризираат со изразено алкилирачко дејство врз структурата на ДНК кое може да се манифестира со кумулативно канцерогено дејство во организмот на луѓето и животните.



Слика 22. Хемиска структура на птаквилозид

Несаканите биолошки ефекти во организмот се појавуваат како резултат на присуството на формираните високореактивен метаболит, птаквилодиенон кој е силен електрофил. Исто така, претставниците од овој вид содржат пруназин (цијаноген глукозид) и ензим тиаминаза кој го разградува тиаминот (витамин B₁). Кај животните се утврдени карактеристични акутни и хронични симптоми на труење, како што се дефицит на тиаминот кај коњите и свињите, акутни хеморагии кај говедата, дегенерација на ретината и невротоксичност кај овците, неоплазми на мочниот меур, желудникот и хранопроводот кај некои животни и кај луѓето. Присуството на птаквилозидот е детектирано во млекото и месото на изложените животни, во подземните води и почвата на кои се застапени папратите, и во воздухот поради присуството на нивните спори во периодот на вегетацијата.

¹⁰⁰ Пепелта од согорените дрва содржи натриум карбонат (Na_2CO_3) и калиум карбонат (K_2CO_3).

11.1.15 Сапонини

Сапонините се природни глукозиди кои се карактеризираат со одредено антиинфламаторно, антипаразитско, вазопротективно, имуномодулаторно, хипогликемично и друго слично фармаколошко дејство. Тие се застапени во многу растенија и плодови, како што се соја, шеќерна репка, кикирики, спанаќ, брокули, компир, јаболка и др. Според хемиската структура сапонините се делат на две големи групи, i/ стероидни и ii/ тритерпенски сапонини.

- i. Стероидните сапонини содржат агликони со карактеристично пентано-перхидрофенантренско јадро кое се наоѓа во основа на половите хормони и на срцевите глукозиди; и
- ii. Тритерпенските сапонини содржат пентациклични агликони. Оваа група сапонини се дели на три подгрупи, и тоа:
 - α -амирин тип (урсан);
 - β -амирин тип (олеанан); и
 - лупеол тип (лупан).

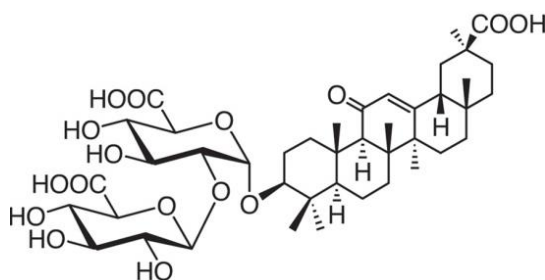
Поради нивната амфифилна природа, сапонините во воден раствор силно пенат што им дава карактеристики на површински активни супстанции. Ова својство е резултат на присуството на хидрофилната шеќерна низа и хидрофобниот генин т.н. сапогенин. Шеќерната низа ја сочинуваат од еден до неколку моносахаридни остатоци на D-глукоза, L-рамноза, D-галактоза, D-глукуронска киселина, L-арабиноза, D-ксилоза и др.

Здравствен ризик

Сапонините се цитотоксични супстанции. Во соодветни концентрации во организмот предизвикуваат распаѓање или лизирање на клеточната мембрана. Симптомите на труење се манифестираат со гастроинтестинални нарушувања (гадење, повраќање, дијареја) и вртоглавица. Продолжена изложеност може да предизвика смрт поради изразена хемолiza на еритроцитите.

11.1.15.1 Глициризин

Глициризин или глициризинска киселина (CAS 1405-86-3), слика 23, претставува тритерпенски сапонин кој е застапен во коренот и ризомите на сладок корен (*Glycyrrhiza glabra*, *G. uralensis*) во форма на амониум и калиум соли. Стандардизираниот екстракт од сладок корен содржи 20% глициризин и се применува во кондиторската и фармацевтската индустрија, за подготовка на колачи и лекови. Глициризинот се карактеризира со 30-50 пати посладок вкус од сахарозата.



Слика 23. Хемиска структура на глициризин (глицирицинска киселина)

Здравствен ризик

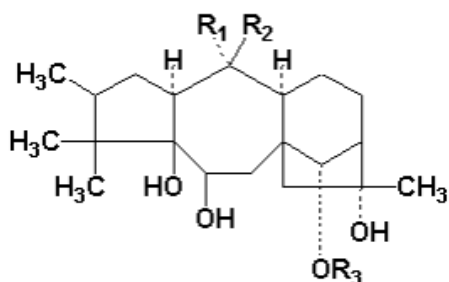
Во организмот, глициризинот се метаболизира до глициретинска киселина која ги инхибира ензимите во бубрежните тубули вклучени во трансформацијата на стероидниот хормон кортизол во кортизон. Со намалување на активноста на ензимите се зголемува количеството на хормонот кортизол. Поради тоа се зголемува стимулацијата на соодветните минерало-кортикоидни рецептори, што се манифестира со ретенција на вода и натриум и зголемена елиминација на калиум од организмот.

Долготрајната изложеност на високи дози на глициризин го зголемува крвниот притисок и концентрацијата на натриум во крвта (хипернатремија). Симптомите на труење се манифестираат со зголемен крвен притисок, едем на лицето и зглобовите, чувство на жарење по кожата, општа слабост на организмот, темна урина, менструални проблеми, промени во либидото, аритмија и други несакани ефекти.

Според препораките на Европската Комисија, максималниот дневен внес во организмот е 100 mg. Коренот или неговиот екстракт не смеат да го конзумираат лицата со дијабетес (тип 2) и другите кои имаат висок артериски крвен притисок и ниска концентрација на калиум во крвта. Исто така, не се препорачува конзумирање во текот на бременост, бидејќи може да предизвика предвремено породување или абортус.

11.1.16 Грејанотоксини

Грејанотоксините I, II, III и IV (Grayanotoxins, GTX)¹⁰¹ се група на структурно слични растителни невротоксини. Грејанотоксинот I (андромедотоксин, ацетиландромедол или родотоксин) е полихидроксилиран цикличен дитерпен со структура претставена на сликата 24, заедно со останатите грејанотоксини. Тие се застапени во стеблото, листовите или цветовите на растението рододендрон (*Rhododendron ponticum*) и во некои други претставници од фамилијата *Ericaceae*, широко распространети во Турција, Шпанија, Португалија, Кина, Тибет, Непал, Мјанмар, Нова Гвинеја, Индонезија, Филипини, Јапонија и Северна Америка.



Грејанотоксини	R ₁	R ₂	R ₃
GTX-I	OH	CH ₃	CH ₃ CO
GTX-II	CH ₂	CH ₂	H
GTX-III	OH	CH ₃	H
GTX-IV	CH ₂	CH ₂	CH ₃ CO

Слика 24. Хемиска структура на грејанотоксини

¹⁰¹ Грејанотоксините се именувани по американскиот ботаничар Ејса Греј (Asa Gray, 1810-1888), професор на Харвард Универзитетот, САД.

Преку поленот и нектарот од растенијата, грејанотоксините може да се најдат во медот и да бидат причина за појавата на труење, т.н. рододендронско труење или болест на лудиот мед¹⁰². Случаи на труење со токсичниот мед се забележани во Турција и Австрија во 80-тите години на минатиот век. Слични примери се евидентирани и денес, во времето во кое „здравата храна“ е императив, а трендовите кои ја диктираат употребата на „природната храна“ или лекувањето со „природните растителни производи“ се секојдневие на нашето живеење и не се гаранција за здравјето на луѓето.

Здравствен ризик

Главниот токсичен изомер застапен во рододендронот е грејанотоксинот III. Останатите грејанотоксини (GTX I и GTX II) се застапени во пониски концентрации и се помалку токсични.

Грејанотоксините се врзуваат за специфичните натриум јонски канали присутни на клеточната мембрана од невроните со што ја спречуваат клеточната инактивација. Поради тоа невроните и соодветно централниот нервен систем постојано ќе биде во стимулирана состојба. Симптомите на труење се манифестираат по латентен период од 3 часа со прекумерно лачење плунка, потење, повраќање, вртоглавица, низок крвен притисок и намалена срцева работа, општа слабост на организмот, парестезија¹⁰³ на лицето, халуцинации проследени со еуфорично расположение, искривена перцепција за звучни и визуелни информации и др. Продолжена изложеност со дози од 5 до 30 g контаминиран мед ќе предизвика нарушување на координацијата и прогресивна мускулна слабост на организмот. Здравствените проблеми не се животнo-загрозувачки. По престанок на изложеност на организмот, состојбата се нормализира во текот на 24 часа.

11.1.17 Токсини од габи

Во животната средина се среќаваат голем број габи, но само мал број од нив се токсични. Тие предизвикуваат труења најчесто како резултат на забуна или грешка при нивното собирање со слични видови габи кои се користат во исхраната. Несаканите ефекти во организмот се манифестираат поради:

- i. Директното токсично дејство од:
 - токсични супстанции присутни во габите;
 - токсични супстанции кои се формираат при распаѓање на габите.
- ii. Биоакумулираните токсични супстанции во габите од животната или работната средина; и
- iii. Алергиската чувствителност кон некои супстанции присутни во габите.

¹⁰² Лудиот, отровниот или волшебниот мед во народната медицина во Турција, познат како *Deli Bal* се препорачува за лекување на чир на дванаесетпалачното црево. Се претпоставува дека го подобрува варењето на храната и дека може да делува како афродизијак. Поради тоа најчести жртви на труењето се мажите во средните години. Може да се употребува како средство за намалување на стомачните и реуматските болки, забоболка, инфекциите на горните дишни патишта и отоците или како дрога за повремена, рекреативна употреба поради халуциногеното дејство. Рододендронот се одгледува како украсно растение во домашните градини и парковите и покрај тоа што се смета за многу инвазивен плевел.

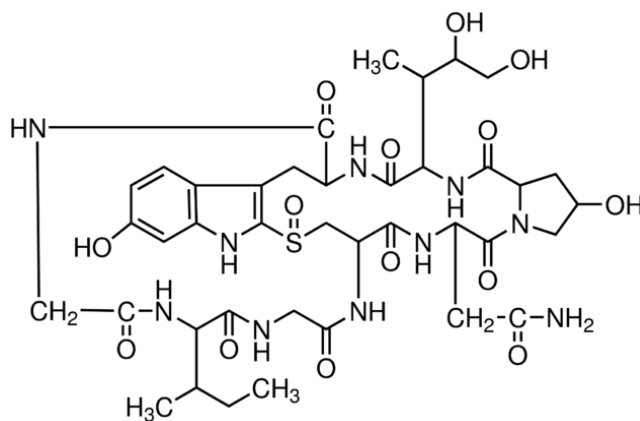
¹⁰³ Состојба која се карактеризира со вкочанетост, трнење, боцкање или печење на екстремитетите и/или другите делови на организмот поради оштетување на периферните нерви или ЦНС. Во некои случаи може да се појави реверзибилна парестезија поради притисок на крвните садови и привремена неисхранетост на нервите, на пример при долготрајно, неудобно седење. Состојбата се подобрува во краток временски период.

Габите од родот *Amanita* (*Amanita phalloides* и *Amanita virosa*) се смртоносни. Содржат токсични супстанции, аматоксини (α -, β -, γ -аманитини) и фалотоксини, како што се фалоидин, фалоин, фалацидин и фалолизин. *Amanita virosa* содржи и виротоксини. Аматоксините се застапени и во други претставници на родот аманита, како што се *A. verna*, *A. ocreata*, *A. bisporigera*, *A. suballiacea*, *A. tenolifolia*, *A. higroscopica*. Фалотоксините предизвикуваат тешки гастроинтестинални нарушувања кои се манифестираат по 4-8 часа од внес во организмот. Меѓутоа, поради нивната незначителна апсорпција, оваа група токсични супстанции немаат суштинска улога во труењето со габите.

Според хемиската структура, сите токсични супстанции присутни во габите може да се поделат во неколку групи, како што се циклични пептиди (аматоксини), мускарин, мусцимол/мусказон/иботенска киселина, гиромитрин (монометилхидразин), коприн, псилоцибин и други супстанции кои имаат надразително дејство на ГИТ.

11.1.17.1 Аматоксини

Аматоксините (или аманитини) се циклични октапептиди поделени во пет подгрупи од кои α -аманитинот ($C_{39}H_{54}N_{10}O_{14}S$; CAS 23109-05-9), слика 25, и β -аманитинот ($C_{39}H_{53}N_9O_{15}S$; CAS 21150-22-1) се најзначајните претставници. Внесени во организмот со аматоксин транспортниот систем, тие ја инхибираат активноста на ензимот РНК полимераза II кој учествува во синтезата на рибонуклеинската киселина која ги пренесува генетските информации (messenger RNA; мРНК) во клетките. Клеточната смрт се забележува во првите 24 часа по внес на габите, перорално во организмот. Несаканите ефекти се манифестираат првенствено во цревата, а потоа во црниот дроб, бубрезите и срцето.



Слика 25. Хемиска структура на α -аманитин

Здравствен ризик

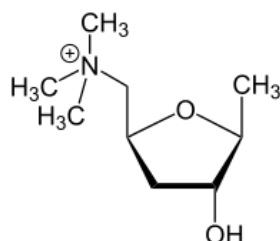
Аматоксините се термостабилни и нерастворливи супстанции во вода. Не се инактивираат со варење, печење или сушење на габите. Труењето со аматоксини протекува во три фази, и тоа:

- i. Првата фаза т.н. гастроинтестинална фаза трае 6-12 часа. По релативно краток латентен период од конзумирање на габите во организмот се појавуваат првите клинички симптоми на труење, како што се

- абдоминални болки, гадење, повраќање и силна дијареја која може да предизвика дехидратација на организмот и циркулаторен колапс;
- ii. Втората фаза се манифестира по 24 часа од конзумирање на габите и може да трае од 2 до 3 дена. По краткотрајното подобрување на состојбата на пациентот настанува оштетување на црниот дроб со продолжено протромбинско време и покачено ниво на серумските аминотрансферази;
 - iii. Третата фаза се карактеризира со сериозни оштетувања на црниот дроб (некроза) и на бубрежните тубули со смртен исход во тек на 3 до 7 дена. Акутна летална доза, LD₅₀, орално за аматоксини е 0,1 mg/kg, за возрасен човек.

11.1.17.2 Мускарин

Мускаринот (C₉H₂₀NO₂⁺; CAS 300-54-9) е алкалоид, слика 26, застапен во габите од родот *Inocybe* и *Clitocybe* во различни концентрации. Припаѓа на групата на бетаини, специфичен вид цвистер јони кои се врзуваат за мускаринските ацетилхолин рецептори во организмот.



Слика 26. Хемиска структура на мускарин

Здравствен ризик

Симптомите на труење со мускаринот се манифестираат по 30 до 60 минути од конзумирање на габите со прекумерно лачење плунка, нарушување на видот поради миоза, солзење на очите, главоболки, гастроинтестинални нарушувања, повраќање, дијареја, бронхоспазам, брадикардија, хипотензија, циркулаторен колапс, шок, кома и смрт во зависност од концентрацијата на супстанцијата. Несаканите ефекти може да се избегнат со брза дијагноза и употреба на специфичниот антидот, атропин.

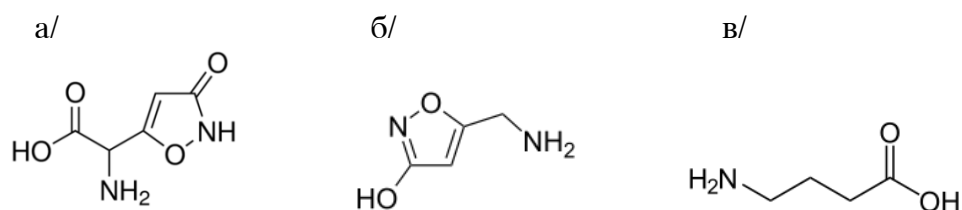
11.1.17.3 Изоксазоли

Изоксазолите, како што се иботенска киселина (C₅H₆N₂O₄; CAS 2552-55-8), мусцимол (C₄H₆N₂O₂; CAS 2763-96-4), слика 27а/б, и мусказон (C₅H₆N₂O₄; CAS 2255-39-2) се токсични супстанции со ацетилхолин-миметично и халуциногено дејство. Мусцимолот добиен со декарбоксилација од иботенската киселина е сличен на ГАВА, (слика 27в). Физиолошкото дејство на овие супстанции се совпаѓа со дејството на етанолот во организмот и се манифестира со возбуденост, вознемиреност, халуцинации и делириум.

Здравствен ризик

Симптоми на труење се манифестираат по 30 до 90 минути со појава на вртоглавица, општа конфузија, нарушување на координацијата, мускулни спазми, делириум, кома и смрт. Од хемиски и физиолошки аспект иботенската

киселина е многу слична на глутаминската киселина (глутамат), која има улога на невротрансмитер. Поради тоа иботенската киселина, која делува како неселективен агонист на глутаминските рецептори на нервните клетки, може да биде моќен невротоксин.

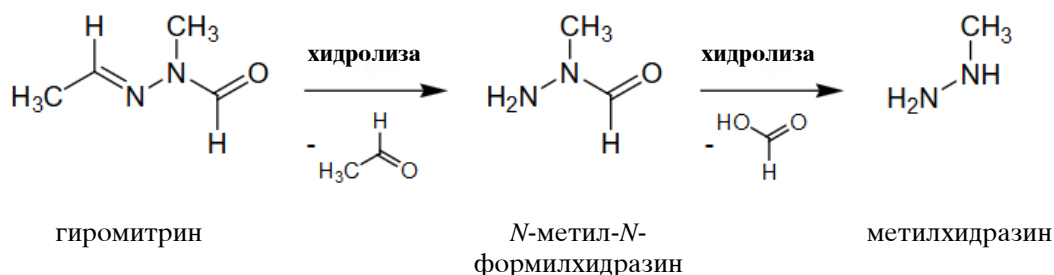


Слика 27. Хемиска структура на а/ иботенска киселина; б/ мусцимол; в/ GABA

Мусцимолот ги активира GABA рецепторите со појава на седативно, депресивно и халуциногено дејство. Токсичната доза за иботенската киселина е 30-60 mg, и 6 mg за мусцимол. Во организмот, мало количество од иботенската киселина се метаболизира до мусцимол, друг дел се оксидира, а остатокот од иботенската киселина се елиминира непроменет. Смртните случаи предизвикани со изоксазоли се многу ретки.

11.1.17.4 Други токсини од габи

Гиромитрин (ацеталдехид метилформилхидразон; CAS 16568-02-8) и неговите хомолози се токсични супстанции застапени во габите од родот *Gyromitra* (*G. esculenta* и *G. infula*). Под дејство на хлороводородната киселина во желудникот, гиромитринот се разградува на ацеталдехид и *N*-метил-*N*-формилхидразин кој понатаму со хидролиза се преведува во мравја киселина и монометилхидразин (Monomethylhydrazine, ММН), (слика 28).

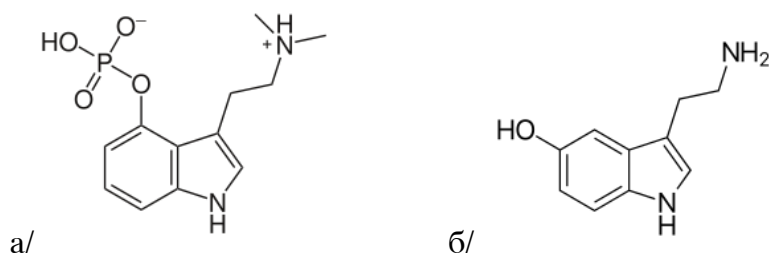


Слика 28. Хидролиза на гиромитрин

ММН предизвикува абдоминални болки, општа слабост на организмот, оштетување на црниот дроб и хемолiza на еритроцитите со смртен исход. Во концентрирана состојба, ММН е високореактивна супстанција која во смеса со други супстанции се користи како ракетно гориво и индустриски растворувач. При термичка обработка на габите, најчесто со варење, концентрацијата на ММН се намалува поради неговата висока испарливост.

Габите од родот *Psilocybe* содржат психоактивна супстанција, псилоцибин (CAS 520-52-5), слика 29а, од групата на индол алкалоиди, подгрупа триптамини. Психоактивните триптамини се застапени и во габите од родот *Panaeolus*,

Gymnopilus, *Incybe* и др. Според хемиската структура, псилоцибинот е многу сличен со невротрансмитерот серотонин (CAS 50-67-9), слика 29б, и поради тоа се врзува за истите серотонински рецептори на нервните клетки.



Слика 29. Хемиска структура на а/ псилоцибин; б/ серотонин

Здравствен ризик

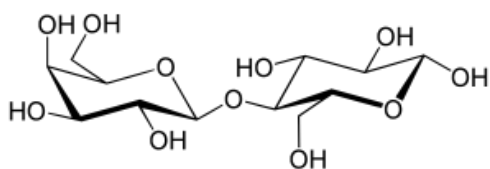
Главната токсична супстанција во организмот е метаболитот псилоцин кој се формира од псилоцибинот во процесот на дефосфорилација, катализиран со алкална фосфатаза веднаш по конзумирањето на габите. Симптомите на труење се манифестираат по 30-60 минути со појава на неконтролирани брзи движења, мускулна слабост на организмот, поспаност, халуцинации и др. Ефектот трае со часови, а понекогаш и со денови.

11.2 ЕНДОГЕНИ ТОКСИЧНИ ХЕМИКАЛИИ ОД ЖИВОТИНСКО ПОТЕКЛО

Во храната од животинско потекло, *на пример*, месото, млекото и јајцата може да бидат присутни многу токсични хемикалии, како што се лактозата, фитанската киселина, авидинот, резидуи на ветеринарните лекови и пестицидите, ендегените токсични хемикалии од водните животни и многу други хемикалии.

11.2.1 Лактоза

Лактозата (C₁₂H₂₂O₁₁; CAS 63-42-3) е најзначајниот шеќер во млекото. Претставува кондензациски продукт, дисахарид на два моносахарида, глюкоза и галактоза (слика 30).



Слика 30. Хемиска структура на лактоза

Хидролизата на лактозата во ГИТ е катализирана со специфичниот ензим лактаза (ЕС 3.2.1.108) од групата на β-галактозидази, застапена кај цицачите во ентероцитите на тенкото црево. Најголема активност на ензимот лактаза е утврдена во почетниот стадиум од развојот на организмот кога млекото е главниот извор на хранливи супстанции. Сите здрави новороденчиња имаат високо ниво на лактаза и се способни да преработат големо количество лактоза.

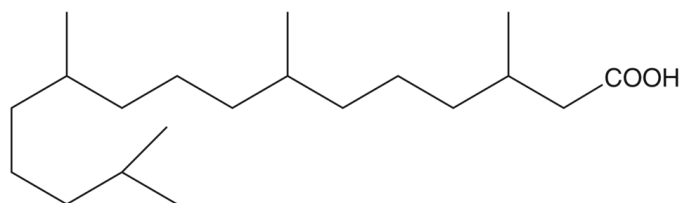
Здравствен ризик

Во организмот, нивото на лактазата се намалува при одвикнување од млекото. Ова намалување или т.н. примарна хиполактизија, вообичаено започнува во втората или третата година од животот и завршува меѓу петтата и десеттата година, и во ретки случаи може да трае до адолесценција. Лактоза-толерантните индивидуи може да конзумираат млеко без здравствени проблеми.

Кај возрасните луѓе со хиполактизија, симптомите на нетолерантност кон лактозата се манифестираат со гадење, повраќање, абдоминални болки, подуеност, гасови и дијареја. Симптомите ги предизвикува нехидролизираната и неапсорбираната лактоза која се движи кон дебелото црево, каде што ферментира до органски киселини, примарно бутерна киселина и водород гас, како резултат на присуството на анаеробните бактерии. Формираните органски киселини ја нарушуваат апсорпцијата на водата, предизвикувајќи понатаму интестинални контракции и изразена дијареја. Ферментираниите производи во кои количеството на лактоза е релативно мало, како што се киселото млеко, матеницата, јогуртот и сирењето не предизвикуваат слични проблеми.

11.2.2 Фитанска киселина

Фитанската киселина ($C_{20}H_{40}O_2$; CAS 14721-66-5) е разгранета масна киселина (слика 31) застапена во млечните производи, во масното ткиво на преживарите и некои риби. Се добива со конверзија на фитолот кој се ослободува при ферментација на растителниот материјал во дигестивниот систем на преживарите.



Слика 31. Хемиска структура на фитанска киселина

Здравствен ризик

Генетскиот дефицит на некои ензими, како што се оксидазите и каталазите во организмот кои се неопходни за α -оксидацијата на масните киселини во пероксизомите¹⁰⁴ се манифестира со невролошко заболување познато како Рефсум-ова болест¹⁰⁵. Организмот не е способен да ја метаболизира фитанската киселина која се биоакумулира во плазмата и масното ткиво. Настанатата состојбата се карактеризира со церебрална дегенерација и периферна полиневропатија, бавен физички и интелектуален развој во периодот на детството и/или адолесценцијата, атаксија, слепило и глувост. Со исклучување на производите кои содржат фитанска киселина од исхраната, состојбата на организмот постепено се нормализира.

¹⁰⁴ Вид на органели (посебни единици на клетката со специфична функција) вклучени во разградбата на разгранетите масни киселини.

¹⁰⁵ Заболување кое се именува во чест на норвешкиот невролог д-р Сигвалд Бернхард Рефсум (Sigvald Bernhard Refsum, 1907-1991).

11.2.3 Авидин

Авидинот е глукотепротеин присутен во бистриот дел или белката од свежи јајца. Се врзува со нековалентна врска за биотинот (витамин В7) и на тој начин ја инхибира неговата апсорпција од тенкото црево во организмот. Константата на дисоцијација ($K_d = 10^{-15}$ M) на комплексот авидин-биотин е најсилната позната протеин-лиганд интеракција која овозможува резистентност на дејството на дигестивните ензими. Авидинот има широка примена во научните истражувања, дијагностиката, медицинските помагала и фармацевтските производи.

Здравствен ризик

Биотинот е коензим на ензимите карбоксилази кои учествуваат во синтезите на масните киселини, на аминокиселините (валин и изолеуцин), и во процесот на глуконеогенезата. Исто така, биотинот има важна улога во растот и развојот на клетките, во циклусот на лимонската киселина и во транспортот на јаглерод диоксидот.

Недостаток на биотинот во организмот ќе се појави при хронична изложеност со дневен внес на 15-20 свежи јајца од кокошка или нивна смеса со некои пијалаци, што ќе предизвика појава на дерматитис, мускулни болки, опаѓање на косата, црвени усни, депресија и општа слабост на организмот. Со варење, пржење и/или печење на јајцата, авидинот се денатурира при што ја губи способноста за врзување со биотинот. Исто така, прекумерниот внес на алкохолот, храната богата со танини или некои антибиотици може да ја инхибираат апсорпцијата на биотинот во организмот.

11.2.4 Ветеринарни лекови

Ветеринарните лекови се фармаколошки активни супстанции кои се применуваат во третман на животните за производство на храната, како што се животните за производство на месо или млеко, живината, рибите и пчелите без разлика дали лековите се применуваат за терапевтски, профилактски или дијагностички цели или за модификација на физиолошките функции или однесувањето на животните. Ветеринарните лекови се употребуваат во третман на болестите и инфекциите кај добитокот и живината, одржување на здравјето и промовирање на растот на сите третирани животни, подобрување на квалитетот на месото, намалување на трошоците на производството и економската исплатливост. Според директива на Советот на Европската Унија, 96/23/ЕС, во врска со мерките за следење на одредени супстанции и нивните резидуи во ткивата и органите на животните и производите од животинско потекло, сите фармаколошки активни супстанции кои се употребуваат во ветеринарната медицина и нивните резидуи се делат во две главни групи, група А и група Б.

Група А, вклучува супстанции со анаболен ефект (на пример, антигироидни супстанции, стероиди и β -агонисти), како и недозволените супстанции (на пример, хлорамфеникол, хлорпромазин, метронидазол и нитрофурани), распределени во шест подгрупи, и тоа:

A1/ Стилбени, деривати на стилбени и нивни соли и естри, како што се диетилстилбестрол (DES), диенестрол и хексестрол;

A2/ Антигироидни супстанции, како што се тироурацил, метилтиоурацил, пропиштиоурацил и тапазол;

A3/ Стероиди, како што се 17 β -естрадиол, прогестерон, тестостерон, тренболон, 19-нортестостерон, болденон, метилтестостерон, станозолол, дексаметазон, бетаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, флуметазон, изофлупредон, триамцинолон-ацетонид, хидрокортизон ацепонат¹⁰⁶;

A4/ Лактони на резорцилната киселина, вклучително и зеранол, како што се зеранол и зеараланон;

A5/ β -адренергични агонисти или β -агонисти, како што се кленбутерол, бромбутерол, мабутерол, циматерол, изоксуприн, рактопамин, салбутамол и зилпатерол;

A6/ Други супстанции вклучени во Анекс IV од регулативата 2377/90/ЕЕС, како што се нитроимидазоли, хлорамфеникол, нитрофурани, дапсон и хлорпромазин.

Група Б, вклучува ветеринарни лекови, како што се антибиотици, антхелминтици (против црви), антикокцидици (против паразити), нестероидни антиинфламаторни лекови, како и контаминенти од животната средина (*на пример*, органохлорни и органофосфорни соединенија), распределени во три подгрупи, и тоа:

Б1/ Антибиотици, вклучувајќи сулфонамиди и хинолони, како што се сулфонамиди, тетрациклини, хинолони, β -лактам, макролиди (тилозин) и аминокгликозиди.

Б2/ Други ветеринарни лекови, и тоа:

- i. антхелминтици (бензимидазоли, пробензимидазоли, пиперазини, имидазотиазоли, авермектини, тетрахидроксиимидини, анилиди);
- ii. антикокцидици (нитроимидазоли, карбанилиди, пиридиноли, 4-хидроксихинолони, јонофори);
- iii. карбамати и пиретроиди (естри на карбаминска киселина, пиретроиди тип 1 и 2);
- iv. седативи (ацепромазин, пропиопромазин, халоперидол);
- v. нестероидни антиинфламаторни лекови (фенилбутазон, оксифенбутазон, ибупрофен, напроксен, мефенаминска киселина, диклофенак);
- vi. други фармаколошки активни супстанции (карбадокс, олахиндокс).

Б3/ Други супстанции и контаминенти од животната средина, и тоа:

- i. органохлорни соединенија и РСВ (соединенија од ароматични циклодиени или терпенски јаглевородороди, РСВ);
- ii. органофосфорни соединенија (малатион, форат);
- iii. хемиски елементи (тешки метали);
- iv. микотоксини (афлатоксин Б1, охратоксин А);
- v. бои (малахит зелена и нејзиниот метаболит леукомалахит зелена);
- vi. други супстанции и контаминенти.

Лековите кои се применуваат во ветеринарната медицина може да се задржат во ткивата на животните и во нивните производи (*ипр.* месо, млеко, јајца)

¹⁰⁶ Во согласност со регулативата 37/2010/EU, дозволени ветеринарни лекови кои се применуваат во тераписки цели се дексаметазон, бетаметазон, метилпреднизолон, преднизолон и хидрокортизон ацепонат.

во вид на метаболити и/или нивни резидуи и потоа да се појават во синџирот на исхраната. Резидуите од ветеринарните лекови се исто така фармаколошки активни супстанции чие присуство во ткивата или органите на животните и нивните производи е резултат на:

- хемиската реакција на активната супстанција од лекот или неговите метаболити со макромолекулите, т.н. врзани резидуи;
- инкорпорирање на резидуи од лекот во ендогените соединенија; и
- физичко инкапсулирање или интеграција на резидуите во ткивата.

Присуството на резидуите од ветеринарните лекови во прехранбените производи претставува висок ризик и опасност за животот и здравјето на луѓето, што се манифестира со алергиски реакции, невротоксичност, нефротоксичност, хепатотоксичност, супресија на имунолошкиот систем, формирање на резистентни микроорганизми, нарушување на нормалната цревна микрофлора, како и со можно канцерогено, мутагено и тератогено дејство и други несакани ефекти во организмот. Концентрацијата и времето на изложеност на резидуите во прехранбените производи ќе зависат од својствата на лекот и неговите фармакокинетски карактеристики, начинот на апликацијата, брзината и степенот на апсорпција, дистрибуцијата во ткивата, метаболизмот и биолошката активност на создадените метаболити, нивната хемиска стабилност и елиминацијата од организмот.

Секој лек со дозвола за употреба кај животните чие месо и млеко е наменето за исхраната на луѓето мора да има точно дефинирана каренца или должина на периодот на ограничувањето за употреба во исхраната. Овој период зависи од фармакокинетичките карактеристики на активните супстанции, формулацијата на лекот, начинот на примената и други фактори. На овој начин луѓето или консументите може да се заштитат од потенцијалното штетно дејство на резидуи од лековите, присутни во ткивата на третираните животни.

Каренца е специфичен временски период кој мора да измине од последната доза на лекот аплицирана на животното до моментот кога третираното животно и/или неговите производи може безбедно да се применат во исхраната на луѓето. Каренцата се определува врз основа на кинетиката на елиминација на резидуите од лекот или неговите метаболити, присутни во организмот на животните или со примена на претходно утврдените вредности за максималното резидуално ниво (Maximum Residue Level, MRL)¹⁰⁷ и прифатливиот дневен внес (ADI). На тој начин се утврдува токсиколошката и технолошката безбедност на храната.

Токсиколошката безбедност на храната се оценува со MRL и ADI и тоа:

- MRL; Максимално резидуално ниво или дозволена концентрација на резидуи од лекот присутни во ткивата и производите за исхрана, добиени од третираните животни кои се сметаат за безбедни или без опасност да предизвикаат несакани ефекти во организмот на човекот.

¹⁰⁷ Максималниот резидуален лимит (Maximum Residue Limit, MRL) или максималното резидуално ниво (Maximum Residue Level, MRL) е максимално количество на резидуи од пестицид или ветеринарен лек, којшто е законски дозволен или признаен како прифатлив во или на храната за луѓето и добитокот. Иако и двата поими имаат исто значење, во практиката, поимот максимален резидуален лимит се употребува првенствено за резидуи од пестициди, а поимот максимално резидуално ниво се применува за резидуи од лекови. MRL не е токсиколошки параметар, туку трговски стандард поставен од националните и меѓународните тела (*нр.* Codex Alimentarius) со кој се обезбедува постојана контрола на резидуите во светската трговија со храна.

Се изразуваат во mg/kg или µg/kg. Вредноста за MRL во храната ја препорачува Комисијата на Codex alimentarius. Во процесот на утврдување на MRL се земаат предвид и резидуите кои се присутни во храната од растителното потекло или во животната средина. MRL треба да биде во согласност со добрата ветеринарна практика за употреба на ветеринарните лекови.

Вредностите за MRL во храната се утврдени според начелата дадени во регулативите EC/470/2009 (фармаколошки активни супстанции), EC/396/2005 и EC/839/2008 (пестициди) и EC/1881/2006 (контаминенти од животната средина).

Регулативата EU/37/2010 на Комисијата на Европската Унија е правна основа за сите фармаколошки активни супстанции и нивната класификација во однос на MRL во прехранбените производи од животинско потекло, според која овие супстанции се класифицираат во две категории, (i) дозволени и (ii) забранети супстанции.

За дозволените супстанции се предвидува максимално ниво или концентрација на резидуите за сите целни ткива (*ἱр.* мускулно и масно ткиво), органи (*ἱр.* црн дроб, бубрези), и некои производи, како што се млекото¹⁰⁸, јајцата и во одредени случаи медот¹⁰⁹. Вредноста на MRL се однесува за специфично соединение и неговиот метаболит или за смеса на соединенија.

- ADI; Прифатлив дневен внес на лекот кој за време на животот на животното нема да предизвика несакани штетни ефекти кои може да се евидентираат.

Технолошката безбедност на храната се оценува од претходно утврденото количество на резидуи кое нема да влијае на активноста, на *ἱр.* пример на млечнокиселите бактерии употребени како стартер култури, како и на производството или квалитетот на ферментираниите млечни производи.

Присуството на резидуите на ветеринарните лекови во ткивата и производите од животинско потекло најчесто е резултат на неконтролираната и честата употреба на лековите, нестручната и илегалната примена, погрешното дозирање, непочитувањето на периодот на каренца, хемиската интеракција помеѓу лековите, контаминацијата на животната средина, вкрстената контаминација на добиточната храна со ненамерно применетите лекови, контаминираниите живеалишта, водата и храната за животните, несоодветните санитарно-хигиенските услови при транспортот на животните и/или нивните производи, како и отсуството на координираната активност помеѓу фармерите, сточарите и ветеринарите.

Новата регулатива EU/2019/6 за ветеринарно-медицинските производи (ВМП) објавена во јануари 2019 година, во земјите членки на ЕУ ќе стапи на сила во јануари 2022 година. Со новото законодавство се зголемува достапноста и безбедноста на ВМП во ЕУ, се подобрува функционалноста на единствениот внатрешен пазар на ВМП во ЕУ, се намалуваат административните бариери и се

¹⁰⁸ Резидуи на антибиотиците во млекото најчесто се јавуваат како резултат на третман на маститис, воспаление на млечните канали на вимето кај кравите, поради бактериска инфекција.

¹⁰⁹ Во медот најчесто се среќаваат остатоци од синтетичките антибиотици (*ἱр.* хлорамфеникол) и сулфонамидите. Тие се карактеризираат со широк спектар на делување и релативно ниска цена и поради тоа се применуваат за лекување на бактериските инфективни болести.

стимулираат производителите кои развиваат нови и иновативни ветеринарни лекови. Исто така, со оваа регулатива се зајакнува акцијата на ЕУ во борбата против антимикробната резистенција преку специфични мерки коишто обезбедуваат разумна и одговорна употреба на антимикробните супстанции кај животните, вклучувајќи и некои антимикробни супстанции за лекување на инфекциите кај луѓето. Техничката документација за заштита на податоците има продолжен период од 10, 14 или 18 години во зависност од видот на ВМП. Новата регулатива ги утврдува начините за пристапот и изведувањето на ветеринарните клинички испитувања. Се очекува оваа методологија во иднина да има големи регулаторни и економски предности.

Со регулативата EU/2019/6 се укинува директивата 2001/82/ЕС и се менуваат некои одредби од регулативата EU/726/2004 со која се регулира постапката за централизираното одобрување за ставање на лековите за хумана и ветеринарна употреба во промет во земјите членки на ЕУ.

11.2.4.1 Антибиотици

Антибиотиците се најзначајната група на ветеринарните лекови од природно, полусинтетичко или синтетичко потекло со антимикробна активност. Антибиотик претставува секоја супстанција произведена или изведена (хемиски произведена) од определен микроорганизам кој селективно ги уништува или го инхибира растот на другите микроорганизми. Поимот антибиотик често се употребува и се однесува на антибактериските супстанции.

Во ветеринарната медицина, антибиотиците се употребуваат во (i) терапевтски, (ii) профилактички, и (iii) метафилактички цели за да се подобри здравјето на третираниите животни или да се зголеми нивната продуктивност во производството на храната. Антибиотиците во исто време го намалуваат бројот на заболениите животни (морбидитет) во одредена група и/или смртниот исход (морталитет) кај третираниите животни во одреден временски период.

Значење на третманите со антибиотици:

- i. Терапевтски или куративен третман, претставува лекување на болестите и/или нарушувањата. Заразените животни со клиничка манифестација на дијагностицираната болест се третираат со високи дози на антибиотици во релативно краток временски период.
- ii. Профилакса или превентивен третман, претставува примена на лекот на животното или на групата животни пред да се појават клиничките знаци на болеста, со цел да се спречи појавата на болест или инфекцијата. Животните се третираат со субтерапевтски дози, а во некои случаи и со терапевтски дози на антибиотици преку храната или водата, кога знаците и симптомите на инфекцијата се отсутни, но постои сомневање за тоа. Ова е вообичаена практика во масовното сточарско производство. Антибиотиците се применуваат периодично по неколку денови во текот на животниот циклус на животните. Во превентивниот третман може да се применуваат и други фармаколошки или физиолошки активни супстанции, како што се антипаразитици, витамини, минерали и пробиотици, најчесто како додатоци на храната за животните.
- iii. Метафилакса или контролен третман, претставува примена на лекот кај група животни откако ќе се утврди дијагнозата на болеста во еден дел од групата, а со цел лекување на заболениите животни и контрола на ширењето на болеста на останатите животни во непосредната околина кои се изложени на висок ризик, како и на оние кои веќе се субклинички инфективни или

заболени. Поради тоа може да се третираат сите животни во групата за да се спречи ширењето на болеста.

Во организмот на животните кои се третираат, антибиотиците се внесуваат преку водата и храната или со директно инјектирање. Најчестите групи антибиотици кои се применуваат во ветеринарната медицина се аминокликозидите, бета-лактамите (*ипр.* пеницилини, цефалоспорини), макролидите, фениколите, хинолоните, сулфонамидите и тетрациклините. Широката употреба на антибиотиците во терапевтски цели е проследена со многу несакани ефекти, како што се појавата на резидуи во прехранбените производи од животинско потекло, и развојот на патогените микроорганизми отпорни на антибиотиците. Црниот дроб, бубрезите и масното ткиво содржат поголема концентрација на резидуи и метаболити на антибиотиците, во однос на мускулното ткиво.

Во минатото, антимикробните¹¹⁰ супстанции, како што се антибиотиците многу често се додавале во добиточната храна за инхибиција на патогените микроорганизми и истовремено за одржување или модификација на нормалната цревна микрофлора во организмот на животните. *На пример:* тетрациклините се додавале во превентивни цели во храната за живината. На тој начин се зголемувала ефикасноста на искористувањето на прехранбените супстанции, со што се обезбедувале подобри услови за поттикнување на растот и развојот на животните, со истовремено намалување на појавата и исходот од болестите и/или инфекциите. Меѓутоа, примената на антимикробните супстанции, особено антибиотиците, како промотори на растот на животните во ветеринарната практика во земјите членки на ЕУ е забранета во 2006 година.

Употребата на антимикробните супстанции во храната за добитокот доведува до појава на антимикробна резистенција или отпорност, која преку храната од животинско потекло може да се пренесе на луѓето. Антимикробната резистенција се јавува најчесто кај патогените бактерии, како што се *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Pasteurella* spp, *Actinobacillus* spp. и др. Во последно време, соеви на MRSA (*Метицилин Резистентни Staphylococcus Aureus*) од групата на Грам-позитивни бактерии кои се генетски различни од другите соеви на *Staphylococcus aureus*, се детектирани во животните, како што се говеда, свињи, овци, коњи, живина, кучиња и мачки. Оваа бактерија е резистентна и на другите антибиотици, како што се амоксицилинот, пеницилинот, оксацилинот и цефалоспорините.

Резидуите од антибиотиците може да предизвикаат нарушување и/или модификација на нормалната цревна микрофлора, акутни алергиски или токсични реакции, хронични токсични ефекти поради продолжена изложеност на резидуи и други несакани ефекти во организмот на луѓето.

11.2.4.2 Хормони

Некои хормони и β -агонистите го стимулираат растот на ткивата со директно или индиректно дејство, што се манифестира со зголемена синтеза на протеините и соодветно раст и развој на животните. Во земјите членки на ЕУ,

¹¹⁰ Сите активни супстанции од природно, полусинтетичко или синтетичко потекло, како што се антибиотиците, антивирусните лекови, фунгистатиците и лековите против паразити (протозои) и црви (хелминти) кои во одредени концентрации *ин виџро* ги елиминираат микроорганизмите или го инхибираат нивниот раст и развој се нарекуваат антимикробни супстанции или лекови. Оттаму, постојат антибактериски, антивирусни, антифунгални и други лекови, кои се од витално значење за спречување и лекување на инфекциите кај луѓето и животните.

употребата на хормоните со анаболичко дејство (т.н. анаболици или анаболни стероиди) како промотори на растот на животните во сточарството е забранета. Само мал број од препаратите со анаболично дејство може да се применуваат во контролирани услови и терапевтски цели во дозволени концентрации.

Анаболиците се природни или синтетички органски соединенија кои го стимулираат растот на ткивата во организмот на животните поради нивното дејство врз метаболичките процеси кои ја регулираат синтезата на протеините и разградбата на мастите. На тој начин се добиваат поголеми приноси со прифатливи сензорски својства, карактеристични за свежото месо. Покрај естрогените, андрогените и прогестогените соединенија се употребуваат и други, како што се стилбени, тиреостатици, кортикостероиди и β -адренергичните агонисти. Нивната илегална употреба или злоупотреба како промотори на растот на животните во производството на храната, поединечно или во смеса со синтетичките кортикостероиди и/или β -агонистите, претставува висок ризик и потенцијална опасност за животот и здравјето на луѓето.

Најчесто се (зло)употребуваат следните супстанции, и тоа: стилбените, анти tiroидните супстанции, стероидите, лактоните на резорцинолната киселина и β -адренергичните агонисти.

- i. Стилбените и нивните деривати (соли и естри) се нестероидни синтетички соединенија со естрогено дејство и анаболички карактеристики. Најзначајни претставници од оваа група се диетилстилбестрол (DES), хексестрол и диенестрол.
 - DES е промотор на растот кој во минатото се употребувал за интензивно гоење на добитокот. Предизвикува ендокрини нарушувања. Се карактеризира со мутагено, тератогено и канцерогено дејство. Во земјите членки на ЕУ, употребата на стилбените и нивните деривати како анаболици во производството на месото е забранета со директивата ЕЕЦ/81/602.
- ii. Анти tiroидните супстанции или тиреостатици ја инхибираат функцијата на tiroидната жлезда и ја намалуваат концентрацијата на нејзините хормони во организмот. Употребата на овие супстанции (*ипр.* тиоурацил или 2-тиоурацил) кај животните предизвикува зголемен внес на храната и ретенција на водата во организмот. Исто така, се применуваат и многу други супстанции, како што се метилтиоурацил, диметилтиоурацил, пропилтиоурацил и фенилтиоурацил. Анти tiroидните супстанции се карактеризираат со тератогено и канцерогено дејство и се забранети за употреба во земјите членки на ЕУ. Слично дејство имаат и некои неоргански соединенија, промотори на растот, како што е амониум перхлоратот и некои β -адренергични агонисти.
- iii. Стероидите (природни и синтетички) со анаболичко дејство, во однос на хемиската структура и потеклото може да се поделат во неколку групи и тоа: естрогени, андрогени, прогестогени (гестагени), и кортикостероиди (во чија група се вклучени минералокортикоидите и глукокортикоидите).
 - Од природните стероидни хормони, 17β -естрадиолот има силно влијание врз растот на животните. Делува преку естрогените рецептори непосредно на мускулното ткиво. Најчесто се применува во комбинација со тестостеронот, кој е природен андроген хормон или со гестагените хормони, како што е прогестеронот.

Долготрајната изложеност на прогестеронот може да предизвика рак на дојка и/или тумори на јајниците и матката.

- Од синтетичките стероиди најчесто се употребуваат тренболон и 19-нортестостеронот.
 - а/ Тренболонот има андрогено и анаболично дејство. Делува индиректно на растот на мускулното ткиво преку промена на концентрацијата и метаболизмот на некои хормони во организмот.
 - б/ 19-нортестостеронот има андрогено и анаболично дејство. Кај луѓето го стимулира апетитот, растот на мускулното ткиво и продукцијата на еритроцитите. Предизвикува оштетување на црниот дроб, кардиоваскуларни проблеми, намалено либидо и гинекомастија¹¹¹ кај мажите и многу други несакани ефекти.
- Минералокортикоидите (*ипр.* алдостерон) се стероидни хормони кои ја регулираат состојбата со електролитите и водата во организмот.
- Глукокортикоидите (*ипр.* кортизон) се стероидни хормони кои го регулираат метаболизмот на јаглехидратите, мастите и протеините. Од синтетичките аналози на кортикостероидите најчесто се применуваат дексаметазон, бетаметазон, флуметазон, преднизолон, преднизон и др.

Кортикостероидите во ветеринарната медицина се применуваат поради тоа што ги намалуваат воспалителните процеси и имаат имunosупресивно дејство. Предизвикуваат појава на многу несакани ефекти врз животот и здравјето на луѓето, како што се акутна адренална криза¹¹², дијабетес, остеопороза, депресија, страв, хипертензија и др. Кај децата може да се појави застој во растот и супресија на имунолошкиот систем проследена со чести инфекции во организмот.

Со цел безбедност на храната и заштита на животот и здравјето на луѓето, Европската агенција за лекови (*European Medicines Agency*, ЕМА) ги дефинирала МДК за резидуите на дексаметазон, бетаметазон, преднизолон, метилпреднизолон и хидрокортизон ацепонат во ткивата и производите (*ипр.* мускулно и масно ткиво, црн дроб, бубрези, млеко) од различните видови животни (*ипр.* говеда, свињи, кози, копитари).

- iv. Лактоните на резорцилната киселина, како што се зеараленол, зеранол и талеранол делуваат директно на растот на животните со врзување за естрогените рецептори или индиректно преку зголемување на концентрацијата на хормоните на растот и инсулинот во крвта на животните. Во организмот на луѓето, зеранолот (дериват на микотоксинот, зеараленон) предизвикува промени во концентрацијата на некои хормони во крвта и нарушување на развојот, имунотоксичност, генотоксичност, канцерогеност и др.
- v. β -адренергични агонисти, аналози на адреналинот (епинефрин) и норадреналинот (норепинефрин) се соединенија со анаболично дејство кои се применуваат во хуманата и ветеринарната медицина за лекување на болестите на респираторниот систем или како токолитици¹¹³.

¹¹¹ Бенигно зголемување на млечните жлезди (т.н. „женски гради“).

¹¹² Ретка и потенцијално животназагрозувачка состојба која настанува поради брзото намалување или целосното прекинување на лачењето на хормоните (кортикостероиди) од кората на надбубрежните жлезди во организмот.

¹¹³ Лекови кои го спречуваат грчењето на мускулите на матката и предвременото породување.

β -адренергичните агонисти се врзуваат за специфичните β -адренергични рецептори сместени на клеточните мембрани на мускулното ткиво и на тој начин влијаат на растот на животните кои се користат за производството на месо. Тие ја забрзуваат синтезата на протеините и разградбата на масното ткиво. Претставниците од оваа група анаболици, како што се кленбутерол, рактопамин и зилпатерол се забранети за употреба во земјите членки на ЕУ, но не и во другите држави во светот (*џр.* САД¹¹⁴), поради што и понатаму се (зло)употребуваат во сточарската индустрија.

- Кленбутеролот е главниот претставник на оваа група соединенија. Неговата злоупотреба кај животните е причина за бројни случаи на труење на луѓето со месото од третираниот животни. Предизвикува тремор, вознемиреност, општа слабост на организмот, заматен вид, главоболка и други несакани ефекти.

Во практиката, денес, многу често се применуваат и т.н. коктели или смеси на супстанции со анаболично дејство, присутни во мали концентрации, како што е смесата на β -агонисти (*џр.* кленбутерол), кортикостероиди (*џр.* дексаметазон) и анаболични стероиди со синергистичко дејство, со што се задржуваат нивните својства на промотори на растот, но се намалува можноста за детекција на овие забранети супстанции во месото и производите од животинско потекло.

Проценката на безбедноста на храната од животинско потекло и грижата за јавното здравје произлегуваат од присуството на резидуите на забранетите или дозволените супстанции од групата на ветеринарните лекови. Кај луѓето, овие резидуи може да предизвика акутна токсичност, појава на алергии, резистентни соеви на микроорганизми и други несакани ефекти како резултат на нивното можно канцерогено или мутагено дејство.

Поради тоа континуирано се развиваат програми за следење, водичи за употреба и едукативни работилници со цел рационална употреба на ветеринарните лекови и минимизирање на нивните несакани ефекти. Од спроведените научни студии како дел од процесот на собирање на релевантни податоци може да се направи проценка на количеството и видот на присутните резидуи во храната. Добиените податоци може да послужат како биомаркери за следење на соодветната употреба на ветеринарните лекови. Безбедноста на храната овозможува заштита на животот и здравјето на луѓето, интересите на потрошувачите и истовремено безбедно функционирање на пазарот на храната во согласност со меѓународните правила и законодавство.

11.2.5 Ендогени токсични хемикалии од водни животни

Од многуте видови организми кои живеат во морињата/океаните само мал број од нив продуцираат ендогени токсични хемикалии, т.н. морски биотоксини. Најчесто тоа се некои видови риби, школки и морски фитопланктони или микроалги со кои се хранат рибите и школките.

Морските организми, како што се школки, остриги, шампи, различни видови ракчиња и многу други, ги внесуваат хранливите супстанции со

¹¹⁴ Дозволен за употреба се пет хормони со анаболично дејство, 17β -естрадиол, тестостерон, прогестерон, тренболон и зеранол во форма на поткожни импланти, како и два хормони, адитиви на сточната храна, меленгестрол ацетат и рактопамин.

филтрирање на големо количество вода која може да биде контаминирана со токсичен фитопланктон, динофлагелати¹¹⁵. На тој начин фитопланктонот се акумулира во морските организми кои се трансформираат во високотоксични организми. Школките се токсични особено за време на топлите месеци од летото кога крајбрежните морски видови на фитопланктонот интензивно цветаат. Токсичноста на школките е пропорционална со концентрацијата на фитопланктонот во водата, и се намалува неколку недели по неговото исчезнување. Потенцијалното токсично дејство при изложеност со морските биотоксини од контаминираниите школки во организмот се манифестира со изразена парализа, дијареја, невротоксично дејство или амнезија.

Познати се неколку програми за сеопфатно систематско испитување и континуирано следење на морските биотоксини коишто се присутни во морската храна, првенствено во школките. Биоанализата на глувци (Mouse Bioassay, MBA) е стандарден метод за испитување на биотоксините во морската храна, со цел утврдување на нејзината безбедност и проценка на ризикот врз животот и здравјето на луѓето. Добиениот хомогенизиран екстракт од месото на школките се инјектира интраперитонеално на глувци, најчесто албино, сој швајцарски. Нивната физиолошка состојба и симптомите на изложеност се следат во текот на 24 часа по инјектирањето. Смртниот исход значи привремена забрана за ловот/жетвата или комерцијалната продажба на школките. Биоанализата на глувците најчесто се употребува во испитувањата на морските биотоксини присутни во школките и покрај нејзините научни, технички и етички ограничувања и релативниот недостаток на чувствителност, специфичност и прецизност на методот.

Со спроведување на регулативата на Европската Комисија EC/1980/2017 од 1 јануари 2019 година, биоанализата на глувци повеќе не е референтен метод во ЕУ за детекција на токсините од школки кои предизвикуваат парализа. Со оваа промена, биоанализата на глувци треба да се замени со нов метод, бидејќи директивата EU/63/2010 за заштита на животните што се користат во научни цели, забранува да се употребуваат експериментални животни во научните испитувања кога постои прифатена алтернативна замена. Во FDA водичот за контрола на мекотелите-школки¹¹⁶ од 2019 година, биоанализата на глувци не е наведен како метод за испитување на биотоксините од школките кои предизвикуваат амнезија и дијареја.

Поради тоа, а во интерес на јавното здравје и етика, испитувањата на морски биотоксини во ЕУ се спроведуваат со новиот аналитички метод со примена на LC-MS/MS системот. Но, во многу случаи новиот метод и понатаму се употребува во комбинација со биоанализата на глувци, пред сè поради недостаток на референтни стандарди за сите познати морски биотоксини или

¹¹⁵ Динофлагелати се едноклеточни водни организми кои имаат карактеристики и на растенија и на животни. Тие се претежно морски планктон, но исто така се среќаваат и во слатководните живеалишта. Оваа група е важна компонента на фитопланктонот во сите, освен во постудените мориња, и е значајна алка во синџирот на исхраната. Динофлагелатите имаат важна улога во биологијата на коралните гребени. Некои од нив се фотосинтетички организми, но може да бидат и паразити на рибите или на другите водни организми. Под одредени услови некои видови можат брзо да се размножуваат предизвикувајќи видлива обоеност на водата, позната најчесто како црвена плима или т.н. штетно цутење на алгите. Динофлагелати продуцираат многу силни невротоксини на кои луѓето може да бидат изложени преку морската храна (*нр.* школки, риби).

¹¹⁶ National Shellfish Sanitation Program (NSSP) Guide for the Control of Molluscan Shellfish: 2019 Revision; <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/FederalStateFoodPrograms/ucm2006754.htm>, достапно на 16.12.2020 година.

поради постоење на нови и непознати морски биотоксини кои не можат да се детектираат со хемиската анализа. Исто така, аналитичкиот метод не може да ја предвиди токсичноста на морските биотоксини во смеса или ризикот од нивната изложеност врз животот и здравјето на луѓето.

Во новите научни студии, наместо биоанализата на глевци се употребуваат *ин виџро* испитувањата врз клеточните култури (*џр.* невро-2а биоанализа, со клетки од невробластом) во комбинација со LC-MS/MS системот, како нова алтернативна стратегија за детекција, идентификација и квантификација на морските биотоксини.

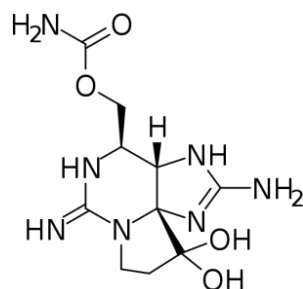
11.2.5.1 Труење со токсини од школки кои предизвикуваат парализа

Во групата на токсини од контаминираниите школки кои предизвикуваат парализа на организмот (*paralytic shellfish poisoning*, PSP), припаѓаат повеќе од 20 структурно слични имидазолин-гванидин алкалоиди кои ги продуцираат голем број динофлагелати, цијанобактерии, најчесто сино-зелените алги кои се биоакумулираат во школките, како и во некои други специфични риби или мали ракови/краби. Најпознати токсини, предизвикувачи на овие труења се:

- сакситоксините, производ на цијанобактериите (*Aphanizomenon flos-aquae* и други видови на *Anabaena* spp., *Cylindrospermopsis* spp., *Lyngbya* spp. и *Trichodesmium* spp.) и од различни видови на динофлагелатите *Alexandrium* spp. (*A. tamarense*, *A. catenella*, *A. minutum* и *A. ostenfeldii*) и *Gymnodinium catenatum*;
- неосакситоксин од динофлагелати;
- анатоксини од цијаногената бактерија (*Anabaena flos-aquae*); и
- гониатоксини од видови на динофлагелатите *Alexandrium* spp., *Gonyaulax* spp. и *Protogonyaulax* spp.

i. Сакситоксин

Од сите претставници на групата сакситоксини, најзначаен претставник е сакситоксинот (SXT, CAS 35523-89-8), слика 32, кој има силно изразен токсичен потенцијал и карактеристики на хемиско и биолошко оружје. Називот сакситоксин потекнува од називот на школката *Saxidomus giganteus*, Veneridae во која токсинот првично бил откриен.



Слика 32. Хемиска структура на сакситоксин

Сакситоксинот и другите сродни токсини ги произведуваат морските динофлагелати од родот *Alexandrium* spp., родот *Gymnodinium* spp., (*џр.* *Gymnodinium catenatum*), родот *Pyrodinium* spp., (*џр.* *Pyrodinium bahamense*) и други динофлагелати, присутни во тропските и умерените климатски зони.

Исто така, сакситоксините го произведуваат и некои слатководни цијанобактерии, како што се *Aphanizomenon flos-aquae*, *Anabaena circinalis*, *Lyngbya wollei* и *Cylindrospermopsis raciborskii*. Сакситоксинот го произведува и сината алга *Anabaena circinalis*, присутна во речните и езерските води, која може да се акумулира во слатководната школка *Alathyria condola*.

Сакситоксинот е поларна супстанција добро растворлива во водата, стабилна во кисела и неутрална средина и при високи температури. Се инактивира во слабо алкална средина на температура на вриење на водата.

Сакситоксините се структурно слични на алкалоидите со невротоксично дејство. Досега се познати 57 аналози, како што се карбамоил, декарбамоил, N-сулфокарбамоил деоксидекарбамоил и други токсини кои се акумулираат во различни видови школки, остриги, риби, ракови и полжави (т.н. морска храна). Во организмот сакситоксините се внесуваат со консумирање на контаминираната морска храна, која има непроменет изглед, мирис и вкус.

Според регулативите и упатствата на FDA и EPA дозволената вредност за сакситоксинот во месото од школките и рибите наменети во исхраната на луѓето е помалку од 0,8 mg/kg, или 80 µg/100 g месо од школки. Во некои држави во Азија и Јужна Америка, каде исхраната со морската храна на населението е доминантна (нр. Индонезија, Тајланд, Јапонија, Бразил) дозволената вредност за сакситоксин е 40 µg/100 g месо од школки. Присуството на биотоксините може да се утврди со биоанализа на глувци.

Здравствен ризик

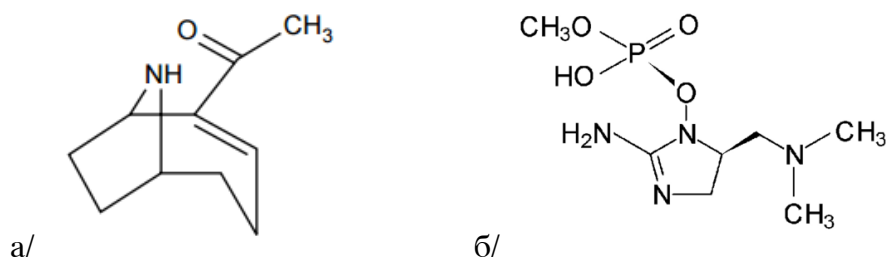
Централниот нервен систем е многу чувствителен на дејството на сакситоксините. Тие предизвикуваат реверзибилна инхибиција на транспортот на Na⁺ јоните во нервните клетки и на Ca²⁺ и K⁺ јоните во мускулните клетки на срцето со што се инхибира спроводливоста на импулсите во нервното и мускулното ткиво. Во зависност од дозата на изложеност, инхибицијата на нервната спроводливост може да предизвика несакани ефекти и/или смрт на организмот поради депресија на центарот за дишење во период од 2 до 12 часа.

Симптомите на труење се манифестираат во првите неколку минути по консумирање на школките со трнење на усните, јазикот и прстите, проследено со понатамошно влошување на состојбата и трнење на нозете и рацете и вкочанетост на вратот. Се појавува главоболка, гадење, повраќање, дијареја, мускулна некоординираност, обилно потење, жед, забавена работа на срцето, парализа на дишењето и смрт. Леталната доза, LD₅₀, за сакситоксинот интрамускулно (*im*) за гвинејско прасе е 5 µg/kg, интраперитонеално (*ip*) за глушец е 10 µg/kg, и 5 µg/kg, орално, за возрасен човек.

ii. **Анатоксини**

Анатоксините претставуваат група на ниско молекуларни невротоксични алкалоиди кои за првпат се детектирани во слатководните сини алги *Anabaena flos-aquae* во Канада. Овие алги продуцираат неколку токсини, како што се анатоксин-а (АТХ-А), т.н. многу брз смртен фактор и неговиот структурен хомолог, хомоанатоксин-а кои се бициклични

секундарни амини, и анатоксин-*a*(S) [или гванитоксин, GMT; CAS 103170-78-1] кој е фосфорен естер на N-хидроксигванинот, слика 33а/б.



Слика 33. Хемиска структура на а/ анатоксин-*a*; б/ анатоксин-*a*(S)

Анатоксин-*a* го произведуваат сините алги, како што се *Anabaena planktonia*, *Oscillatoria spp.*, *Aphanizomenon spp.*, *Microcystis spp.*, *Plankothrix spp.* Хомоанатоксинот-*a* е утврден во алгата *Oscillatoria formosa*, а анатоксин-*a*(S) во алгата *Anabaena lemmermannii* (сега класифицирана во нов род *Dolichospermum*). Алгите се среќаваат насекаде низ целиот свет (*ūr.* во областите во Северна и Јужна Америка, Европа и на Арапскиот Полуостров) и може да предизвикаат труење на дивите птици, животните, добитокот и луѓето во нивната близина. Анатоксините се растворливи во вода, смртоносни невротоксини.

Здравствен ризик

Анатоксинот-*a* и хомоанатоксинот-*a* се постсинаптички деполаризирачки невромускулни инхибирачки супстанции со силно изразен афинитет кон никотинските ацетилхолин рецептори. Ензимот ацетилхолинестеразата не е способен да ги инактивира анатоксините, поради што мускулите остануваат во контрахирана, згрчена состојба. Анатоксините може да предизвикаат многу брза смрт кај цицачите со мускулен тремор, конвулзии и парализа на дишењето. Леталната доза, LD₅₀, за анатоксин-*a*, за глушец е 13,3 mg/kg и 250 µg/kg за хомоанатоксин-*a*.

Анатоксинот-*a*(S) е единствената досега позната природна органофосфорна супстанција (цијанотоксин) и инхибитор на активноста на ензимот холинестераза. Нејзиниот токсичен ефект е многу сличен на ефектот на синтетичките органофосфорни и карбаматните инсектициди и некои други супстанции, како што се малатион, паратион (параоксон), пиридостигмин и сарин. Анатоксинот-*a*(S) е нестабилен во алкална средина и лесно се разградува на температура околу 40°C. Поради поларните карактеристики не се очекува да ја помине крвно-мозочната бариера. Акутното труењето се манифестира со прекумерно лачење плунка, дијареја, мускулен тремор, конвулзии, респираторен застој и смрт. LD₅₀ за анатоксинот-*a*(S), интраперитонеално за глушец е 20-40 µg/kg.

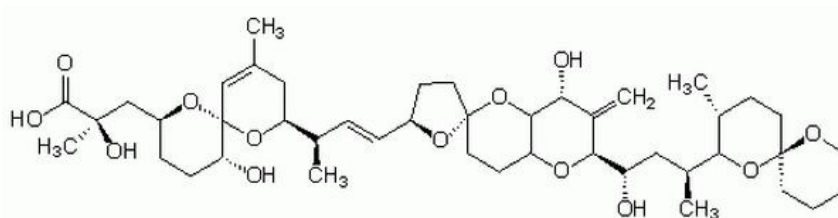
11.2.5.2 Труење со токсини од школки кои предизвикуваат дијареја

Консумирањето на месото од школките кои се контаминирани со динофлагелати од родот *Dinophysis* (*D. fortii*, *D. acuminata*) и *Prorocentrum* може да

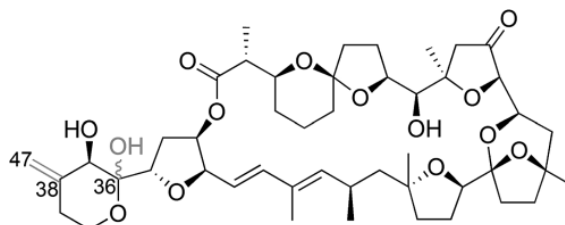
предизвика труење кое се манифестира со гастроинтестинални нарушувања, гадење, повраќање, абдоминални болки и силно изразена дијареја (*diarrhoeal shellfish poisoning, DSP*). Симптомите на труење се појавуваат од 30 минути до неколку часа по перорален внес на месото од школките во организмот и се манифестираат во текот на неколку денови. Не постои посебна терапија, освен хидратација и одржување на осмотскиот баланс на електролитите во организмот. Овие труења се многу чести во Европа и Јапонија и не се животозагрозувачки.

Голем број токсини кои предизвикуваат дијареја се изолирани од динофлагелатите и школките. Во однос на нивната хемиска структура, токсините се делат во три групи, и тоа:

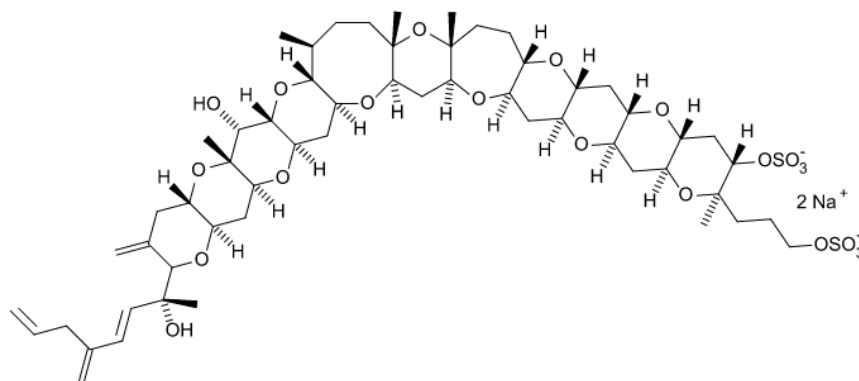
- кисели токсини, окадаинска киселина (OK), (слика 34a) и нејзините деривати, и динофизистоксини (DTXS);
- неутрални токсини, полиетер лактони на пектенотоксини (PTXS), (слика 34б);
- сулфатни полиетри и нивни деривати, језотоксини (YTXS), (слика 34в).



a/



б/



в/

Слика 34. Хемиска структура на а/ окадаинска киселина;
б/ пектенотоксини; в/ језотоксини

i. **Окадаинска киселина**

Окадаинска киселина е комплексна липофилна супстанција, нестабилна во кисела и алкална средина. За прв пат е изолирана од морскиот сунѓер *Halichondria okadai*. Се акумулира во масното ткиво на школките, а во организмот на луѓето предизвикува инхибиција на ензимите серин/треонин фосфатази (1 и 2А) и силно воспаление на гастроинтестиналниот тракт проследено со повраќање и дијареја. Во Европа, главниот извор на труење е морскиот планктон од родот динофлагелати (*Dinophysis acuminata*) со примарен токсин, окадаинска киселина. Во Јапонија, изворот на труење е родот динофлагелати *Dinophysis fortii*, а нивната токсичност се темели врз кумулативното дејство на присутните токсини, како што се окадаинската киселина, динофизистоксините и пектенотоксините. Во земјите членки на ЕУ, максималната дозволена концентрација на окадаинска киселина во школките е 0,16 µg/g (или 16 µg/100 g месо од школки). Присуството на биотоксините може да се утврди со биоанализа на глувци.

ii. **Језотоксин**

Језотоксин е липофилна супстанција за првпат изолирана од дигестивните органи на еден вид школки, *Patinopecten yessoensis* кои се откриени во Јапонија. Многу е веројатно дека овој токсин го продуцираат и некои видови микроалги. Језотоксинот не предизвикува дијареја, меѓутоа го оштетува срцевит мускул кај глувците при интраперитонеално инјектирање, додека десулфатниот језотоксин го оштетува црниот дроб. Језотоксинот не е токсичен ако се внесува перорално во организмот. Во тек на масовното цветање на алгата *Gonyaulax polyhedral*, откриени се аналозите на језотоксинот во дигестивните жлезди на школките *Mytilus galloprovincialis* застапени во Јадранското море.

11.2.5.3 Труење со токсини од школки со невротоксично дејство

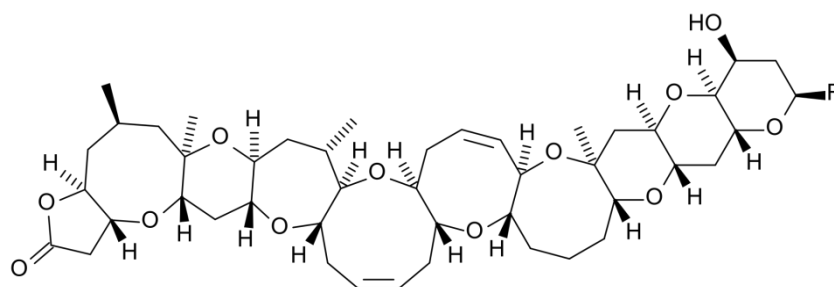
Токсичниот фитопланктон, динофлагелати *Karenia brevis* (или *Ptychodiscus brevis*) кои се среќаваат во топлите морски предели, продуцираат неколку липофилни и термостабилни супстанции познати како бревитоксини (*Ptychodiscus brevis toxin*, PbTx), кои се карактеризираат со силно невротоксично дејство (*neurotoxic shellfish poisoning*, NSP). Според нивната хемиска структура тие се групирани во две групи, бревитоксини А (со подгрупи PbTx-1; PbTx-7; PbTx-10) и бревитоксини В (со подгрупи PbTx-2; PbTx-3; PbTx-8; PbTx-9). Овие супстанции се нестабилни во силно кисела и алкална средина. Општата хемиска структура на бревитоксините А е претставена на сликата 35.

Здравствен ризик

За време на црвената плима, бревитоксините се концентрираат во капките морска вода кои се преведуваат во аеросоли во воздухот. Луѓето може да бидат изложени на бревитоксините преку морската храна или со вдишување на аеросолите од воздухот најчесто во крајбрежните области.

Симптомите на труење со бревитоксините се манифестираат по неколку минути од внес на контаминираното месо од школките со гастроинтестинални нарушувања, дијареја, парестезија на усните, јазикот и грлото, невролошки нарушувања, треска, вртоглавица, тахикардија и мидријаза на очите (ширење на

зеницата). Подобрувањето на состојбата настанува во текот на 24 часа по престанок на изложеност.



Слика 35. Хемиска структура на бревитоксини А

а/ Бревитоксин-1 (PbTx-1), R = -CH₂C(=CH₂)CHO; б/ Бревитоксин-7 (PbTx-7), R = -CH₂C(=CH₂)CH₂OH; в/ Бревитоксин-10 (PbTx-10), R = -CH₂CH(-CH₃)CH₂OH

Според регулативите и упатствата на FDA и EPA дозволената вредност за бревитоксините (еквивалентно на PbTx-2) во школките наменети за исхраната на луѓето не смее да надмине 0,8 mg/kg, или 80 µg од PbTx-2 во 100 g месо од школки. Леталната доза, LD₅₀, за PbTx-2, орално, за глувци е 6600 mg/kg и 520 mg/kg за PbTx-3. Присуството на биотоксините може да се утврди со биоанализата на глувци.

11.2.5.4 Труење со токсини од школки кои предизвикуваат амнезија

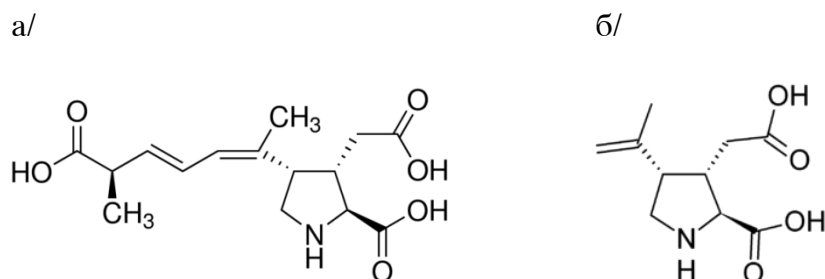
Труењето го предизвикува домоинската киселина (ДК, CAS 14277-97-5) изолирана од црвената макроалга (*Chondria armata*) со јапонско име *domoi*. Оваа микроалга долго време се користела во медицината како антхелминтик. Подоцна било утврдено дека домоинската киселина може да биде причина за труењето кое се манифестира со амнезија (*amnesic shellfish poisoning, ASP*) за првпат дијагностицирано во Канада. Изворот на токсинот се микроалгите од родот *Pseudonitzschia* spp., како што се *P. pungens*, *P. multiseriata*, *P. australis*, *P. pseudodelicatissima*, *P. delicatissima*, *P. turgidula* и морските црвени алги од родот *Chondria* spp. Микроалгите се храна на школките и малите ракчиња т.н. крили од редот *Euphasiacea* кои пак се храна на китовите, морските лавови и некои видови морски птици. Кога концентрацијата на домоинската киселина ќе достигне висока вредност, ракчињата не ги користат микроалгите понатаму во исхраната што придонесува за поширока експанзија на колониите на токсичните микроалги.

Здравствен ризик

Симптомите коишто се појавуваат при изложеност со домоинска киселина, внесена орално во организмот, се манифестираат во текот на еден ден, односно 24 часа по внесот на месото од школките со гадење, повраќање, дијареја, абдоминални болки и слабост на организмот. Карактеристичното невротоксично дејство се манифестира во периодот од 24 до 48 часа.

Домоинската киселина е структурен аналог на каинската киселина (каинат), слика 36а/б, на пролино и глутаматот кој е ендеген ексцитаторен

невротрансмитер во ЦНС. Каинатот е невротоксин (изолиран од морските микроалги) и агонист на глутаматот кој делува преку активирање на неговите рецептори во предизвикување на биолошкиот одговор. Рецепторите се всушност јонски канали кои го овозможуваат минувањето на катјоните низ мембраната на нервните клетки со посредство на L-глутамат во улога на лиганд.



Слика 36. Хемиска структура на а/ домоинска киселина; б/ каинска киселина

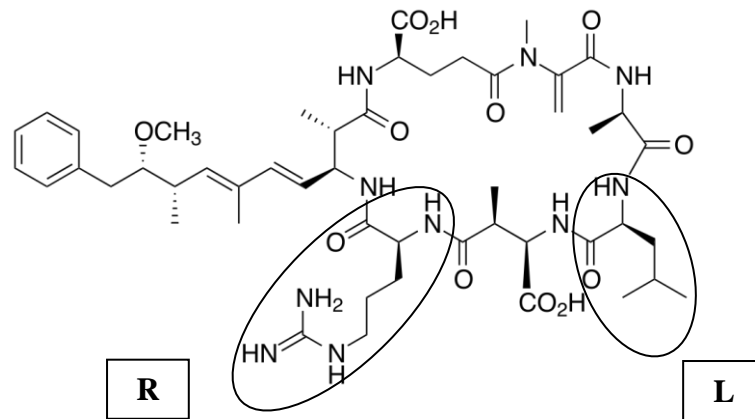
Овие активности иницираат неколку последователни интраклеточни реакции, директно со пропуштање на катјоните во нервната клетка или индиректно со посредство на секундарен носач, како што е цикличниот аденозин монофосфат (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) или со посредство на реактивните органски супстанции. Индукцијата на таква невронска нерамнотежа поради присуството на ДК, може да предизвика функционални нарушувања и промени во однесувањето на организмот или оштетување на нервниот систем со трајно губење на „краткотрајната меморија“ (т.н. амнезија) кај изложените лица. Оттука е и називот на труењето со токсини од школките.

Максимално дозволената концентрација на ДК во школките е 20 mg/kg месо од школките. Леталната доза, LD₅₀, орално, за глушец е 3,6 mg/kg. Присуството на биотоксините може да се утврди со биоанализа на глувци.

11.2.5.5 Микроцистини и нодуларин

Овие токсични супстанции ги продуцираат слатководните сино-зелени алги или цијанобактерии од неколку родови, како што се *Anabaena*, *Microcystis*, *Nodularia*, *Nostoc*, *Oscillatoria* и *Planktothrix*. Микроцистините се циклични хептапептиди во чија структура се вклучени 7 аминокиселини. Познати се повеќе од 50 различни микроцистински сродни супстанции коишто се разликуваат меѓу себе по составот и модификациите на аминокиселините. Две од нив секогаш се остатоци на L-аминокиселините. Кај микроцистинот LR (CAS 101043-37-2) чија хемиска структура е претставена на сликата 37, L е аминокиселината L-леуцин (L-Leu), а R е аминокиселината L-аргинин (L-Arg или L-R).

Нодуларинот е цикличен пентапептид кој го продуцираат морската водна алга, *Nodularia spumigena* и сините школки, *Mytilus edulis*. Има слична структура и физиолошко дејство во организмот како и микроцистинот LR.



Слика 37. Хемиска структура на микроцистин LR

Здравствен ризик

Микроцистините и нодуларинот се силни инхибитори на протеин серин/треонин фосфатазите (протеин фосфатаза тип 1, PP1 и протеин фосфатаза тип 2, PP2), бидејќи се врзуваат за истите рецептори на овие ензими како и окадаинската киселина. Истовремено делуваат и како туморски промотори. Со инхибиција на активноста на ензимите фосфатази се нарушува нормалната рамнотежа на фосфатите во клеточниот цитоскелет која води кон нестабилност и распаѓање на структурата на хепатоцитите. Црниот дроб е многу чувствителен на дејството на микроцистините и нодуларинот, бидејќи овие супстанции се способни да пенетрираат низ хепатоцитните мембрани со што предизвикаат акутно оштетување на црниот дроб кое може да биде фатално.

Микроцистините се карактеризираат со специфично хепатотоксично, невротоксично, цитотоксично и канцерогено дејство. Исто така, микроцистините генерираат создавање на реактивните видови на кислородот и индуцираат оксидативен стрес во клетките.

Нодуларинот предизвикува гастроинтестинални нарушувања, како што се стомачни болки, повраќање и дијареја, алергиски реакции и оштетување на црниот дроб.

Труењето на луѓето најчесто настанува како резултат на конзумирање на водата за пиење и некои видови риби, школки и мали ракчиња контаминирани со овие токсини. Според СЗО дозволените концентрации во водата за пиење за микроцистинот LR е 1,0 µg/L и 1,5 µg/L за нодуларинот.

11.2.5.6 Токсини од риби

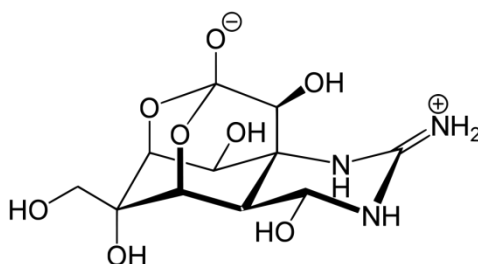
Некои видови риби кои се подготвуваат како морски специјалитети во исхраната, содржат силно токсични супстанции, како што се тетродотоксин, цигуатоксин, маитотоксин и др.

i. Тетродотоксин

Тетродотоксин (ТТХ, CAS 4368-28-9), (слика 38) е токсична супстанција која е >1000 пати потоксична од цијанидниот јон. Токсинот го продуцираат голем број организми, како што се:

- микроорганизмите (*ᅇр.* алги, планктони и бактерии);
- водоземците (*ᅇр.* различни видови жаби и гуштери од видот саламандер);

- морските животни (*ѝр.* некои видови риби, октоподи, полжави, морски ѕвезди и ракови).



Слика 38. Хемиска структура на тетродотоксин

Рибата Фугу¹¹⁷ (*Takifugu niphobles*) која се среќава во Индо-пацифичкиот и Атлантскиот Океан е познат кулинарски специјалитет во светот. Се консумира во свежа состојба, откако ќе ѝ се отстранат црниот дроб (кој може да содржи до 10 µg/kg ТТХ), цревата, кожата и половите жлезди. Поради несоодветната подготовка на рибата, секоја година во светот се регистрираат околу 200 смртни случаи од кои околу 50 во Јапонија. Апсорпцијата на ТТХ од ГИТ е многу брза, а максималната концентрација во плазмата се постигнува за околу 20 минути по перорален внес. Најголема концентрација на ТТХ се среќава во бубрезите. Биолошкото полувреме на елиминација од организмот е 2-4 часа.

Здравствен ризик

ТТХ е термостабилна супстанција со изразено невротоксично дејство, која ги инхибира натриум јонските канали во нервното ткиво и скелетните мускули. Леталната доза, LD₅₀, за возрасен човек е околу 10 µg/kg. ТТХ го придружуваат и неговите аналози, како што се: 6-епиТТХ, 11-деоксиТТХ, 4-епиТТХ, и 4,9-анхидроТТХ.

ТТХ и неговите аналози (ТТХ/анхидроТТХ) се продукти на метаболизмот на некои бактерии од фамилијата *Vibrionaceae*, како што се *Pseudoalteromonas tetraodonis*, *Photobacterium phosphoreum*, *Pseudomonas spp.* застапени во многу организми-домаќини.

Симптомите на труење се манифестираат во рок од 10-45 минути по консумирање на рибата со трнење на усните и јазикот, проследено со парестезија на устата, вртоглавица, општа слабост на организмот, конвулзии, потење, прекумерно лачење плунка, главоболка, чувство на притисок во грлото и градите, гадење, повраќање, хипотонија¹¹⁸, брадикардија, парцијална мускулна парализа, циркулаторен колапс, кома и смрт поради парализа на респираторната мускулатура во текот на 4-24 часа, вообичаено за 4-6 часа. Присуството на ТТХ во рибата може да се утврди со биоанализа на глумци.

¹¹⁷ Во превод од јапонски јазик, значи „речна свиња“.

¹¹⁸ Слаб тонус на мускулите што се манифестира со општа слабост на организмот.

ii. **Цигуатоксин**

Цигуатоксините се голема група морски биотоксини, производ на динофлагелатите од родот *Gambierdiscus* spp., (*ip. Gambierdiscus toxicus*) кои се биоакумулираат и биотрансформираат долж синцирот на исхраната во коралните екосистеми. Тие се липофилни и термостабилни полиетерски соединенија во кои се вклучени цигуатоксинот, гамбиертоксинот и маитотоксинот.

Труењето со цигуатоксинот (ciguatoxin, СТХ) или цигуатера токсинот го предизвикуваат различни видови риби, претставници од *Seriola* spp., *Sphyræna* spp., *Gymnothorax javanicus*, *Plectropomus leopardus*, *Bodianus*, *Scorpaenidae*, *Balistes*, *Lutjanus*, *Epinephelus* и други, кои ги населуваат водните области околу коралните тропски гребени во Карипското море, во Атлантскиот, Тихиот (Пацифичкиот) и Индискиот океан. Во практиката присуство на СТХ во токсични концентрации во рибите не може да се предвиди, а контаминираната риба не може да се препознае визуелно или органолептички.

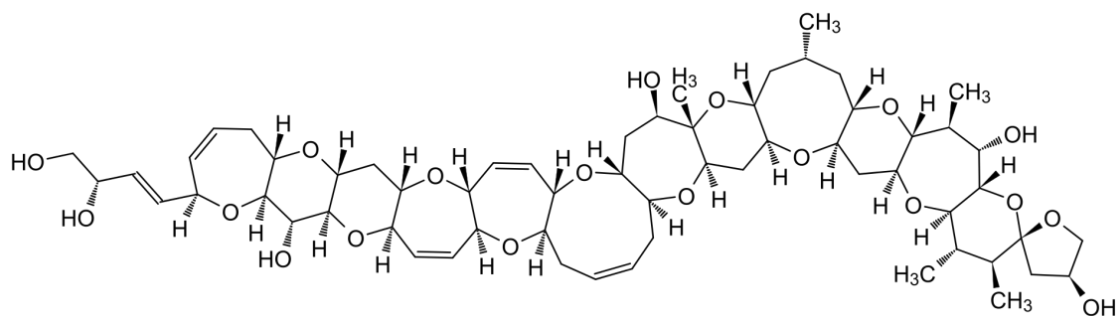
Во зависност од регионот на потеклото, постојат три различни групи СТХ, како што се: пацифичкиот СТХ, индискиот СТХ и карипскиот СТХ кои се карактеризираат со слична хемиска структура. Во литературата досега се идентификувани повеќе од 30 сродни хемиски супстанции на СТХ изолирани од динофлагелатите, рибите и од другите водни организми застапени во морските и слатководните живеалишта ширум светот.

Гамбиертоксините се прекурзори на цигуатоксините, помалку поларни супстанции, производ на метаболизмот на *Gambierdiscus toxicus* и на другите сродни динофлагелати кои опстануваат на макроалгите застапени на коралните гребени. Во мускулното ткиво на тревојадните риби и месојадните риби кои се хранат со тревојадните, гамбиертоксините се биотрансформираат во цигуатоксини. Овие токсини се комплексни липофилни циклични полиетерски соединенија кои се состојат од 13 до 14 прстени споени со етерски врски во нееластична, крута структура со маса од 1038 до 1140 далтони (Da). Се карактеризираат со хемиска и физичка стабилност во кисела средина и на топлина. Високите концентрации на цигуатоксините може да предизвикаат труење на рибите, што се манифестира со морфолошки промени и нарушување во однесувањето.

Здравствен ризик

Симптомите на труење со цигуатоксините се манифестираат во рок од 6 часа по перорален внес на контаминираната риба, проследени најчесто со гастроинтестинални нарушувања, абдоминални и мускулни болки, општа слабост на организмот, невролошки и кардиоваскуларни нарушувања и др. Цигуатоксините ги активираат натриум јонските канали, предизвикувајќи неограничен проток на Na^+ јоните низ клеточната мембрана што доведува до прекумерна стимулација на клетките, нервна раздрозливост и други несакани ефекти. Подобрувањето на состојбата може да настане во текот на неколку дена, но невролошките нарушувања може да траат со месеци. Алергиски реакции може да се појават кај мал број затруени лица.

Најтоксичниот пацифички цигуатоксин (P-CTX-1), (слика 39) има летална доза, LD₅₀, интраперитонеално, за глушец 0,25 µg/kg. Кај луѓето може да предизвика труење во концентрација од 0,1 µg/kg месо од риба. Карипскиот цигуатоксин (C-CTX-1), изолиран од рибите кои ги населуваат областите околу Карипските острови е помалку поларен токсин и релативно слабо токсичен (LD₅₀ = 3,6 µg/kg). За да предизвика токсичен ефект кај луѓето, треба да биде застапен во повисока концентрација од 1,0 µg/kg месо од риба.



Слика 39. Хемиска структура на цигуатоксин (P-CTX-1)

Според регулативите и упатствата на FDA и EPA дозволената вредност за P-CTX-1 во месото од рибите наменети во исхраната на луѓето не треба да надминува 0,01 µg/kg и 0,1 µg/kg за C-CTX-1. Присуството на биотоксините може да се утврди со биоанализа на глумци.

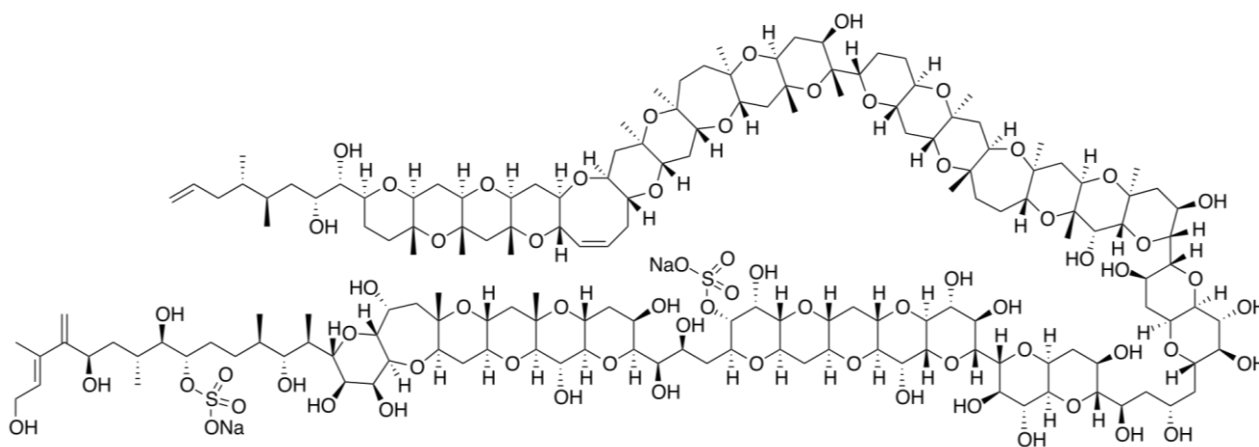
Глобалното затоплување и изумирањето на коралните гребени, хавариите во животната и работната средина, земјотресите, ураганите и голем број други најчесто антропогени фактори на контаминација, како што се индустријализацијата, сообраќајот, развојот на туризмот, отпадните води од индустријата и урбаните средини и еутрофикацијата имаат големо влијание и придонес во развојот на токсичните микроалги, динофлагелати (*Gambierdiscus toxicus*) во површинските води. Труењето со цигуатоксините се должи на риболовот како растечка стопанска гранка во областите околу коралните гребени. Се проценува дека од 10000 до 50000 луѓе годишно се изложени на токсичното дејство на цигуатоксините.

iii. Маитотоксин

Маитотоксинот (MTX-1; CAS 59392-53-9) е хидросолубилна супстанција изолирана од црниот дроб и внатрешните органи, но не и од месото на некои видови риби, како што се *Acanthuridae* и *Stenochaetus*. Називот на токсинот е изведен од рибата *Stenochaetus striatus* наречена „маито“ на локалниот јазик на Тахити, Француска Полинезија, од која маитотоксинот за прв-пат бил изолиран. Подоцна е утврдено дека маитотоксинот го продуцираат фитопланктони динофлагелати, *Gambierdiscus toxicus*, и некои други видови, како што се *Prorocentrum* spp., *Ostereopsis* spp., *Coolia monotis*, *Thecadinium* spp., и *Amphidinium carterae*.

Молекулата чија хемиска структура е претставена на сликата 40 е систем од 32 споени прстени, поради кои наликува на долги синцири од масна

киселина. Таа е меѓу неколкуте најголеми и најсложени непротеински и неполисахаридни молекули, произведена од некој организам.



Слика 40. Хемиска структура на маитотоксин

Маитотоксинот е помалку токсичен во однос на цигуатоксините, бидејќи послабо се апсорбира и биоаккумулира во месото од рибите долж синџирот на исхраната. Ги активира екстрацелуларните калциум јонските канали со што се зголемува нивото на Ca^{2+} јоните во клетката, предизвикувајќи клеточна деполаризација, секреција на хормоните и невротрансмитерите и распаѓање на некои фосфолипиди во составот на клеточната мембрана. Симптомите на труењето се манифестираат со гастроинтестинални нарушувања, дијареја, парестезија и инверзија на термичкото чувство (топло-ладно) и мускулни болки. Леталната доза, LD_{50} , за маитотоксинот, интраперитонеално, за глвци е 130 ng/kg.

Изложеност на хуманата популација со биотоксините или фикотоксините преку морската храна, денес, претставува сериозен јавен здравствен проблем кој има силно влијание врз животот и здравјето на луѓето во многу области во светот. Ако ретките случаи на труење со морската храна во минатото претставувале локален или крајбрежен проблем, последните години труењето со морската храна добива многу пошироки размери особено со појавата на глобално затоплување, зголемената потрошувачка на морската храна, како резултат на развојот на туризмот, сообраќајот и индустријата. Исто така, испораката на свежа и/или замрзната морска храна на глобално ниво, без соодветна контрола на квалитетот на производите, многу често, може да влијае врз зголемување на бројот на труењата и секако на експанзијата на овој проблем и во иднина доколку не се преземат соодветни регулаторни и други мерки на претпазливост. Загадувањето на животната средина е дополнителен фактор кој има силно влијание врз акутната и/или хроничната изложеност на морските биотоксини и фикотоксини.

12. КОНТАМИНЕНТИ ОД ЖИВОТНАТА СРЕДИНА

Контаминацијата на храната, водата и воздухот во животната средина е резултат на сè поголемите емисии на хемикалиите во најразлични облици од индустријата, земјоделството, моторните возила, природните катастрофи и хавариите. Токсичните супстанции во вид на ситни честички кои поради својата мала тежина лебдат во воздухот брзо паѓаат на површината на градинарските и индустриските култури и многу лесно се апсорбираат. Исто така, отпадот од индустријата и домаќинствата кој не се третира на соодветен начин предизвикува контаминирање на почвата и површинските води. Оттаму, токсичните супстанции преку различните екосистеми може да навлезат во синџирот на исхраната. Секако, голем придонес во влошувањето на состојбата имаат неконтролираната употреба на вештачките ѓубрива и пестицидите кои во почвата може да бидат стабилни многу години. Најчести контаминенти кои од животната средина преминуваат во храната се некои токсиколошки значајни метали, анјони, полихлорирани диоксини, фурани, бифенили, полициклични ароматични јаглеводороди и многу други токсични органски хемикалии.

12.1 Метали

Контаминацијата на животната средина со токсиколошки значајни метали кои може да се најдат во трагови во храната, водата и воздухот во најголема мера е резултат на антропогените извори на загадувањето, како што се рудниците, топилниците, тешката индустрија, сообраќајот, употребата на органските и вештачките ѓубрива во земјоделството, комуналниот, индустрискиот и секако електронскиот отпад кој не се рециклира соодветно. Токсиколошкото значење на некои метали, последните неколку децении сè повеќе се зголемува како резултат на нивната широка примена во медицината (*ипр.* хемотерапија, метални импланти, ортопедски помагала и протези), во фармацевтската, козметичката и микроелектронската индустрија и нанотехнологијата.

Концентрацијата на металите во обработливата почва се движи во широки граници во зависност од видот на почвата, употребата на вештачките ѓубрива, таложење на ситните честички од атмосферата и др. Металите присутни во вид на аеросоли, во атмосферата се задржуваат од 10 до 30 дена, а потоа се таложат во почвата и водите во облик на тешко растворливи карбонати, сулфати и сулфиди. Кружењето на металите во животната средина ќе зависи од природата на нивните промени. За разлика од многу други токсични хемикалии, металите се постојани во животната средина. Токсичноста на металите се зголемува во процесот на биометилирање со микроорганизмите и формирање на органометални соединенија на жива, олово, хром, калај, селен и др.

Металите и нивните соединенија имаат широка примена во индустријата, во земјоделството и воопшто во секојдневниот живот. Во минимални количества металите се неопходни есенцијални супстанции за нормалното функционирање на човековиот организам, а во големи количества имаат штетно дејство. *На пример*, недостатокот на железото во организмот ќе предизвика анемија, додека во високи концентрации железото може да предизвика труење. За токсичното дејство на металите знаел и Хипократ кој ги опишал карактеристичните симптоми на труење со оловото (т.н. абдоминални колики) како резултат на изложеност на работниците при неговата експлоатација и/или екстракција од оловните руди. Теофраст и Плиниј Постариот (Gaius Plinius Secundus или Pliny the

Elder, 23-79 година од н.е.) ги проучувале ефектите на изложеност со арсен и жива кај работниците во рудниците и топилниците.

Од токсиколошки аспект посебно значајни се тешките метали кои се карактеризираат со густина поголема од 5 g/cm^3 и со соодветни физичко-хемиски својства и физиолошко дејство. Некои метали, како што се цинкот, железото, манганот, кобалтот и селенот се неопходни за функционирањето на сите живи организми. Се внесуваат во организмот со истиот селективен транспортен механизам со кој се внесува и калциумот. Во услови на зголемена изложеност и недостаток на калциум во исхраната, може да се зголеми апсорпцијата на оловото. Некои метали и анијони, како што се арсенот и цијанидите подлежат на интензивни метаболички трансформации по нивното внесување во организмот.

Голем број метали во елементарна состојба, неоргански соли или органометални соединенија имаат изразена токсичност. Токсичноста на металите зависи од начинот на внес, општата физичка состојба и староста на организмот. Инхалацијата на живините пари има посилно изразено токсично дејство отколку пероралната изложеност. Некои метали, како што се оловото, живата и манганот имаат силно изразено невротоксично дејство кај луѓето и животните. Децата се многу почувствителни на дејството на металите отколку возрасните.

Труењето со токсичните метали не секогаш со сигурност може да се дијагностицира, особено кога се работи за изложеност во подолг временски период. Проценката на односот изложеност-токсичен ефект за одреден метал се темели врз основниот принцип доза-одговор. Дозата на металот е функција од концентрацијата и времето. Симптомите на изложеност во почетокот не се карактеристични и се манифестираат со хроничен замор, вознемиреност, главоболка, губење на апетитот, гастроинтестинални нарушувања, мускулна слабост на организмот и др. Некои токсични метали, како што се кадмиумот и талиумот, се врзуваат за протеините од црниот дроб и бубрезите, каде и се акумулираат. Продолжената изложеност ќе предизвика оштетување и/или дисфункција на бубрезите.

Акутната токсичност со тешките метали најчесто се карактеризира со ненадејни и силни абдоминални болки или конвулзии, гадење, повраќање, главоболки, тешкотии во дишењето, оштетување на моторните, сензорни и говорни функции и др. Хроничната токсичност се карактеризира со замор и постојани болки во организмот, депресија, дигестивен стрес, оштетување на механизмите за регулација на шеќерот во крвта, намалена способност за искористување на масните во организмот, појава на репродуктивни нарушувања и други симптоми. Присуството на високи концентрации на тешките метали во организмот може да биде причина за појава на автоимуни заболувања, алергиски реакции и др. Исто така, металите влијаат врз метаболизмот и концентрацијата на есенцијалните микроелементи, како што е цинкот во организмот, и предизвикаат промени во функцијата на хипофизата, надбубрежните жлезди, ендокриниот и репродуктивниот систем. Сите овие примери недвосмислено ги потврдуваат сознанијата за токсичното дејство на металите и нивните ефекти во зависност од физичко-хемиските карактеристики на супстанциите (*ip.* промената на валентноста, оксидација/редукција, растворливоста, потеклото-органско и/или неорганско), начинот на изложеност, дозата, времетраењето и фреквенцијата на изложеност, општата физичка состојба на организмот и др. Знаците и симптомите на акутната и хроничната изложеност на металите може да бидат различни, меѓутоа нивното присуство во биолошкиот материјал (*ip.*

крв, урина, коса, нокти) се сигурни биомаркери на акутната или хроничната изложеност. Протеинскиот комплекс на ДНК со хромот може да се искористи истовремено како биомаркер на изложеност и на канцерогениот потенцијал.

Значаен показател за задржување на металот во организмот е неговото биолошко полувреме на елиминација или времето потребно да се елиминира половината од акумулираното количество во организмот.

Биолошкото полувреме е различно за секој метал и зависи од видот на металот, ткивото или органот. *На пример*, биолошкото полувреме на елиминација на кадмиумот во бубрезите и оловото во коските е 20-30 години, додека за арсенот и литиумот е од неколку часови до неколку денови.

Металите и нивните легури се дел од голема група материјали, како што се емаилот, цементот, керамиката, порцеланот, стаклото, полимерните материјали и други кои доаѓаат во непосреден контакт со храната. Приборот за јадење, опремата и машините за производство на храната, како и амбалажата за храната се предмети кои исто така доаѓаат во непосреден контакт со храната. Здравствената исправност на материјалите од кои се изработени предметите кои доаѓаат во непосреден контакт со храната во нашето актуелно законодавство се регулирани со *Законой за безбедносii на хранаиia и на iроизводииie и маиеријалииie ииio доагааиi во кониаккii со хранаиia* (Сл. Весник на РМ бр. 54/2002 и 84/2007) и *Правилнокой за iроизводииie и маиеријалииie ииio доагааиi во неиосреден кониаккii со хранаиia* (Сл. Весник на РМ бр. 93/2010).

Треба да се напомене дека сите материјали и предмети кои доаѓаат во контакт со храната не се штетни за здравјето на луѓето, само доколку се почитуваат начелата за добра производствена практика при производство на овие материјали и предмети, и истовремено постои континуиран надзор над критичните точки во процесот, следивост на процесот од суровина до готов производ и соодветен избор на одреден вид на материјал за соодветен вид на храна. Само во тој случај степенот на изложеност и потенцијалниот ризик врз здравјето и животот на луѓето ќе бидат незначителни.

12.1.1 Алуминиум

Алуминиумот (Al; CAS 7429-90-5) е еден од најраспространетите елементи во животната средина. Поради неговата висока реактивност, алуминиумот не се наоѓа во природата во слободна состојба. Во неговите соединенија, алуминиумот вообичаено е во тривалентна состојба (Al^{3+}). Се употребува во форма на различни соединенија и легури во градежништвото, автомобилската, електронската и фармацевтската индустрија.

Во организмот се внесува првенствено преку храната и водата. Неговата апсорпција во организмот е релативно ниска и зависи од физичко-хемиските карактеристики на соединението и присуството на другите супстанции во исхраната, како што се цитратите и фосфатите. Дневниот внес на алуминиумот во организмот се проценува на околу 100 mg. Застапен е во житарките, јајцата, зеленчукот, овошјето, чајот и во другите прехранбени производи во концентрации од 0,1-20 mg/kg. Во преработената и конзервираната храна се додаваат алуминиумови соли како адитиви. Има широка примена во производството на материјалите и предметите кои доаѓаат во непосреден контакт со храната, како што се тавите, лончињата, алуминиумската амбалажа (лименки, капачиња) и др. Високата концентрација на готварската сол ($>3.5\%$) и киселата средина (pH <4.5) во прехранбените производи, како што се доматиите

преработки (*ipr.* пире, сок), киселата зелка и безалкохолните пијалаци може да ја зголемат миграцијата на алуминиумот во храната. Присуството на алуминиумот во водата за пиење најчесто се должи на употребата на алуминиум сулфатот¹¹⁹ како средство за пречистување на водата. Честата примена на антацидните препарати во медицинските цели, кои содржат алуминиум хидроксид може да го зголеми внесот на алуминиумот во организмот и до неколку грами дневно.

Здравствен ризик

Акутните труења со растворливите соли на алуминиумот се многу ретки. Продолжена изложеност на алуминиум преку храната, водата или растворот за дијализа може да предизвика појава на т.н. „дијализна деменција“, вид на енцефалопатија¹²⁰ која многу брзо се развива во организмот.

Правот или ситните честички на алуминиумот присутни во воздухот од работната средина со вдишување се внесуваат и задржуваат во белите дробови од каде што постепено во текот на неколку месеци може да поминат во системската циркулација на организмот. Забележана е силна дозно-зависна поврзаност меѓу количеството на алуминиум во организмот и токсичниот ефект врз ЦНС кај работниците изложени во индустријата. Кај експерименталните животни предизвикува прогресивно невролошко оштетување на ЦНС со летален исход. Во услови на акутна или хронична изложеност во работната или животната средина определувањето на алуминиумот во крвта (плазмата) или урината е многу ефикасен начин за проценка на ризикот и степенот на изложеност. Дозволената концентрација на алуминиум во урината на неизложените возрасни лица се проценува на $<15 \mu\text{g/L}$.

12.1.2 Антимон

Антимонот (Sb; CAS 7440-36-0) е хемиски елемент, металоид. Неговите соединенија имаат широка примена во производството на легури за различна намена, амалгами за огледала, оловни батерии, полупроводници, бои, керамика, стакларија, текстил, катализатори во производството на пластиката (*ipr.* полиетилен терефталат, PET) и др. Во минатото, солите на антимонот се применувале во медицината, фармацевцијата и козметиката. Како хемикалија која го успорува горењето, антимон оксихлоридот ($\text{Sb}_6\text{O}_6\text{Cl}_4$; CAS 7791-08-4) се додава во процесот на производството на пластиката и ткаенините за обложување на мебелот. Антимонот и неговите соединенија се многу токсични за луѓето. Според СЗО, дозволената концентрација на антимонот во водата за пиење е $0,02 \text{ mg/L}$, додека прифатливиот дневен внес изнесува $0,006 \text{ mg/kg}$ телесна маса.

Здравствен ризик

Во организмот антимонот се внесува перорално преку храната и водата, со инхалација и многу ретко преку кожата. Тривалентниот антимон (или Sb^{3+} јонот) се депонира во еритроцитите, а петвалентиот антимон (или Sb^{5+} јонот) во плазмата. Антимонот предизвикува силно надразнување на слузокожата и

¹¹⁹ Алуминиум сулфат [$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$; CAS 10043-01-3] и калциум оксид (негасена вар, креч, CaO ; CAS 1305-78-8) се додаваат во процесот на пречистување на водата за пиење. Притоа се формира колоиден гел кој ги задржува ситните честички кои во водата се присутни како онечистување.

¹²⁰ Нарушување на функцијата на мозокот поради акумулација на некои хемикалии во организмот, кои ја минуваат крвно-мозочната бариера и делуваат врз ЦНС.

ткивата во организмот. Се елиминира преку урината како Sb^{5+} јонската форма и преку жолчката како Sb^{3+} јонската форма.

Акутното труење преку храната и водата е проследено со гастроинтестинални нарушувања, гадење, повраќање, дијареја, абдоминални колики, метален вкус во устата, аритмии како резултат на кардиотоксичното дејство и циркулаторен колапс. Акутното труење со инхалација предизвикува надразнување на горните и долните дишни патишта, проследено со акутен коњуктивитис¹²¹, ларингитис, акутен бронхитис, главоболка. Исто така, може да се појави анемија како резултат на хеморагии во ГИТ, респираторниот и реналниот систем, а во потешки случаи и мозочен излив проследен со кома.

При хронично труење антимоноот се депонира во црниот дроб, срцевиот мускул, бубрезите, крвта и белите дробови. Хроничното труење со инхалација во работната средина се манифестира со карактеристични кожни промени и пнеумокониоза¹²². Дозволените концентрации на антимоно во крвта и урината се проценуваат на $<1,0 \mu\text{g/L}$. Кај хронично изложените работници во индустријата утврдени се концентрации на антимоно до $150 \mu\text{g/L}$ урина. Леталната доза, LD_{50} , за возрасен човек за антимоно во форма на сол, калиум антимоно тартарат трихидрат ($\text{C}_8\text{H}_4\text{K}_2\text{Sb}_2\text{O}_{12} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; CAS 28300-74-5) се проценува на околу 1 g.

Во реакцијата на азотната киселина со соединенијата кои содржат антимоно се ослободува безбоен и отровен гас стибин (антимоно водород или антимоно трихидрид, SbH_3 ; CAS 7803-52-3). Инхалацијата на гасот предизвикува оштетување на централниот нервен систем и бубрезите, хемолита на еритроцитите, хемоглобинурија и др. Дејството на гасот се манифестира како резултат на поврзувањето на стибинот со мембраната на еритроцитите и оксидохемоглобинот, како и со другите сулфхидрилни групи во организмот поради што ќе настанат промени во функционирањето на натриум и калиум јонските канали, промена на осмотската способност на клетките, едем на еритроцитите и нивна хемолита. Продолжената изложеност на ниски концентрации на стибин предизвикува хронична хемолитичка реакција проследена со анемија, појава на ретикулоцити¹²³ и базифилно пунктирани еритроцити¹²⁴. Здравствената состојба е многу слична на труење со олово.

12.1.3 Арсен

Арсенот (As; CAS 7440-38-2) е хемиски елемент, металоид, широко распространет во животната средина, водата, почвата и карпите. Во ниски концентрации арсенот е неопходен за нормалното функционирање на некои организми.

¹²¹ Воспаление на тенката мембрана (коњуктива) која ја покрива белката (белиот дел) на окото и внатешната површина на очниот капак. Се манифестира со црвенило, солзење, неконтролирано чешање на очите и отеченост на очните капаци.

¹²² Заболување на белите дробови кое се јавува поради вдишување и таложување на правот од металите или од јагленот во белите дробови, најчесто кај работниците професионално изложени во индустријата или рударството. Секој вид прав предизвикува посебен вид пнеумокониоза. *На пример:* правот од кварцот предизвикува силикоза, правот од јагленот предизвикува антракоза, правот од железото предизвикува сидероза и др.

¹²³ Несозреани еритроцити.

¹²⁴ Со хистолошкиот метод, како што е размаска на периферната крв со базифилни (алкални) бои, најчесто хематоксилин, може да се забележат морфолошките промени во крвната лоза или т.н. неефективната еритропоеза. Поради неправилното созревање на еритроцитите, во цитоплазмата на местото на кое не се формирал хемоглобинот се формираат карактеристични структури т.н. базифилно обоени агрегати од рибозомалната РНК.

Во природата се среќава во три различни оксидациски состојби, како што се: 0 (металоид), 3⁺ (арсенит) и 5⁺ (арсенат) чија токсичност се зголемува во низата, арсенови органски соединенија < As⁵⁺ < As³⁺ < арсин гас (AsH₃). Тривалентните неоргански соли на арсенот, како што се арсен триоксидот (As₂O₃; CAS 1327-53-3) и натриум арсенитот (NaAsO₂; CAS 7784-46-5) се неговите најтоксични соединенија кои предизвикуваат смрт со перорален внес на релативно мали количества (70-180 mg). Поради неговата изразена токсичност, многу често арсенот се класифицира во групата на тешки метали, заедно со кадмиумот, оловото и живата.

Изложеност на арсенот последниве неколку децении е сè почеста и поизразена како резултат на човековата активност во животната средина, искористувањето на рудните богатства, интензивното индустриско производство, и согорувањето на фосилните горива. Луѓето, секојдневно се изложени на дејството на арсенот и неговите соединенија преку храната (*нр.* месото¹²⁵, рибите, оризот), водата за пиење (<10 µg) и воздухот (<1,0 µg). Максималната дозволена концентрација на арсен во водата за пиење, според СЗО е 10 µg/L.

Сознанијата од многубројните научни студии покажуваат дека месото од морските организми, како што се ајкули, риби, школки и ракови може да содржи големи количества арсен, жива и кадмиум како резултат на енормното загадување на површинските води и можноста за нивната биоакмулација во синцирот на исхраната. Според препораките на СЗО овие производи не смеат да бидат застапени во исхраната на одредени старосни категории луѓе, бремени жени и деца повеќе од три пати во неделата. Морската храна може да биде контаминирана со арсен преку неговите органски соединенија (метил-, диметил-, и триметил-деривати) кои се помалку токсични отколку неорганскиот арсен. Органскиот арсен брзо се излачува од организмот преку бубрезите, додека неорганскиот арсен се акумулира во коските, кожата и мускулите со полувреме на елиминација од 2 до 40 дена.

Здравствен ризик

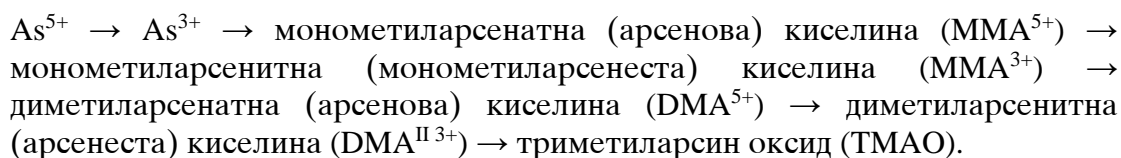
Токсичното дејство на арсенот во организмот се манифестира со нарушување на клеточниот механизам, како резултат на реакцијата на арсенит (As³⁺) јонот со сулфхидрилните (-SH) групи на митохондриските ензими, како што се глукоза-6-фосфат дехидрогеназата (G6PD), пируват дехидрогеназата (NADP⁺; EC 1.2.1.51), глутатион синтетазата (GSS; EC 6.3.2.3) и глутатион дисулфид редуктазата (GSH редуктаза; EC 1.8.1.7). Поради тоа се намалува концентрацијата на глутатионот кој е најзначаен ендеген антиоксиданс и чие присуство е неопходно во заштита на еритроцитите од оксидативниот стрес, во забрзувањето на метаболизмот на арсенот и метаболизмот на железото, во многуте други метаболички и биохемиски реакции, како што се синтезата на ДНК и протеините, аминокиселинскиот транспорт, активацијата на ензимите и

¹²⁵ Арсеновите органски соединенија, како што се роксарсон (roxarsone, CAS 121-19-7), нитарсон (nitarsone, CAS 98-72-6), аминокиселин арсенова киселина (CAS 98-50-0) и карбарсон (carbarsone, CAS 121-59-5) во минатото се употребувале како додатоци во сточната храна во индустриското производство на живината и свињите во Австралија, Европската Унија, Канада и САД за зголемување на телесната маса или за спречување на некои болести, како што се дезинтеријата и паразитските инфекции. До 2015 година, земјите членки на ЕУ и FDA во САД постепено ги забранија сите препарати на арсеновите органски соединенија кои се употребувале како додатоци во сточната храна, поради покачените нивоа на неорганскиот арсен во пилешкото и свинското месо.

др. На тој начин глутатионот учествува во одржувањето на нормалната функција на нервниот и имунолошкиот систем, ГИТ и белите дробови во организмот.

Акутното труење со арсен како арсен триоксид се карактеризира со дијареја, крвави столици, гадење, повраќање, абдоминални болки, циркулаторен колапс и кома. Хроничното труење се манифестира со неспецифични симптоми, како што се намалување на телесната маса, хиперпигментација на кожата, бели линии на ноктите, промени во крвта, оштетување на црниот дроб, периферна невропатија¹²⁶ и зголемен ризик од појавата на рак на кожата, црниот дроб и респираторниот систем. Дозволени концентрации на арсен во крвта и урината се проценуваат на <10 µg/L. При акутно труење со неорганските соединенија на арсенот утврдени се вредности повисоки од 500 µg/L. Леталната доза, LD₅₀, за арсен триоксид, за возрасен човек се проценува на 1-4 mg/kg. Вкупното количество на арсенот во урината, крвта, косата или ноктите може да се искористи како биомаркер на изложеност на арсен. Детекцијата на арсенот во биолошките примероци е индикација за системската апсорпција на арсенот при изложеност на организмот во животната или работната средина. Исто така, појавата на лезии на кожата при хронична изложеност може да се употреби како долготраен биомаркер на кумулативната изложеност на арсенот.

Метаболизмот на неорганските соединенија на арсенот во организмот има важна улога во манифестацијата на неговата токсичност и канцерогеното дејство. Имено, неорганските соединенија на арсенот под влијание на глутатион S-трансфераза омега 1 (Glutathione S-Transferase Omega-1, GSTO1; EC 1.20.4.2) и арсенитметилтрансфераза (Arsenite Methyltransferase, AS3MT; EC 2.1.1.137) се метаболизираат односно се биотрансформираат со реакциите на редукција (петвалентен во тривалентен арсен) проследени со оксидативна метилација на неговите метаболити, како што е шематски претставено:



Испитувањата покажале дека DMA³⁺ метаболитот има цитотоксично, а DMA⁵⁺ метаболитот канцерогено дејство. Според податоците на Меѓународната агенција за истражување на рак (IARC) од 2004 година, присуството на неорганските соединенија на арсенот како арсенати (As⁵⁺) и арсенити (As³⁺) во високи концентрации во водата за пиење, го зголемуваат ризикот кај луѓето од појава на тумори на мочниот меур, бубрезите, белите дробови и кожата. Механизмот на канцерогеното дејство на арсенот кај луѓето и животните не е познат во целост.

Арсенот во атмосферата се среќава поради вулканската активност или како резултат на трансформацијата на неорганските соединенија на арсенот под влијание на некои микроорганизми. *На пример*: микроскопската габа, *Scopulariopsis brevicaulis* во услови на зголемена влажност со реакцијата на метилација го преведува арсенот кој се наоѓа во составот на неорганските

¹²⁶ Оштетување на периферните нерви како резултат на физички повреди, инфекции, метаболички проблеми или изложеност на хемикалии. Се манифестира со намалување на чувствителноста на екстремитетите и/или организмот кон надворешните дразби, намалена мускулна активност или функција на внатрешните органи.

пигменти (*ѓр.* париско зелено¹²⁷ и шелеово зелено¹²⁸) во испарливи органски соединенија на арсенот, како што е метиларсинот (CH₃AsH₂; CAS 593-52-2). Микроскопските габи, како што се *Penicillium glaucum* и *Penicillium brevicaulis* ги трансформираат неорганските соединенија на арсенот во неговите испарливи соединенија, како што се диетиларсинот (CAS 692-42-2) и етилкакодилоксидот (CAS 34262-48-1) со карактеристичен мирис на лук. Исто така, при реакција на металните сулфиди кои содржат арсен како онечистување со слабите киселини и во услови на зголемена влажност се ослободува арсен водород или арсин (AsH₃; CAS 7784-42-1) краткотраен, високотоксичен гас.

Арсинот се среќава како нуспроизвод во производството и/или употребата на пестицидите (најчесто како соли арсенати), во процесите на галванизација, електролиза и др. Инхалацијата на гасот арсин предизвикува хемолиза на еритроцитите, бубрежни нарушувања, хематурија, жолтица, колапс, кома и смрт. Хемолитичката реакција настанува со поврзување на арсенот за хемоглобинот, со чија оксидација се создава арсен дихидрид, а потоа арсен. Труењето се одвива во две релативно брзи фази, проследено со општи и локални симптоми. Во првата фаза настанува хемолиза на еритроцитите, а во втората фаза се појавува оштетување на бубрезите и црниот дроб. Лизирањето на еритроцитите вообичаено настанува во текот на 4-6 часа, но може да се случи и во поширок временски интервал од 2 до 24 часа. Првиот знак на хемолизата е хемоглобинурија која се манифестира со темно црвена боја на урината поради присуството на метхемоглобин и хемосидерин. Во коскената срцевина се забележува силна пролиферација на еритробластите.

Неколку карактеристични примери за акутна и хронична изложеност на арсен:

- i. Арсенот и неговите соединенија се користеле во криминални цели уште од античко време. Бил познат како „*отиров на кралевиџе и кралот на отировиџе*“. Во времето на ренесансата соединенијата на арсенот се употребуваат како ефикасни средства за елиминација на личните и/или политичките противници, поради нивната лесна достапност, широка и разновидна примена и висока токсичност. Во тој поглед посебно се истакнувале фамилиите Борџии и Де Медичи. Во Франција во времето на владеењето на кралот Луј XIV (т.н. кралот „Сонце“, 1638-1715), криминалните труења со арсен триоксидот, иронично наречен „прашок за наследство“, добиваат епидемски карактеристики, поради што бил воспоставен специјален суд.
- ii. Во многу случаи негрижата и невнимателното ракување со индустриските отпадни води може да биде причина за изложеност на арсен. Таков е примерот со локалната хемиска фабрика во предградието на Калкута во Индија за производство на инсектициди, како што е бакар (II) ацетоарсенит (*Paris-Green*). Отпадните води од фабриката се причина за долготрајното загадување на подземните води, кои локалното население ги користело како вода за пиење од бунарите. Во период од неколку години, сè до 1989 година, кога е утврден изворот на контаминација, евидентирани се неколку десетици смртни случаи и повеќе од 7000 хоспитализирани лица, хронично изложени на токсичното дејство на арсенот со тешки оштетувања на црниот дроб и бубрезите, атеросклероза, дијабетес, периферна невропатија, кожни лезии, рак на кожата и леукемија.
- iii. Токсиколошките испитувања кои биле направени во 1991 година на остатоци од косата и ноктите од ексхумираното тело на американскиот претседател Захари

¹²⁷ Бакар(II) ацетат триарсенит или бакар(II) ацетоарсенит, CAS 12002-03-8, (Paris Green Pigment, Schweinfurt Green, Emerald Green или Vienna Green).

¹²⁸ Бакар арсенит, CAS 1345-20-6, (Scheele's Green или Schloss Green).

Тејлор (Zachary Taylor, 1784-1850) покажале дека тој не бил отруен со соединенија на арсен во 1850 година.

iv. **Дали Наполеон бил отруен со соединенија на арсен?**

Токсиколошките испитувања покажале присуство на високи концентрации на арсен (11 mg/kg) во примероци на косата, меѓутоа во историските архиви не се пронајдени веродостојни медицински записи за појава на карактеристични знаци на изложеност на арсен, особено на кожата. Овие концентрации се поврзуваат со терапевтската примена на т.н. Фулеров раствор, многу популарен во тоа време. Овој препарат кој е откриен во 1786 година и е познат во медицината како *Liquor Arsenicalis* (*Kali Arsenicosum*) претставува тинктура од лаванда која содржи 1% калиум арсенит ($KAsO_2$). Се применувал како тоник, афродизијак, средство за подобрување на апетитот (стомахик), како и при третман на треска, астма, маларија и други заболувања.

Присуството на арсен е утврдено и во некои боени пигменти, како што е шелеовото зелено, во составот на бојата од тапетите и сидовите во куќата во која Наполеон престојувал на островот Св. Елена во периодот од 1815 до 1821 година. Во услови на зголемена влажност и присуство на мувла се ослободува високо-токсичен гас, метиларсин, кој е испарливо органско соединеније на арсенот.

Без сомнение, Наполеон бил хронично изложен на дејството на арсен, како и многу други негови следбеници во тој период, најверојатно како резултат од интензивната употреба и распространетост на арсенот и неговите соединенија во животната и работната средина. Токсичниот ефект е резултат на интеракцијата на арсенот со сулфхидрилните групи на ензимите кои учествуваат во продукцијата на енергијата во клетките. Причината за смртта вообичаено е циркулаторен колапс на организмот.

v. **Бангладеш - масовно хронично труење со арсен**

Последниве три децении повеќе милиони луѓе во Бангладеш континуирано се изложени на токсичното дејство на арсенот преку водата за пиење, како резултат на неговото присуство во составот на почвата и недостаток на соодветната стручна контрола.

Според СЗО ова е едно од најголемите масовни хронични труења со арсен во историјата на човештвото. Карактеристичните симптоми, како што се стомачни болки, повраќање, гастроинтестинални нарушувања и дијареја се добро познати во овој дел на светот пред сè поради лошите хигиенски услови што во голема мера ја отежнуваат клиничката слика на труење со арсен во почетниот стадиум.

Меѓутоа, појавата на анорексија, општа слабост на организмот, респираторни, хематолошки, кардиоваскуларни и нервни нарушувања, хиперпигментација, дерматитис, отворени рани, кератози и рак на кожата се карактеристични симптоми за хроничната изложеност на арсенот. Здравствената состојба на населението дополнително ја влошува и мултиметалното синергистичко дејство на арсенот во комбинација со другите кумулативни метали, како што се оловото, никелот, манганот и хромот присутни во високи концентрации во водата за пиење.

Проблемот кој е утврден во почетокот на 90-тите години на минатиот век сè уште е актуелен. Но исто така, и предизвикот да се најдат нови извори на квалитетна вода и/или евтини начини за нејзиното пречистување. Содржината на арсенот во подземните вода е актуелен проблем во многу држави во светот, како што се Австралија, Аргентина, Индија, Кина, Непал, САД, Унгарија, Финска, Чиле, Швајцарија и др.

12.1.4 Барium

Барiumот (Ba; CAS 7440-39-3) е земноалкален метал широко застапен во животната средина. Се употребува во производството на пестициди, керамика, боени пигменти, во електронската индустрија и др. Исто така, се применува во медицината како рендгенско контрастно средство¹²⁹ во форма на нерастворлива сол на барium сулфат (BaSO₄; CAS 7727-43-7) кој нема токсичен ефект, бидејќи се елиминира од организмот без апсорпција. Растворливите неоргански соли на барiumот, како што се барium карбонат (BaCO₃; CAS 513-77-9) и барium хлорид (BaCl₂; CAS 10361-37-2) се токсични супстанции.

Барiumот се внесува во организмот перорално преку водата и храната (*ипр.* бразилски ореви, морски алги, растенија, риби). Аеросолите на нерастворливите и растворливите соединенија на барiumот, како што се барium сулфатот и барium карбонатот може да се апсорбираат во организмот и преку белите дробови. Најголемиот дел од апсорбираниот барium (<90%) се депонира во коските и забите, а останатиот дел во меките ткива на белите дробови, црниот дроб, панкреасот, слезинката, срцето и мозокот. Се елиминира првенствено преку изметот и урината. Биолошкото полувреме на елиминација од организмот е околу 1-2 недели.

Здравствен ризик

Симптомите на акутното труење со барium во организмот се појавуваат во текот на 1-2 часа и се манифестираат со абдоминални болки, повраќање, дијареја, силно изразена хипокалемија проследена со аритмии и застој на срцето како најчеста причина за смрт. Професионалната хронична изложеност со барium кај работниците во рударството и индустријата се карактеризира со појава на бенигна пневмокониоза т.н. баритоза. Продолжена изложеност на соединенијата на барium кај експерименталните животни предизвикува нефротоксичност.

Во достапната научна и стручна литература нема докази за канцерогеното дејство на барiumот кај луѓето и животните. Дозволената концентрација на барium во плазмата е <1,0 µg/L. Леталната доза, LD₅₀, за барiumот, орално за возрасен човек се проценува на <0,8 g.

12.1.5 Бакар

Бакарот (Cu; CAS 7440-50-8) е есенцијален елемент и кофактор на многу значајни металоензими во организмот. Се наоѓа во составот на различните ткива и органите, најмногу во црниот дроб (80%), мускулите, коските и мозокот. Во животната средина бакарот е присутен во составот на различните материјали и производи (*ипр.* руди, легури, боени пигменти, гуми) од металопреработувачката, хемиската и другите индустриски гранки. Се користи како градежен материјал, спроводник на електрична енергија и топлина, во производството на накит, монети, електронски уреди, термоелементи и др. Бакарните соли имаат широка примена како пестициди најчесто фунгициди, бактериостатици, конзерванси на дрвото и др. Во почвата бакарот може да биде застапен во концентрации од 20 до 100 mg/kg. Дозволената концентрација во водата за пиење е 2 mg/L.

¹²⁹ Контрастно средство или контрасна боја е растворлива или нерастворлива хемикалија во вода која се применува во радиолошката дијагностика. Има способност да го апсорбира рендгенското зрачење со што се добива подобра слика (контраст) на меките ткива или органи во текот на класичната радиографија или компјутеризираната томографија.

Во организмот се внесува преку храната богата со бакар, како што се црниот дроб, житарките, мешункастите растенија, оревите, школките, сувото овошје и другите видови прехранбени производи. Просечната дневна доза на бакарот од храната се проценува на 1,2-1,7 mg/ден.

Здравствен ризик

Апсорпцијата на бакарот во организмот зависи од хемиската форма и присуството на некои супстанции во храната, како што се органските киселини и глутатионот. Процесот го попречуваат фруктозата, витаминот С и некои макро- и микроелементи, како што се калциумот, цинкот, железото и молибденот. Во организмот, бакарот гради комплекс со некои аминокиселини (*џр.* хистидин, метионин, цистеин) и поради тоа се транспортира преку клеточните мембрани со аминокиселинскиот транспортен систем. Во крвта се наоѓа во врзана форма со протеините, најчесто албумините. Дозволената концентрација на бакарот во плазмата на здрави лица се проценува на 0,7-1,6 mg/L. Повисоки концентрации на бакарот се поврзуваат со оштетувањето на црниот дроб и нервниот систем. Недостаток на бакар во организмот предизвикува анемија, подложност на инфекции, крвни нарушувања, хипопигментација на косата, хипотонија¹³⁰ и др. Препорачаниот дневен внес на бакар во зависност од возраста и физиолошката состојба на организмот за возрасните лица изнесува 0,9 mg/ден, за децата 0,2-0,9 mg/ден и 1,0-1,3 mg/ден за бремените жени и доилките.

Примената на бакарните садови во подготовката на храната може да биде причина за труење со бакар. Во контакт со кисела храна се формира бакар оксид (CuO) кој има токсично дејство. Поради тоа бакарните садови во минатото се калаисувале, а денес не се употребуваат.

Токсичното дејство на бакарот е резултат на формирањето на реактивните видови на кислородот во клетката кои делуваат директно на ДНК и протеините или индиректно преку промената на протокот и пропустливоста на клеточната мембрана. Акутното труење со бакарот, најчесто со неговата сол бакар сулфат (CuSO₄; CAS 7758-98-7) се карактеризира со гадење, повраќање, дијареја, абдоминални болки, хемолитичка анемија, некроза на црниот дроб и бубрезите, колапс, кома и смрт. Труењата се ретки, бидејќи солите на бакарот имаат еметично дејство. Токсичноста на бакарот во организмот ја намалуваат витамините С и Е, β-каротенот, растителните полифеноли, селенот, цинкот и други супстанции.

Хроничната изложеност се карактеризира со нарушувања на ГИТ, проследена со оштетување на црниот дроб, бубрезите, мозокот и другите органи. Во потешки случаи се појавува некроза на црниот дроб, колапс на крвните садови и смрт. Леталната доза, LD₅₀, за бакарот, орално за стаорец е 30 mg/kg. Присуството на бакарот во водната средина е ризик за појавата на ендокрини нарушувања и други токсични ефекти кај рибите и некои водни организми.

12.1.6 Берилиум

Берилиум (Be; CAS 7440-41-7) е земноалкален метал со извонредни физички својства. Во индустријата најчесто се употребува како чист метал, берилиум оксид (BeO; CAS 1304-56-9) и како легура во комбинација со бакар, алуминиум, магнезиум или никел во производството на современите електронски

¹³⁰ Слаб мускулен тонус и/или намалена мускулна сила како потенцијална манифестација на различни болести или нарушувања кои влијаат на контролата на моторните нерви во ЦНС.

инструменти (*ипр.* камери, ласери), механичките уреди и машините за медицинската, воената, нуклеарната, авионската и вселенската индустрија, телекомуникациската и информатичката технологија. Берилиумот може да биде застапен во составот на садовите и приборот за јадење, играчките, накитот, производите за третман на отпадните води и др.

Здравствен ризик

Во организмот се внесува првенствено преку воздухот со вдишување на прав, гас/пара или чадот од цигарите и многу поретко перорално и/или дермално со непосреден контакт преку кожата од работните површини, заштитната облека и опремата. Поради тоа, работниците од примарното индустриско производство на берилиумот и неговите легури и од процесите на рециклирањето се најчесто изложени на неговото несакано дејство. Од белите дробови берилиумот се транспортира врзан за серумските протеини од крвната плазма и се дистрибуира во црниот дроб, лимфните јазли, слезината, мускулите, срцето, бубрезите и коските. Биолошкото полувреме на елиминацијата од организмот е повеќе од 1 година. Предизвикува надразнување на кожата и слузокожата на очите и респираторниот систем, алергиски реакции, инхибиција на ензимите кои учествуваат во метаболизмот на нуклеинските киселини, оштетување на органите со продолжена инхалациска изложеност, појава на акутна и хронична берилиумска болест т.н. берилиоза и рак на белите дробови. Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала берилиумот во групата 1, хуман канцероген.

12.1.7 Бизмут

Бизмутот (Bi; CAS 7440-69-9) спаѓа во групата на тешки метали чии симптоми на труење се многу слични на труењето со оловото или живата. Неорганските соли на бизмутот, како што се бизмут субнитрат, $[\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4]$; CAS 1304-85-4], бизмут субкарбонат $[\text{Bi}_2\text{O}_2(\text{CO}_3)]$; CAS 5892-10-4] и бизмут субгалат $[\text{C}_7\text{H}_5\text{BiO}_6]$; CAS 99-26-3] кои се слабо растворливи во водата се карактеризираат со релативно ниска токсичност. Солите на бизмутот добро растворливи во водата може да предизвикаат акутна бубрежна инсуфициенција. Органските соединенија на бизмутот добро растворливи во масните се акумулираат во организмот и предизвикуваат силно изразена невротоксичност. Биолошкото полувреме на елиминацијата од организмот е околу 3 недели во зависност од карактеристиките на соединенијата на бизмутот. Дозволените концентрации на бизмутот во крвта и урината се проценуваат на $<1,0 \mu\text{g/L}$.

Бизмутот и неговите соединенија имаат широка примена во медицината, особено во терапијата на гастроинтестиналните нарушувања. Терапијата со соединенијата на бизмутот може да предизвика жолтица во организмот. Концентрации на бизмутот $>100 \mu\text{g/L}$ се токсични, додека концентрации $>1000 \mu\text{g/L}$ се забележани кај пациентите со силни невролошки симптоми, како што е енцефалопатија.

12.1.8 Железо

Железото (Fe; CAS 7439-89-6) е хемиски елемент широко распространет во животната средина во врзана форма во составот на многу минерали, оксиди и хидроксици. Се употребува во производството на челикот во комбинација со другите метали, за изработката на процесната опрема, садовите и металната

амбалажа за прехранбената индустрија. Оксидите на железото се употребуваат во индустријата како долготрајни пигменти во боите и премазите. Растворливите соли на железото се употребуваат како пигменти во материјалите кои доаѓаат во контакт со храната. Адитивот E172¹³¹ се употребува како боја за храната и пијалаците.

Железото има важна улога во геолошките и биолошките процеси. Во организмот железото е неопходен микроелемент и составен дел на еритропоезата, хемоглобинот, миоглобинот, металофлавопротеините, ензимите на хемот и митохондриските ензими. Вообичаено се среќава во две најчести оксидациони состојби, како што се двовалентно(II) железо или феро (Fe^{2+}) јонската форма и тривалентно(III) железо или фери (Fe^{3+}) јонската форма.

Здравствен ризик

Железото се внесува во организмот преку храната, најчесто месото и неговите производи, рибите, школките, јајцата, сојата и др. Од ГИТ се апсорбира само 10% од внесеното количество. Се врзува за трансферинот кој е транспортен протеин на железото во крвната плазма. Нормалните физиолошки вредности на железото во крвта се 50-150 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$, а вкупниот капацитет на крвта за врзување на железото со трансферинот е 300-400 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$ крв.

Човековиот организам содржи 3-5 g железо од кои 75% се наоѓа во хемоглобинот, 10% во миоглобинот и ензимите кои содржат железо, а остатокот е врзан за протеините, како што се феритинот и хемосидеринот кои го чуваат како резерва во црниот дроб, слезината и коскената срцевина. Железото не се елиминира директно од организмот. Постојат регулаторни механизми кои овозможуваат повторна апсорпција на железото во организмот. Се елиминира со протеинот кој го содржи хемот преку гастроинтестиналниот тракт и изметот или со порфирините (органски соединенија) преку урината. Препорачаниот дневен внес за железото за возрасни е 10-15 mg/ден.

Недостаток на железото во организмот е честа појава кај вегетаријанците, кај луѓето со гастроинтестинални крвавења (*ипр.* хемороиди, чирови), паразитни инфекции или други состојби со намалена ресорпција во организмот, кај жените во бременост или предвремена менопауза и др. Се манифестира со појава на анемија, намалена отпорност кон инфекции, психомоторни нарушувања кај децата и др. Акутната или хроничната изложеност може да предизвикаат несакани ефекти во организмот.

Акутната токсичност е резултат на случаен, многу ретко намерен внес на железото во организмот, најчесто преку додатоците на исхраната. Количеството на елементарното железо кое се внесува во организмот е различно во зависност од формулациите на железните соли во додатоците¹³². Внес на 20-60 mg/kg елементарно железо може да предизвика несакани ефекти во организмот. Меѓутоа, внес на >60 mg/kg предизвикува гастроинтестинално нарушување, абдоминални болки, дијареја, бледило на лицето, нарушување на клеточниот

¹³¹ Адитивот E172 е црвено/кафеава боја која се среќава во три форми: E172(i)-црн железо оксид; E172(ii)-црвен железо оксид; E172(iii)-жолт железо оксид. Железото не се апсорбира активно во организмот.

¹³² *На пример:* една таблета од 325 mg феро сулфат (FeSO_4 ; CAS 7720-78-7) содржи 65 mg елементарно железо; таблета од 300 mg феро глуконат содржи 36 mg елементарно железо; таблета од 100 mg феро фумарат или 100 mg феро сукцинат содржи 33 mg елементарно железо. Во смеса со витамините во т.н. мултивитаминско-минерални додатоци на исхраната наменети за возрасните, една таблета може да содржи 60-90 mg елементарно железо.

метаболизам со оштетување на црниот дроб, срцето и ЦНС, метаболичка ацидоза, колапс, кома и смрт во потешките случаи во текот на 24 часа. При труење со елементарното железо се употребува антидот, десфериоксамин (дефероксамин; CAS 70-51-9).

Хроничната токсичност кај луѓето може да биде чест здравствен проблем како резултат на појава на некои состојби во организмот, како што се хемохроматоза, хемосидероза, β -таласемија и др.

Хемохроматозата е состојба предизвикана од прекумерната апсорпција на железото од храната која секојдневно се консумира со што се зголемува неговата концентрација во крвта. Може да биде наследно генетско метаболичко нарушување или стекнато за животот поради одредени медицински состојби, како што се дијализа, анемија или честите трансфузии на крвта. Се манифестира со прекумерно таложење на железото во организмот и оштетување на органите (*ипр.* црниот дроб, срцето, панкреасот, зглобовите) со појава на фиброза¹³³.

Хемосидероза е состојба со која се опишува прекумерното зголемување на резервите на железото во организмот, од 20 до 40 g. Имено, еритроцитите кои имаат релативно краток животен век, околу 120 дена, се разградуваат во црниот дроб со ослободување на железото, кое се врзува за еден од протеините во организмот познат како хемосидерин. Овој протеин го складира железото во ткивата и органите, предизвикувајќи преоптоварување на организмот со железо и оштетување на белите дробови и бубрежите.

β -таласемијата е наследно крвно нарушување предизвикано како резултат на намалувањето или целосното отсуство на синтезата на протеинот β -глобин застапен во составот на хемоглобинот. Оваа состојба е карактеристична за децата во првите две години од животот и луѓето кои ги населуваат земјите околу Медитеранското Море, Северна Африка, регионот на Блискиот Исток, Југоисточна и Средна Азија и Индија. Се манифестира со оштетување на црниот дроб, срцето, слезината и ендокрините жлезди.

Исто така, вдишувањето на чадот или прав од железо(III) оксидот (Fe_2O_3 ; CAS 1309-37-1) кај работниците хронично изложени во рудниците и/или металопреработувачката индустрија може да предизвика зголемување на железото во организмот, појава на силикоза и пневмокониоза на белите дробови т.н. сидероза, дијабетес, невродегенеративни нарушувања, цироза на црниот дроб и други несакани ефекти.

12.1.9 Жива

Живата (Hg; CAS 7439-97-6) во елементарна форма и нејзините неоргански и органски соединенија (Hg^0 , Hg^+ , Hg^{2+} , R-Hg-X) имаат широка примена во земјоделството, индустријата и медицината. Во елементарна состојба живата е лесно испарлива. Токсичноста на живата во организмот е различна и зависи од физичко-хемиските карактеристики на соединенијата и начинот на внес. Се вбројува во групата на долготрајни, биоаккумулативни и токсични хемикалии.

Здравствен ризик

Елементарната жива и сите органски соединенија на живата внесени во организмот перорално или со инхалација имаат силно изразена акутна

¹³³ Патолошки или физиолошки процес кој се карактеризира со формирање на сврзно (врзивно) или т.н. фиброзно ткиво како одговор на хроничното оштетување на органот со што може да се намали или промени неговата основна функција.

токсичност со карактеристични симптоми, како што се гастроинтестинални нарушувања, гадење, повраќање, абдоминални болки, дијареја, некроза на бубрежните тубули со отсуство на мокрење, ладна пот, воспаление на слузокожата на устата со појава на метален вкус и обилно лачење пљунка. Во ткивата живата многу брзо се оксидира во форма на неорганска жива. Кај неизложени лица, дозволените концентрации на живата во крвта и урината се проценуваат на $<5,0 \mu\text{g/L}$.

Неорганската жива (Hg^{2+}) е кумулативна супстанција која има изразен афинитет кон функционалните групи, како што се сулфхидрилните ($-\text{SH}$), дисулфидните ($-\text{SS}-$) и метилсулфидните ($-\text{S}-\text{CH}_3$) групи од протеините, ензимите, хемоглобинот и клеточната мембрана. Се депонира во црниот дроб, бубрезите, коските и мозокот.

Акутното труење со живините соли, најчесто жива хлорид (HgCl_2 ; CAS 7487-94-7) се карактеризира со гастроинтестинални нарушувања проследени со крвава столица и бубрежна инсуфициенција. Хроничното труење со неорганска жива¹³⁴ се манифестира со абдоминални болки, воспаление на кожата, контактен дерматитис, оштетување на мозокот, бубрезите, ЦНС и органите за варење, зголемена нервоза, општа слабост на организмот, сонливост и др.

Органските соединенија на живата, како што се метил-, диметил-, етил¹³⁵- и фенил-живата се растворливи во липидите и се карактеризираат со посилено изразена репродуктивна, имунолошка и невротоксичност. По подолг латентен период во зависност од дозата и времето на изложеност, токсичниот ефект на метил живата (метил жива катјонот, $[\text{CH}_3\text{Hg}]^+$)¹³⁶ во организмот се манифестира со неспецифични нарушувања на ЦНС, како што се парестезија и слаба координација на движењето, тремор, нарушување на слухот, видот и говорот, губење на меморијата и концентрацијата, општа слабост, замор и др. Исто така, метил живата може да ја инхибира синтезата на протеините во церебралниот кортекс (како дел од сивата маса) со што ќе предизвика смрт на мозочните сиви клетки и некроза на нервното ткиво.

Органските соединенија на живата кои ја минуваат мозочната бариера и предизвикуваат оштетување на крвните садови и автономните ганглии се

¹³⁴ Живата во форма на соли, најчесто жива(II) нитрат $[\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$; CAS 10045-94-0] во минатото се применувала за изработка на филцани шапки. Хроничната изложеност на живината пареа предизвикува силно изразени психички и невролошки нарушувања кај производителите на шапки. Поради тоа, тие имале прекар „луд како шапка“, а живата била позната како „луда“ или „*Mad Hatter*“ супстанција.

¹³⁵ Сите вакцини произведени од 30-тите години на минатиот век наменети за деца и возрасни, содржеле органски соединенија на жива (етил жива, тимеросал) како антисептици и конзерванси, а некои ги содржат и денес. Тимеросалот или натриумова сол на етилжива тиосалицилатот ($\text{C}_9\text{H}_9\text{HgNaO}_2\text{S}$; CAS 54-64-8) се применува како конзерванс во составот на многу вакцини, имунолошки глобулински препарати, специфични антисеруми, препарати за очи и нос, мастило (боја) за тетовирање и др. Содржи 49.6% (w/w) жива која се метаболизира во организмот во етил жива и тиосалицилат. Во многу случаи тиосалицилатот е причина за појава на коњуктивитис, дерматитис и алергиски реакции. Поради тоа во многу земји во Европа и САД, тимеросалот не се употребува повеќе како конзерванс во задолжителните вакцини за имунизација на децата до 6 години. Според некои научници секоја вакцина против грип со тимеросал го зголемува ризикот за појава на Алцхајмерова болест за 10%.

¹³⁶ Метил жива катјонот лесно се врзува со хлоридниот (Cl^-), хидроксидниот (OH^-) и нитратниот (NO_3^-) анјон. Има изразен афинитет кон анјоните кои содржат сулфур, особено $-\text{SH}$ групите од аминокиселината цистеин (Cys) и пептидот глутатион (GSH) со кои формира комплекси на метил живата (нр. $\text{CH}_3\text{Hg}-\text{S}-\text{Cys}$).

поврзуваат со појавата на Алцхајмерова болест, мултиплекс склероза¹³⁷, аутизам и др¹³⁸. Живата се карактеризира со тератогено дејство за ембрионот и токсично дејство за фетусот и доенчињата изложени на живата преку мајчиното млеко. Биолошкото полувреме на елиминацијата на метил живата од организмот е околу 70 дена. Не постои соодветен медицински третман при труење со метил жива.

Многу примери од минатото го потврдуваат нејзиниот токсичен потенцијал:

- i. Присуството на живата во водите на заливот Минамата, во Јапонија во 60-тите години на минатиот век е причината за појавата на т.н. „минамата“ заболување на локалното население, често застапено во тој период особено меѓу рибарите. Многу покасно утврдено е дека ова заболување всушност е хронично труење со метил жива како резултат на биотрансформацијата на неорганската жива во органска жива. Имено, во производството на поли-винилхлоридот (Polyvinyl chloride, PVC) и неговите производи, се применува жива оксид како катализатор која преку отпадните води од локалната фабрика директно се исфрлала во морскиот залив. Анаеробните бактерии присутни во талогот ја трансформирале неорганската жива во растворливи, метилирани органометални соединенија во форма на монометилжива катјон, $[\text{HgCH}_3]^+$ и диметилжива, $\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$. Во органска форма живата лесно се раствора во масните, поради што се акумулира и концентрира во масното ткиво на организмите од секое хиерархиско ниво во синцирот на исхрана од зоопланктоните, преку школките и рибите до птиците. Рибите се најчест извор на труење со жива. Според испитувањата спроведени во Медитеранското Море кон крајот на 20. век и почетокот на 21. век, во рибите, особено во туната се утврдени високи концентраци на жива и други токсични метали.
- ii. Во периодот од 1971 до 1972 година во Ирак, евидентирани се околу 6000 затруени лица со тешки иреверзибилни нервни и мозочни оштетувања и повеќе од 500 смртни случаи поради употреба на семенскиот материјал од пченицата (директно во исхраната), претходно третиран со фунгициден препарат, метил жива. Се претпоставува дека бројот на затруените и смртни случаи е многу поголем, пред сè поради слабата комуникација и (не)можност за евиденција во недостапните рурални подрачја.

12.1.10 Кадмиум

Кадмиумот (Cd; CAS 7440-43-9) и неговите соединенија се присутни во животната средина како резултат на емисии од индустријата, сообраќајот и топилниците, производството, преработката и согорувањето на производите кои содржат кадмиум (*вр.* пластика, гума, бои, Ni-Cd батерии, домашен и комунален отпад), отпадните комунални и индустриски води, употребата на минералните ѓубрива, фунгицидите и др. Атмосферските влијанија, како што се ветерот и врнежите од дожд, имаат силно влијание врз дистрибуцијата на кадмиумот на широки пространства со што се контаминираат подземните и површинските води, почвата и растителниот свет. Растенијата кои се користат во исхраната на луѓето, како што се компирот, житарките, репката, спанаќот и некои јадливи габи може да го апсорбираат кадмиум (Cd^{2+}) јонот. Морските производи, како

¹³⁷ Хронична воспалителна и дегенеративна болест на централниот нервен систем (мозокот и 'рбетниот мозок) која се јавува како резултат на генетски и надворешни фактори. Мултиплекс склероза ја оштетува миелинската обвивка која ги пренесува електричните импулси меѓу нервните клетки.

¹³⁸ Во >80% од испитуваните случаи со инфекција на кандида (*Candida*), габично заболување кај луѓето, утврдено е повисоко ниво на жива во организмот на испитаниците.

што се школките, рибите и ракчињата може да содржат повисоки концентрации на кадмиум. Според СЗО максималната дозволена концентрација на кадмиумот во водата за пиење изнесува 0,003 mg/L.

Здравствен ризик

Во организмот, кадмиумот најчесто се внесува перорално преку храната и водата. Од ГИТ се апсорбира приближно 5-10% од вкупното количество. Апсорпцијата на кадмиумот може да се зголеми ако во храната недостасуваат некои минерали (*ипр.* калциум, железо) и протеините од животинско потекло.

Кадмиумот се врзува за албумините и другите протеини од плазмата и се депонира во црниот дроб, бубрезите и слезината. Тој е висококумулативна супстанција со биолошко полувреме на елиминација од 20 до 30 години. Предизвикува оштетување на црниот дроб, бубрезите и кардиоваскуларниот систем, периферна невропатија и остеопороза¹³⁹. Се карактеризира со изразено репродуктивно и генотоксично дејство. Поради високата токсичност и релативно долгото полувреме на елиминација, кадмиумот не смее да се користи во производството на материјалите и предметите кои доаѓаат во непосреден контакт со храната, како што е пропишано со т.н. директива за кадмиумот, 91/338/ЕЕС. Исто така, концентрацијата на кадмиумот во пластиката, боените пигменти и полимерните стабилизатори не смее да биде поголема од 0,01% (масен удел) или 100 ppm без оглед на нивната понатамошна употреба.

Чадот од цигарите е значаен извор на изложеност на организмот со кадмиум кој лесно се апсорбира (околу 40%) преку белите дробови. Од хемиски аспект кадмиумот е многу сличен со цинкот, поради тоа интерферира во неговиот метаболизам и има директно влијание со несакани ефекти врз репродуктивниот систем на мажите. Исто така, кадмиумот интерферира во метаболизмот на калциумот и во неговото постепено отстранување од коскено ткиво. На тој начин коските ја губат својата еластичност, стануваат меки и шупливи и лесно кршливи при мал физички напор или повреда. Дозволената концентрација на кадмиумот во крвта кај непушачите се проценува на <2,0 µg/L, а кај пушачите <6,0 µg/L. Оштетувањето на бубрежните тубули се манифестира со присуство на кадмиум во урината во концентрации поголеми од 15 µg/L. Продолжената изложеност на кадмиум оксидот (CdO; CAS 1306-19-0) во облик на прав со мала големина на честичките, аеросол или гас, преку респираторниот систем може да предизвика хроничен бронхит, појава на белодробна фиброза¹⁴⁰, емфизем¹⁴¹ и рак на белите дробови.

¹³⁹ Болест која се карактеризира со зголемена порозност на коските поради метаболички нарушувања, намалување на коскена маса на единица волумен и структурни нарушувања на коскено ткиво.

¹⁴⁰ Болест која означува формирање на сврзно (фиброзно) ткиво во белите дробови најчесто со непозната етиологија. Поради тоа, белодробното ткиво е здебелено, тврдо и нееластично. Фиброзното ткиво го оневозможува слободниот проток на кислородот низ алвеолите на белите дробови. Ризикот за појавата на белодробната фиброза го зголемуваат неколку фактори, како што се пушењето, вирусните инфекции, континуираната изложеност на хемикалии во гасовита состојба или прав и др.

¹⁴¹ Емфизем на белите дробови претставува трајно зголемување на дишните патишта поради разградување на преградните ѕидови меѓу алвеолите, најчесто како последица на пушењето, загадениот воздух, вирусните инфекции или генетските фактори.

Појавата на мистериозната болест „Itai-Itai“¹⁴² во северна Јапонија во периодот од 1912 година до 1954 година се поврзува со масовната изложеност и труење на локалното население со кадмиумот преку контаминираната храна (*ūp.* ориз, риби, школки) и водата за пиење, поради долготрајното и неконтролирано испуштање на индустриските отпадни води од рударските области директно во животната средина.

Присуството на кадмиум во организмот влијае врз зголемување на продукцијата на протеинот металотионин (металотионеин, МТ)¹⁴³ кој има релативно мала молекулска маса (0,5-14 kDa) и голем број сулфхидрилни групи во составот. МТ има различни биолошки функции кои вклучуваат одржување на нормалната хомеостаза на есенцијалните минерали (*ūp.* цинк, бакар), заштита на клетките и ДНК од оштетување со тешките метали (*ūp.* кадмиум, олово, жива, арсен, антимонон, никел) и силна антиоксидативна функција. Во процесот на детоксикација, кадмиумот со металотионинот гради Cd-МТ протеински комплекс кој се депонира во бубрезите. Ослободувањето на кадмиумот од овој комплекс предизвикува тешки оштетувања на бубрезите. Индукцијата на МТ протеинот може да се искористи како биомаркер на ефект и/или чувствителност при изложеност на организмот со кадмиум или други тешки метали.

12.1.11 Калај

Калајот (Sn; CAS 7440-31-5) и неговите неоргански (Sn²⁺; Sn⁴⁺) и органски соединенија, како што се диметил калај (DMT; CAS 23120-99-2), дибутил калај (DBT; CAS 1002-53-5), трибутил калај (TBT; CAS 688-73-3), диоктил калај (DOT; CAS 94410-05-6), трифенил калај (TPT; CAS 892-20-6) и трициклохексил калај (хидрид, CAS 6056-50-4 или хидроксид, CAS 13121-70-5) имаат широка примена во оптоелектронската индустрија, во производството на различни легури, бои, фунгициди, биоциди, хемикалии за конзервирање на дрвото, во синтезата на PVC производите како стабилизатори, во производството на лимените конзерви за пакување на храната и др. Соединенијата на калајот се карактеризираат со висока стабилност на надворешните влијанија во животната средина.

Здравствен ризик

Во зависност од нивната биорасположивост, органските соединенија на калајот се акумулираат и биоконцентрираат долж синџирот на исхраната. Лесно се апсорбираат во човековиот организам и се депонираат најмногу во коските, црниот дроб, бубрезите и белите дробови и помалку во мускулите, слезината, срцето и мозокот. Токсичните ефекти се манифестираат со специфично дејство врз ЦНС, особено изразено кај децата. Органските соединенија на калајот се токсични за водните организми. Кај експерименталните животни предизвикуваат супресија на имунолошкиот систем и нарушување на функцијата на ендокриниот систем. Неорганските соединенија на калајот внесени перорално, дермално или

¹⁴² Во превод од јапонски јазик, значи „Оф, Оф“, од силните болки поради оштетување и деформации на зглобовите и коските (*osteomalacia*) во комбинација со бубрежна инсуфициенција.

¹⁴³ Постојат четири главни изоформи на МТ (од МТ-1 до МТ-4) кои се среќаваат во организмот на луѓето. Се синтетизираат првенствено во црниот дроб и бубрезите, како резултат на присуството на цинкот и тешките метали, но и поради дејството на некои хормони (*ūp.* дексаметазон, глукагон, епинефрин, норепинефрин), цитокини (*ūp.* IL-1, IL-6, TNF α , INF γ , ангиотензин II) и други физички и хемиски влијанија или стрес фактори т.н. стресори. Нивното производство е условено од достапноста на есенцијалните минерали (*ūp.* цинк, бакар, селен) и аминокиселините, како што се хистидин и цистеин.

со инхалација слабо се апсорбираат во човековиот организам и се релативно нетоксични.

Највисоки концентрации на калај во храната има во конзервираното овошје и зеленчукот. Адитивот E512 (станохлорид, SnCl_2) се употребува во прехранбената индустрија како стабилизатор на бојата и антиоксиданс. Го заштитува зеленчукот од промената на бојата предизвикана со оксидација. Во конзервираниот грав и аспарагус, калајот се употребува во концентрација од 25 mg/kg. Повисоки концентрации ѝ даваат метален вкус на храната и може да предизвикаат краткотрајно и силно воспаление на гастроинтестиналниот тракт проследено со повраќање, дијареја и главоболки. Во различните витаминско-минерални додатоци на исхраната, калајот е присутен во концентрација од 10 μg /таблета.

Професионалната хронична изложеност на неорганските соединенија на калајот во облик на прав и/или нивните испарувања преку белите дробови кај работниците во индустријата предизвикува бенигна пневмокониоза (т.н. станоза). Во достапната стручна и научна литература не постојат податоци за канцерогено, мутагено или тератогено дејство на неорганските соединенија на калајот кај луѓето или животните.

12.1.12 Кобалт

Кобалтот (Co; CAS 7440-48-4) е релативно редок, преоден метал кој за прв пат е изолиран во првата половина на 18. век. Најважните минерали се кобалтит (CoAsS), смалтит (CoAs_2) и еритрит [$\text{Co}_3(\text{AsO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$]. Се употребува во керамичката и стакларската индустрија, во производството на суперлегури и тврди метали отпорни на корозија и абење, постојани магнети, батерии, бои, боени пигменти и катализатори, во процесите на ферментација и производството на добиточна храна, биогаз и др. Се наоѓа во составот на прехранбените производи, како што се зелена салата, спанаќ, зелка, репка и сладок компир во ниски концентрации од 0,01 до 0,05 mg/kg.

Здравствен ризик

Кобалтот е есенцијален елемент во организмот на цицачите, особено луѓето. Основната и суштински значајната форма на кобалтот е кобаламин, составен дел на витаминот B_{12} , кој е неопходен во производството на црвените крвни клетки и во превенцијата од анемија. Препорачаниот дневен внес на витаминот B_{12} за возрасни е 2,4 μg /ден, кој содржи 0,1 μg кобалт.

Во зависност од видот на соединението, оралната апсорпција на кобалтот во организмот се проценува на 5-45%. Високата концентрација на кобалт во организмот (*ipr.* црниот дроб, бубрезите, надбубрежните жлезди и тироидната жлезда) нема тенденција да предизвика значајна акумулација. Приближно 80% од апсорбираниот кобалт се елиминира преку урината, а 15% преку жолчката и изметот. Нормалната концентрација на кобалт во урината е 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ и 0,2-0,5 $\mu\text{g}/\text{L}$ во крвта.

Кобалтот ја потиснува активноста на некои ензими, како што се каталазите, синтетазите и цитохром P450 оксидазите кои се вклучени во клеточното дишење. Може да го инхибира Кребсовиот циклус и соодветно производството на енергијата во клетките. Исто така, кобалтот го попречува и потиснува метаболизмот на јодот во организмот што се манифестира со намалена активност на тироидната жлезда и гушавост. Хроничната орална

изложеност со високи концентрации на кобалт во клиничкиот третман на анемијата, може да предизвика гушавост. Оваа појава е многу честа во некои региони ширум светот во кои водата и почвата содржат високи концентрации на кобалт. Интравенската изложеност на кобалт кај пациентите може да предизвика зголемување на крвниот притисок, забавено дишење, гастроинтестинални нарушувања, сунее во ушите (тинитус) и глувост поради оштетување на акустичниот нерв. Високите концентрации на кобалтот во организмот како Co^{2+} јонска форма се поврзуваат со канцерогени и генотоксични ефекти. Кардиотоксичниот ефект на кобалтот се должи на неговата реактивност и способност да формира неактивни комплекси со клеточните макромолекули и интрацелуларниот Ca^{2+} јон, поради што ги инхибира неговите специфични јонски канали.

Професионалната изложеност со инхалација на различни соединенија на кобалтот во вид на прав може да предизвика силно надрознување на белите дробови, хиперчувствителност на организмот, контактен алергиски дерматитис, астма и пневмокониоза, особено кај работниците во индустријата изложени на кобалт-волфрам карбид. Европската агенција за хемикалии во согласност со REACH регулативата 1907/2006/EC ги стави солите на кобалтот, како што се кобалт(II) карбонат (CoCO_3 ; CAS 513-79-1), кобалт(II) ацетат [$(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Co}$; CAS 71-48-7], кобалт(II) хлорид (CoCl_2 ; CAS 7646-79-9), кобалт(II) нитрат (Co_2HNO_3 ; CAS 10141-05-6) и кобалт(II) сулфат (CoSO_4 ; CAS 10124-43-3) на листата на хемикалии со многу висок ризик за животот и здравјето на луѓето и појавата на рак при професионалната изложеност. Се очекува во некој нареден период Европската Комисија да го ограничи пуштањето во промет, производството и употребата на солите на кобалтот како чисти супстанции или нивни смеси во концентрации од 0,01% за индустриска и професионална примена. Оттаму, инхалациската изложеност со солите на кобалтот во работната средина ќе биде пониска од референтната вредност од $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Акутните труења со соединенијата на кобалтот се многу ретки, меѓутоа хроничната изложеност може да предизвика сериозни здравствени ефекти. Во 60-тите години на минатиот век во Канада се евидентирани неколку летални случаи на индуцирана токсична кардиомиопатија¹⁴⁴ кај страсните консументи на пиво, поради додавање на кобалт(II) сулфат како адитив за стабилизирање и одржување на пената од пиво. Неговата употреба во храната и пијалаците денес е забранета. Според Меѓународната агенција за истражување на рак, кобалт(II) сулфатот и другите растворливи соли на кобалт(II) се класифицирани во групата 2Б, можен хуман канцероген.

12.1.13 Магнезиум

Магнезиумот (Mg; CAS 7439-95-4) е земноалкален елемент широко распространет во животната средина, карпите, почвата, морската вода и храната. Во природата се среќава во облик на негови соединенија, како што се магнезит, доломит, карналит и други минерали. Се употребува во производството на лесни, суперјаки материјали и некои легури за подобрување на механичките својства и заштита на металите од корозија, во производството на некои делови за вселенските летала, авиони, автомобили, прецизни електронски инструменти, батерии, пиротехнички средства, хартија, органски хемикалии и реагенси. Исто

¹⁴⁴ Позната е како кардиомиопатија на пиво. Болест на срцевиот мускул, која може да доведе до срцева слабост и зголемен ризик од ненадејна смрт.

така, соединенијата на магнезиумот се употребуваат во земјоделството, градежништвото и медицината. Легурите на алуминиумот кои се користат во производството на материјалите и предметите кои доаѓаат во контакт со храната може да содржат магнезиум.

Солиите на магнезиумот се употребуваат во прехранбената индустрија како адитиви. *На пример:* адитивот E343 (магнезиум фосфат)¹⁴⁵ се употребува како регулатор на киселост во месните производи и топеното сирење; адитивот E511 (магнезиум хлорид) е емулгатор; адитивот E528 (магнезиум хидроксид) е регулатор на киселост; адитивот E530 (магнезиум оксид) е средство за спречување на згрутчувањето и адитивот E625 (магнезиум диглутаминат) е појачувач на вкусот.

Магнезиумот е есенцијален елемент во организмот кој има клучна улога во основните клеточни реакции, регулирањето на нормалниот срцев ритам, мускулната и нервната функција, градбата на коските, протеините, ДНК и РНК. Тој е кофактор во повеќе од 300 ензимски системи кои учествуваат во регулацијата на многу биохемиски процеси во организмот, како што се циклусот на лимунската киселина и β -оксидацијата на масните киселини. Магнезиумот учествува во производството на енергијата во клетките преку оксидативната фосфорилација, глуколизата и синтезата на аденозин трифосфатот (АТР). Исто така, учествува во активниот транспорт на јоните на калциумот и калиумот преку клеточните мембрани.

Магнезиумот се наоѓа во житарките, месото, морските плодови, оревите и другите јаткасти производи, зеленчукот (*ипр.* спанаќ, брокула, тиква), млечните производи, чоколадото и кафето. Во мултивитаминско-минералните производи и додатоците на исхраната, магнезиумот е застапен во облик на соли, како што се магнезиум цитрат, магнезиум аспарат, магнезиум лактат и магнезиум хлорид кои лесно се раствораат во ГИТ. Од вкупното количество магнезиум внесен преку храната во организмот се апсорбира 24-76%. Се елиминира преку бубрезиите со урината. Биолошкото полувреме на елиминацијата од организмот е 42 дена. Организмот на возрасен човек од 70 kg, просечно содржи околу 25 g магнезиум од кој 65% се наоѓа во коските, 27% во мускулите, 7% во органите и 1% во вонклеточната течност. Просечната дневна препорачана вредност за магнезиум е 400 mg за мажите и 310 mg за жените. Дозволената концентрација во водата за пиење е 50 mg/L.

Здравствен ризик

Недостаток на магнезиум во организмот може да се појави како резултат на одредени состојби (хроничен алкохолизам), заболувања (*ипр.* нетолеранција на глутен, дијабетес), намалена апсорпција, бубрежни и ендокрини нарушувања. Состојбата се манифестира со слабост на организмот, невролошка депресија, невромускулна надразливост и конвулзии. Недостаток на магнезиум во организмот е значаен ризик фактор за појавата на дијабетес, хипертензија, хиперлипидемија, хипокалцемија, остеопороза и исхемични срцеви заболувања.

Токсичното дејство на магнезиумот поради изложеност на организмот со високи концентрации од 5000 mg/ден, перорално со додатоци на исхраната,

¹⁴⁵ E343(i), магнезиум дихидрогенфосфат; E343(ii), магнезиум хидрогенфосфат; E343(iii), тримагнезиум фосфат.

употребата на лаксативи и антациди или со инхалација¹⁴⁶ на индустриската прашина и чадот, се манифестира со гастроинтестинални и нервни нарушувања, хипотензија, депресија, летаргија, кома и смрт поради застој на работата на срцето. Ризикот за појавата на несаканите ефекти се зголемува кај луѓето со нарушена бубрежна функција, бидејќи способноста за елиминација на вишокот магнезиум од организмот е намалена или целосно изгубена.

12.1.14 Манган

Манганот (Mn; CAS 7439-96-5) е значаен метал широко распространет во природата во карпите, почвата, водата и храната. Се употребува за добивање челични и други легури, во производството на пиротехничките средства, стакло, вештачки ѓубрива, суви батерии, боени пигменти, кожа, текстил и многу други производи. Неорганското соединение на манганот познато како манган виолетово [амониум манган(III) пирофосфат; CAS 10101-66-3] се употребува во козметиката и во производството на маслените бои. Се наоѓа во составот на прехранбените производи, како што се житарките, месото, живината, јајцата, рибите, школките, овошјето, зеленчукот, гравот, оревите и другите јаткасти производи. Манганот може да постои во неколку оксидациски состојби, од кои Mn(II) е доминантна форма во биолошките системи.

Здравствен ризик

Во организмот манганот се внесува перорално со храната или преку додатоките на исхраната кои содржат манган, со инхалација преку воздухот и многу ретко дермално со непосреден контакт на неговите производи преку кожата. Од вкупното внесено количество во организмот се апсорбира 1-5%. Во крвната плазма се врзува за γ -глобулините и албумините, а еден мал дел за трансферинот. Се дистрибуира во панкреасот, црниот дроб, бубрезите и цревата. Ја поминува плацентата за време на бременоста и крвно-мозочната бариера и се акумулира во специфичните регии во мозокот. Се елиминира преку жолчката и изметот, а мало количество преку урината.

Манганот е неопходен микроелемент во организмот кој има важна улога во регулацијата на метаболизмот, градбата на коските и протеините, во заштитата на клетките од штетното дејство на слободните радикали и др. Се наоѓа во составот на некои металоензими и учествува како кофактор во многу ензимски реакции. Дозволените концентрации на манганот во организмот се проценуваат на 4-15 $\mu\text{g/L}$ во крвта и 1-8 $\mu\text{g/L}$ во урината. Препорачаниот дневен внес според СЗО е 2-3 mg/ден. Дозволената концентрација во водата за пиење е 0,05 mg/L. Леталната доза, LD₅₀, за манган хлорид (MnCl₂; CAS 7773-01-5), орално, за глувци е 275-450 mg/kg, за стаорци е 250-275 mg/kg, и 400-810 mg/kg за гвинејско прасе.

Изложеност на луѓето во животната средина многу често е резултат на неконтролираното индустриско производство, употребата на манган органометалните пестициди (*ип.* манеб, манкозеп) или метилциклопентадиенил мангантрикарбонил (ММТ; CAS 12108-13-3) органското соединение кое се употребува како адитив во горивата. Исто така, чадот од цигарите може да биде значаен извор на изложеност со манганот.

¹⁴⁶ Магнезиум фосфид (Mg₃P₂; CAS 12057-74-8) е фумигант и родентицид со ограничена употреба поради силното токсично дејство на гасот фосфин (PH₃), кој се ослободува во реакцијата на Mg₃P₂ со влагата од воздухот, водата или желудечната киселина.

Акутната изложеност на високи концентрации перорално или со инхалација (*ипр.* при хаварији) предизвикува несакани ефекти на ЦНС, силно изразени кај работниците професионално изложени во рудниците, топилниците, индустријата за производството на феролегури, калиумперманганат, батерии, стакло и др.

Хроничната изложеност на манган, перорално или со инхалација предизвикува невротоксичност т.н. манганизам која се карактеризира со појава на несоница, главоболки, губење на меморијата, емоционална нестабилност, промени во однесувањето, нарушување на говорот, мускулни контракции, тремор на рацете, бавни и несмасни движења. Инхалациската изложеност на прав (*ипр.* од манган диоксид [MnO₂; CAS 1313-13-9] и манган тетроксид [Mn₃O₄; CAS 1317-35-7]) или од испарувањата кои содржат манган може да предизвикаат оштетување на белите дробови, кардиоваскуларниот и репродуктивниот систем, цироза на црниот дроб и др. Во достапната стручна и научна литература не постојат податоци за канцерогеното дејство на манганот кај луѓето и животните.

12.1.15 Молибден

Молибденот (Mo; CAS 7439-98-7) е редок хемиски елемент кој не е застапен во слободна форма во природата. Се среќава во врзана форма во составот на неговите руди, како што се молибденит (*ипр.* молибден дисулфид, MoS₂) и молибдати (*ипр.* олово молибдат, PbMoO₄, и манган молибдат, MnMoO₄). Го открил Карл Вилхем Шеле во 1778 година како нов ентитет, различен од оловото¹⁴⁷. За прв пат го изолирал шведскиот хемичар Хелм (Peter Jacob Hjelm, 1746–1813) во 1781 година.

Се употребува во производството на челикот и другите легури отпорни на дејството на некои киселини, високи температури, корозија и абеење. Концентрацијата на молибденот во прехранбените производи зависи од неговото присуство во почвата и водата. Во животната средина се среќава во пет оксидациски состојби од кои доминантни видови се Mo⁴⁺ и Mo⁶⁺ јонската форма. Молибден триоксидот (MoO₃; CAS 1313-27-5) и натриум молибдатот (Na₂MoO₄; CAS 7631-95-0) се додаваат во мали количества во вештачките ѓубрива за стимулација на растот и развојот на растенијата.

Здравствен ризик

Молибденот се карактеризира со ниска акутна токсичност. Тој е есенцијален елемент во организмот и кофактор за неколку ензими, како што се сулфит оксидаза, ксантен оксидаза и алдехид оксидаза. Препорачаните референтни вредности за возрасни се 15-45 µg/ден во зависност од возраста, полот, физиолошката состојба на организмот и др. Во повисоки концентрации молибденот може да го спречи врзувањето на бакарот со плазма протеините и да ја зголеми неговата елиминација преку урината. На тој начин ќе предизвика недостаток на бакар во организмот.

Хроничната изложеност на молибден се манифестира со високи концентрации на уричната киселина во серумот и урината и појава на гихт¹⁴⁸. Инхалациската изложеност на чаdot или честичките од металниот молибден и молибден триоксидот кај работниците во индустријата може да предизвика

¹⁴⁷ Во превод од латински јазик, *molybdaenum*=личи на олово.

¹⁴⁸ Воспалителен процес (артритис) предизвикан со одложување на кристалите на уричната киселина во колената, зглобовите и глуждовите кој се манифестира со оток и интензивна болка.

пневмокониоза. Леталната доза, LD₅₀, за некои соединенија на молибденот, орално, за стаорци е >2000 mg/kg и <200 mg/m³ со инхалација, за стаорци и глувци.

12.1.16 Никел

Никелот (Ni; CAS 7440-02-0) е метал кој се среќава во храната, водата и воздухот како резултат на индустриското загадување, рударството, согорувањето на фосилните горива и др. Никелот се применува во производството на висококвалитетниот челик и многу други легури отпорни на корозија. Исто така, никел оксидот (NiO; CAS 1313-99-1) се применува во производството на емаил, стакло и керамика. Легурите на никелот кои се користат како катализатори за хидрогенирање на маслото за јадење или во производството на опремата за прехранбената индустрија (*ипр.* контејнери за обработка, складирање и транспорт на храната и приборот кој доаѓа во контакт со храната) многу често можат да бидат извори на контаминација на производите со никел.

Здравствен ризик

Во организмот никелот се внесува со храната, најчесто во врзан облик како комплекс (Ni²⁺) со протеините присутен во житарките, месото, јаткастите производи (*ипр.* ореви, бадеми, лешници), мешунките и какаото или со водата за пиење контаминирана од почвата со природно високи концентрации и/или поради индустриското загадување. Високата концентрација на никелот во организмот предизвикува намалување на секрецијата на пролактинот во хипофизата и на инсулинот во панкреасот. Никелот не е кумулативна супстанција и се елиминира од организмот преку урината и изметот.

Хроничната инхалациска изложеност може да предизвика зголемен ризик од рак на дишните патишта кај работниците во металургијата и од другите индустриски гранки. Кај експерименталните животни никелот предизвикува оштетување на бубрезите и црниот дроб и појава на имунотоксично и тератогено дејство. Во контакт со кожата може да предизвика алергиска реакција, како што е контактен дерматитис¹⁴⁹. Никелот е докажан контактен алерген, делумно и поради неговата широка употреба во производството на накит, шампони, детергенти, монети и др. Според СЗО, прифатливиот дневен внес за никелот изнесува 0,005 mg/kg телесна маса. Дозволената концентрација во водата за пиење е 0,02 mg/L. Леталната доза, LD₅₀, за никел (од неговите растворливи во вода соединенија, никел хлорид, NiCl₂ и никел сулфид, NiS), орално, за стаорци е 42-129 mg/kg.

Никел карбонил или тетракарбонилникел [Ni(CO)₄; CAS 13463-39-3] е органско соединение на никелот и полупроизвод во процесот на екстракцијата и пречистувањето на никелот. Се карактеризира со силно изразена акутна токсичност. Во концентрација од 30 mg/L воздух, никел карбонилот може да предизвика летален исход за 30 минути. Поради тоа се вбројува во групата на најтоксични хемикалии во индустрискиот процес.

Никел сулфидот (NiS; CAS 16812-54-7) и триникел дисулфидот (Ni₃S₂; CAS 12035-72-2) се применуваат како катализатори во индустриските процеси. Се карактеризираат со канцерогено и мутагено дејство и репродуктивна токсичност кај работниците во индустријата директно изложени на никелот и/или неговите

¹⁴⁹ Никел карбонилот, никел сулфидот и триникел дисулфидот се забранети за употреба во козметичките производи (регулатива ЕС/1223/2009).

соединенија. Нивната употреба е ограничена со Директивата 2004/37/ЕС и Регулативите ЕС/1907/2006 и ЕС/1272/2008.

12.1.17 Олово

Оловото (Pb; CAS 7439-92-1) и неговите соединенија имаат широка употреба во индустријата за производството на оловните легури, бои, садови, водоводни цевки, батерии, акумулатори, адитиви во горивата, муниција и др. Токсичноста на неорганските соединенија на оловото зависи од возраста, полот и општата физиолошка состојба на организмот, исхраната, концентрацијата и растворливоста на оловните соединенија, начинот на нивниот внес во организмот и др. Исто така, пушењето е потенцијален и значаен извор на труење со оловото. Во споредба со неорганските соединенија, органските соединенија на оловото имаат многу посилено изразена акутна токсичност.

Здравствен ризик

Во организмот, оловото се внесува перорално преку храната и водата или со инхалација во услови на професионалната изложеност. Според испитувањата оловото се наоѓа во трагови во сите прехранбени производи. Се проценува дека луѓето секојдневно во организмот внесуваат околу 300 μg олово од кои само 10% се апсорбира и транспортира како протеински комплекс во еритроцитите до сите органи и системи. Оловото најмногу се дистрибуира во црниот дроб и бубрезите во форма на дифосфат или трифосфат, во нервниот систем, коските и косата. Предизвикува оштетување на ЦНС, имунолошкиот и репродуктивниот систем, појава на општа мускулна слабост, вкочанетост, депресија и многу други неспецифични симптоми карактеристични за некои заболувања или состојби. Се депонира во коските во составот на хидроксиапатитот (природна минерална форма на калциум апатит) со силно изразено влијание врз појавата на остеопенија¹⁵⁰ и остеопорозата. Присуството на оловото во коскената срцевина го спречува процесот на хематопоезата или формирањето на крвните клетки.

Оловото може да ја помине плацентата и крвно-мозочната бариера и да се акумулира во нервниот систем. Од организмот, оловото се елиминира преку жолчката (со жолчните киселини), урината и мајчиното млеко. Биолошкото полувреме на елиминацијата на оловото од крвта е 30 дена, а од коските е околу 20 години. Поради можноста за акумулирање и биоконцентрирање во организмот, многу научници не ги прифаќаат научните сознанија и препораките за постоење на максимално дозволените концентрации и нивото на безбедната изложеност на оловото во животната или работната средина, ниту предлогот за прифатливиот дневен внес на оловото во различни производи, имплементирани во законската регулатива.

Токсичното дејство на оловото е резултат на неговата интеракција со ензимите и слободните сулфхидрилни групи со кои создава неактивни меркаптиди. Поради тоа, организмот не може да ги искористи овие ензими во процесите на синтезата на хемот (од хемоглобинот) и цитохром P450 монооксигеназа комплексот (CYP). Ниските концентрации на оловото најчесто ја инхибираат Na^+/K^+ -аденозин трифосфатазата (АТР-азата) со што се зголемува кршливоста на еритроцитите и истовремено се намалува нивниот биолошки

¹⁵⁰ Состојба која се карактеризира со намалена густина на коските, предизвикана со губење на коскената маса. Остеопенијата е вовед во остеопорозата.

живот. Оштетувањето на бубрежните тубули¹⁵¹ предизвикува дефицит на еритропоетинот¹⁵² во организмот.

Исто така, оловото ја нарушува синтезата на хемот преку инхибиција на ензимите со -SH групите, како што се синтетазата на делта-аминолевулинската киселина (S-DALK; EC 2.3. 1.37), дехидратазата на делта-аминолевулинската киселина (D-DALK или ALAD; EC 4.2.1.24) и хем-синтетазата (ферохелатаза; EC 4.99.1.1). Со инхибиција на D-DALK се инхибира синтезата на порфобилиногенот¹⁵³ со што се пореметува синтезата на хемот, а истовремено се зголемува и концентрацијата на D-DALK. Исто така, со механизмот на повратната реакција може да се зголеми активноста на синтетазата со што се зголемува синтезата на DALK. Поради тоа ќе се зголеми елиминацијата на DALK преку урината што може да се искористи како чувствителен индекс во проценката на биохемиското дејство на оловото во организмот. Зголемувањето на концентрацијата на D-DALK е утврдено во случаи кога концентрацијата на оловото во крвта ја надминува вредноста од 25 µg/100 mL.

Инхибицијата на хем-синтетазата (ферохелатаза) предизвикува намалено инкорпорирање на железото во хемот и соодветно негово таложее во митохондриите во форма на апоферитин¹⁵⁴. Притоа се зголемува содржината на копропорфиринов¹⁵⁵ во еритробластите¹⁵⁶ и на протопорфиринов во еритробластите и еритроцитите. Поради хемолизата на еритробластите настанува исфрлање на копропорфиринов со урината т.н. копропорфирурија, состојба која е карактеристична за токсичното дејство на оловото. Меѓутоа, зголемувањето на концентрацијата на протопорфиринов во еритроцитите е посепцифичен биомаркер на дејството на оловото.

Продолжената изложеност на оловото преку храната, водата и воздухот може да доведе до појава на анемија т.н. „оловна анемија“ поради оштетување и инхибиција на хем-синтезата во еритроцитите. Чувствителноста на организмот на дејството на оловото и инхибицијата на хем-синтезата е индивидуална карактеристика на секој организам како резултат на генетскиот полиморфизам. Клиничките знаци на анемијата се појавуваат при концентрација на оловото во крвта поголема од 40 µg/100 mL. Изложеност со оловото се карактеризира со неспецифични симптоми, како што се општа мускулна слабост и малаксаност на организмот проследени со раздразливост и несоница. Акутното труење со

¹⁵¹ Бубрежниот тубул е дел од нефронот кој е основна морфолошка и функционална единица на бубрегот. Секој бубрег се состои од повеќе од милион нефрони.

¹⁵² Глукопротеински хормон кој ја контролира еритроцитопоезата, продукцијата на црвените крвни клетки.

¹⁵³ Прекурзор на хемот, цитохромот и некои други хемопротеини.

¹⁵⁴ Хомоген протеин застапен во мукозата на цревата и црниот дроб, кој се поврзува со железото од неговите соли (хидроксици или фосфати) во формирање на феритинот. Феритинот го складира и одржува железото во растворлива и нетоксична форма во клетките.

¹⁵⁵ Порфирините се органски супстанции со различна боја застапени во еритроцитите (црвена боја), хлорофилот (зелена боја) и во другите ензими и протеинските молекули, како што се миоглобинот, пероксидазата, цитохромот, витаминот B₁₂ и др. Во човековиот организам се застапени следните порфирини: уропорфирин I и III, копропорфирин I и III, и протопорфирин IX. Хемот од хемоглобинот се синтетизира само од протопорфиринот IX. Неколку порфирини се синтетизираат во организмот, а другите порфирини се внесуваат во организмот со храната која содржи месо или овошје и зеленчук со висока концентрација на хлорофил. Овие порфирини во црниот дроб се преведуваат во копропорфирин. Тој се елиминира од организмот преку жолчката и фецесот.

¹⁵⁶ Еритробластите се незрели клетки, претходници во формирањето на еритроцитите.

оловото се манифестира со силно изразени абдоминални или бубрежни колики, гастроинтестинални нарушувања, невромускулни болки и други ефекти.

Определувањето на концентрацијата на оловото во крвта го губи долгогодишното догматско значење за т.н. најверодостоен биохемиски показател на изложеност на оловото. Концентрацијата на оловото во биолошките течности, крвта и урината претставува индикатор за изложеност на хуманата популација на оловото како епидемиолошки показател, а не индикатор за индивидуалната изложеност или за биолошкиот ефект на оловото. Првиот и најчувствителниот знак на труење со оловото е инхибицијата на ензимската активност на дехидратазата на делта-аминолевулинската киселина (D-DALK) која се манифестира со концентрации на оловото поголеми од 10 µg/100 mL. Активноста на овој ензим е инхибирана многу порано пред да настанат мерливи сите други ефекти на оловото врз хематопоетскиот или некој друг систем во организмот. Меѓутоа, според СЗО, концентрацијата на оловото во крвта (<10 µg/100 mL) и во коските се примарни биомаркери на изложеност на овој метал.

Оловото може да ги истисне и/или да ги замени есенцијалните елементи, како што се цинкот, калциумот и железото во некои биохемиски реакции во организмот. Замената на калциумот во некои биореакции со кои се спроведуваат електричните импулси до центрите во мозокот, може да предизвика промени во однесувањето, намалување на интелектуалната способност за учење и памтење, или ментална ретардираност. Кај малите деца изложеност на оловото се манифестира со долготрајни невролошки нарушувања.

Соединенијата на оловото кои се карактеризираат со изразена токсичност се олово ацетатот и алкил оловните соединенија.

- i. **Олово(II) ацетат** [Pb(CH₃COO)₂; CAS 301-04-2] е позната токсична и канцерогена супстанција, која се наоѓа во состав на многу козметички препарати за боење на косата. Се апсорбира преку кожата и предизвикува нарушување на ендокрината функција во организмот.

Дали Бетовен бил отруен со соединение на олово?

Најверојатно, причината за долгогодишното боледување и смртта на германскиот композитор и пијанист Лудвиг ван Бетовен (*Ludwig van Beethoven*, 1770-1827) е долготрајната изложеност со олово. Американските научници од националната лабораторија „Аргон“ на Одделот за енергетика на САД, Лемонт, Илиноис во 2000 година ги испитувале фрагментите од коската на черепот и примерок од неговата коса со употреба на акцелераторот на честички и рендгенски X-зраци. Утврдените концентрации се приближно 100 пати повисоки од просечните концентрации на оловото кај луѓето изложени денес¹⁵⁷. Хроничните симптоми коишто ги имал Бетовен, како што се болки во стомакот и грчеви, потешкотии при варењето, анемија, раздразливост, агресивно однесување и депресија се карактеристични симптоми на труење со олово. Исто така, хроничната изложеност со оловото во ниски концентрации може да предизвика бавно и прогресивно губење на слухот. Се претпоставува дека црвените вина во коишто Бетовен уживал во текот на животот, биле третирани со олово(II) ацетат, т.н. оловен шеќер за „корекција“ на вкусот на евтините кисели вина и за „подобрување“ на нивниот квалитет.

Другите научници кои не се согласуваат со овие наоди, причините за смртта на Бетовен според извештајот за извршената аутопсија ја гледаат во неговата лоша

¹⁵⁷ Reiter, C. (2007). *The Causes of Beethoven's Death and His Locks of Hair: A Forensic-Toxicological Investigation*. The Beethoven Journal, Vol. 22 (1); Stevens, M. H. (2013). *Lead and the deafness of Ludwig van Beethoven*. The Laryngoscope. 123 (11): 2854–2858. doi:10.1002/lary.24120, достапно на 12.11.2020.

здравствена состојба, алкохолизмот, цироза на црниот дроб со панкреатитис и несоодветниот медицински третман во тој период¹⁵⁸.

- ii. **Алкилоловни** соединенија, како што се тетраетил олово [Pb(C₂H₅)₄; CAS 78-00-2] и тетраметил олово [Pb(CH₃)₄; CAS 75-74-1] се синтетички органски супстанции кои се применуваат како адитиви во горивата. И покрај тоа што се забранети од крајот на 80-тите години на минатиот век, овие супстанции сè уште имаат ограничена употреба. Во организмот се апсорбираат преку кожата како резултат на директната дермална изложеност на оловните бензини или преку белите дробови со инхалација на контаминираниот воздух од издувните гасови на моторните возила. Се дистрибуираат во црниот дроб, бубрезите, мускулите и мозокот. Продолжената изложеност на овие супстанции предизвикува појава на карактеристични симптоми на труење со оловото проследени со конвулзии, делириум, треска, кома и смрт.

12.1.18 Селен

Селенот (Se; CAS 7782-49-2) е неметал и неопходен хемиски елемент за сите живи организми. Во природата се наоѓа во составот на многу неоргански и органски соединенија. Во органско-хемиската индустрија, соединенија на селенот се употребуваат во производството на вештачките ѓубрива, добиточната храна, полимерните материјали, боите, лаковите и др. Исто така, селенот се употребува како катализатор на одредени процеси во фармацевтската и електронската индустрија и во производството на стакло. Согорувањето на фосилните горива, гумите и комуналниот отпад, топењето на рудите, металите и пречистувањето на селенот се антропогени извори на инхалациона изложеност на луѓето во животната и работната средина. Концентрацијата на селенот во површинските води е различна во зависност од карактеристиките на животната средина и геолошките фактори.

Во почвата селенот се наоѓа во различни форми, како што се елементарен селен (Se⁰), селенид (Se²⁺), селенит (Se⁴⁺), селенат (Se⁶⁺) и во форма на различни органски соединенија на селенот. Соединенијата на селенот растворливи во водата, како што се селенатите и селенидите, може да се транспортираат со површинските или подземните води низ почвата и да се депонираат во одредени региони каде концентрацијата на селенот во почвата (*ūp.* во Кина, САД, Русија) може да достигне до 5000 mg/kg. Саморастечките или култивираните растенијата се главните депоа на селенот во природата, бидејќи можат да акумулираат големи количества селен. Растенијата го користат селенот како катализатор во процесот на фотосинтезата. Селенот апсорбиран од почвата во растенијата се трансформира во неговите органски соединенија (*ūp.* диметилселенид) и/или во аминокиселините, L-селеноцистеин и L-селенометионин.

Здравствен ризик

Селенот е есенцијален антиоксиданс во составот на некои ензими кои ја штитат клеточната мембрана, нејзините липиди и протеини, и нуклеинските киселини од дејството на слободните радикали. Се внесува со храната, најчесто од рибите (*ūp.* јагула, харинга, лосос, туна), ракчињата и другите морски видови,

¹⁵⁸ Eisinger, J. (2008). *Was Beethoven Lead-Poisoned?* The Beethoven Journal, Vol. 23 (1); Oiseth, S. J. (2015). *Beethoven's autopsy revisited: A pathologist sounds a final note.* Journal of Medical Biography, 25(3), 139–147. doi:10.1177/0967772015575883, достапно на 12.11.2020.

месото, млечните производи, јајцата, сојата, житарките, бразилскиот орев, јадливите габи и др.

Соединенијата на селенот, како што се селенити, селенати и органските соединенија на селенот (*ипр.* селенометионин, селеноцистеин) лесно се апсорбираат во организмот, додека елементарниот селен и селенидите слабо се апсорбираат, бидејќи се нерастворливи. Во организмот селенот се дистрибуира како комплекс врзан со плазма протеините и се акумулира во сите ткива, најмногу во црниот дроб и бубрезите. Селенот ја поминува плацентата и може да се најде во фетусот и мајчиното млеко. Се елиминира преку изметот и урината. Препорачаниот дневен внес за селенот преку храната е 0,05-0,1 mg/ден. Толерантниот дневен внес за селенот преку храната, за возрасен човек е 0,2-0,3 mg/ден.

Недостатокот на селен во организмот предизвикува намалување на антиоксидантната заштита на клетката, намалување на ефикасноста на имунолошкиот систем, оштетување на црниот дроб, исхемија¹⁵⁹ и слабост на срцето, деформации и оштетување на зглобовите, болки во мускулите, стерилитет и појава на различни форми на рак на белите дробови, ГИТ, кожата и простата.

Долготрајната, хронична изложеност на организмот со селен во дози поголеми од 0,3 mg/ден може да предизвика општа слабост, гастроинтестинални нарушувања, тремор на мускулите, раздразливост, оштетување на забите, опаѓање на косата и ноктите, нарушување на пигментацијата на кожата, оштетување на црниот дроб, нарушување на периферниот нервен систем и др. Изложеност на селенот со концентрации поголеми од 1,0 mg/ден предизвикува труење, кое е познато како селеноза. Се манифестира со гастроинтестинални нарушувања, слабо изразени невролошки проблеми, цироза на црниот дроб и белодробен едем со летален исход во потешките случаи. Притоа, одредено количество на селенот се елиминира од организмот преку белите дробови со издишаниот воздух кој има карактеристичен мирис на лук, т.н. „здив од лук“, што може да се искористи како еден од индикаторите во дијагностиката на труењето. Акутно труење со високи концентрации на натриум селенат (Na_2SeO_4 ; CAS 10102-23-5) или натриум селенит (Na_2SeO_3 ; CAS 26970-82-1, хидрат) предизвикува гастроинтестинално нарушување, белодробен едем и брз кардиоваскуларен колапс со летален исход.

Селенот и неговите соединенија не се канцерогени за луѓето. Меѓутоа одредени сознанија од испитувањата укажуваат на појавата на тумори на црниот дроб и белите дробови кај глодарите, перорално изложени на селен сулфид (SeS ; CAS 7446-34-6). Добиените сознанија од досегашните епидемиолошки студии не се доволни за проценка на поврзаноста меѓу ракот кај луѓето и изложеност на селен сулфидот. Селенот кој е присутен во додатоците на исхраната може да го намали ризикот за појавата на различните форми на рак кај луѓето.

12.1.19 Талиум

Талиумот (Tl; CAS 7440-28-0) има широка примена во хемиската, фармацевтската и електронската индустрија, во производството на боеното стакло, експлозивните средства и др. Во земјоделството, талиумот во форма на соли, како што се талиум сулфатот (Tl_2SO_4 ; CAS 7446-18-6) и талиум ацетатот

¹⁵⁹ Состојба во организмот предизвикана со нарушување или застој во циркулацијата на крвта, поради што ткивата (органите) не примаат доволно кислород од крвта.

($\text{TiC}_2\text{H}_3\text{O}_2$; CAS 563-68-8) се применува за уништување на глодарите и инсектите. Нивната употреба денес како родентициди и инсектициди е ограничена или забранета поради неселективната токсичност.

Здравствен ризик

Во минатото талиумот и неговите соединенија се сметале за идеални токсични хемикалии, бидејќи се карактеризирале со добра растворливост во водата, со отсуство на вкус, мирис и боја и висока токсичност. Меѓутоа, талиумот е постојан во организмот подолго време. Неговото присуство во уринатата може да се утврди и по два месеци од еднократната перорална изложеност на организмот и не може да се елиминира или уништи од остатоците со кремирање на трупот.

Талиумот се внесува во организмот перорално, дермално или со инхалација. Се акумулира во бубрезите, косата и срцевиот мускул. Талиумот ја поминува плацентата и може да се најде во фетусот и во мајчиното млеко. Се елиминира преку урината и изметот. Биолошкото полувреме на елиминација на талиумот од организмот е 1-30 дена.

Првите симптоми на труењето во зависност од дозата и времето на изложеност се појавуваат во тек на 24-48 часа проследени со гастроинтестинални нарушувања, гадење, повраќање, кржави столици, вознемиреност, главоболка, несоница, ментална конфузија, општа мускулна слабост, тремор, чувствителност на кожата и кома. Единствениот сигурен симптом на изложеност со талиумот е делумното или целосното опаѓање на косата (алопеција) што се забележува по 2 недели, доколку затруеното лице преживее. Исто така, се забележува и појава на полиневритис (воспаление или надразнување на нервите) проследено со силни болки и слабост на организмот, црвенило, акни и сува лушпеста кожа поради токсичното дејство на талиумот врз потните и лојните жлезди. Поради оштетување и дегенерација на оптичкиот нерв се појавуваат проблеми со видот и/или слепило.

Механизмот на токсичното дејство на талиумот во организмот е многу сличен со физиолошкото дејство на калиумот и поради тоа интерферира со сите системи во кои калиумовиот јон е неопходен за одржување на нервната спроводливост и активноста на некои ензими. Дозволените концентрации на талиумот во крвта и урината се $<1,0 \mu\text{g/L}$. Концентрациите повисоки од $100 \mu\text{g/L}$ крв и од $200 \mu\text{g/L}$ урина се животозагрозувачки. Леталната доза, LD_{50} , за талиумот, перорално за возрасен човек се проценува на 1-2 g. Во терапијата при труење со талиум се употребува антидот, боен пигмент т.н. Берлинско плаво (железо(III) хексацијаноферат(II), $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$; CAS 14038-43-8). Талиумот не е класифициран како канцерогена хемикалија.

12.1.20 Хром

Хромот (Cr; CAS 7440-47-3) и неговите соединенија во облик на хромна киселина (H_2CrO_4), хромати (CrO_4^{2-}) и дихромати ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) имаат широка примена во индустријата за хромирање на челикот и металите за контрола на корозијата, во производството на легурите, пластиката, катализаторите, керамиката и стаклото, пигментите и боите за текстилот, автомобилската и авиоиндустријата, препаратите за конзервирање на дрвото и штавење на кожата и др. Поради тоа индустриските комплекси за експлоатација и топење на хромната руда (хромит), согорувањето на фосилните горива и органско-хемиската индустрија се

најголемите извори на загадувањето на водите, почвата, воздухот и воопшто на целокупната животна средина со хромот и неговите соединенија.

Хромот е хемиски елемент широко распространет во земјината кора. Се среќава во оксидациските состојби од Cr(II) до Cr(VI). Почвата и карпите содржат мали количества хром. Во неговата растворлива форма или во хемиските реакции, хромот најчесто се наоѓа во тривалентна (Cr^{3+}) или во шествалентна (Cr^{6+}) оксидациска состојба. Хром(III) оксидот и хром(III) хидроксидот се единствените соединенија на тривалентниот хром кои се растворливи во водата. Концентрацијата на растворените Cr^{3+} јони е релативно ниска, бидејќи тие формираат стабилни комплекси. Тривалентниот хром е најзастапен во површинските води. Тој е минерал во трагови кој е неопходен во исхраната на луѓето. Соединенијата на тривалентниот хром кои се нерастворливи во водата и хромот како чист метал не претставуваат опасност по животот и здравјето на луѓето. Солите на хром(VI) подобро се растворливи од солите на хром(III). *На пример:* хром(VI) оксидот се карактеризира со добра растворливост во водата (1680 g/L). Поради тоа хром(VI) има релативно поголема подвижност во животната средина. Шествалентниот хром и неговите соединенија се токсични за луѓето и животните.

Здравствен ризик

Хромот и неговите соединенија се апсорбираат на сите можни начини на изложеност на организмот, најчесто орално, дермално или со инхалација. Се дистрибуира преку еритроцитите во сите органи во организмот, најмногу во црниот дроб, слезината и бубрезите. Инхалираните микрочестички кои содржат хром може да се задржат во белите дробови многу години. Апсорбирааниот хром се елиминира примарно преку урината. Биолошкото полувреме на елиминација на хромот од организмот е 35-40 часа.

Во минимални концентрации хромот во облик на Cr^{3+} јонот е есенцијален микроелемент кој е неопходен во метаболизмот на јаглехидратите, мастите и протеините, како и за нормалното функционирање на многу ензимски системи во организмот. Во комбинација со витаминот B₃ и некои аминокиселини, Cr^{3+} јонот гради органски комплекси кои го олеснуваат и/или зголемуваат преминот на глукозата од крвта во клетките. Cr^{3+} јонот ги намалува потребите на организмот за инсулин, нивото на холестерол во крвта и соодветно ризикот од инфаркт. Меѓутоа, механизмот на физиолошкото дејство е комплексен и сè уште непознат во целост, бидејќи не можат да се идентификуваат одговорните биомолекули кои го врзуваат Cr^{3+} јонот и нивниот начин на дејствување во организмот.

Хромот во облик на Cr^{3+} јонот го има во многу прехранбени производи, како што се пивскиот квасец, пченката, интегралното брашно, месото, рибите, зеленчукот, мешунките, оревите, растителното масло за јадење, некои зачини и др. Концентрацијата на хромот во храната зависи од геохемиските фактори, како што се составот, структурата и дистрибуцијата на хемиските елементи во карпите и минералите, и движењето на овие елементи во почвата и водните екосистеми. Недостатокот на Cr^{3+} јонот во организмот може да биде причина за развојот на дијабетесот и болестите на транспортните системи. Препорачаниот дневен внес за хромот во исхраната за мажи е 35 $\mu\text{g}/\text{ден}$ и 25 $\mu\text{g}/\text{ден}$ за жени. Леталната доза, LD₅₀, за хром(III) соединенијата, орално, за глувци е 185-615 mg/kg.

Хромираниот челик и легурите на хромот имаат широка примена во производството на материјалите и предметите кои доаѓаат во контакт со храната (*ипр.* за изработка на процесната опрема и уредите во прехранбената индустрија за производство на млекото, мајонезот, чоколадниот крем, пивото и соковите, за производство на садовите и приборот во домаќинството и угостителството и др.). Хромот од овие материјали и предмети може да мигрира во храната само како Cr^{3+} јон, особено во кисела средина ($\text{pH} < 5,0$). Конверзијата на Cr^{3+} во Cr^{6+} јонската форма во храната не е можна и поради тоа овој процес не претставува реален токсиколошки проблем.

Соединенијата на шествалентниот хром многу ретко се наоѓаат во природата. Тие се формираат најчесто како нуспроизводи во индустриските процеси. Присуството на Cr^{6+} јонот во воздухот, водата и почвата првенствено е резултат на индустриското загадување, особено од производството на ферохромот, прочистување на хромната руда и нејзината хемиска обработка.

Во организмот, хромот како Cr^{6+} јонската форма се внесува најчесто со инхалација или перорално, и многу ретко преку кожата. Хром(VI) соединенијата се стабилни под аеробни услови, меѓутоа тие лесно се редуцираат во хром(III) соединенија во гастроинтестиналниот тракт, до одредено ниво. Надминувањето на неговиот редуцирачки капацитет ќе предизвика значителна апсорпција на Cr^{6+} јонската форма преку гастроинтестиналната мукоза. Во организмот, Cr^{6+} јонската форма лесно продира низ клеточната мембрана во внатрешноста на клетката, каде се редуцира до Cr^{3+} во присуство на аскорбинската киселина, глутатионот и/или цистеинот. Притоа во реакцијата се формираат реактивни меѓупроизводи и слободни радикали кои ги оштетуваат клеточните структурни соединенија и ДНК.

Употребата на соединенијата на шествалентниот хром во животната и работната средина е ограничена поради неговото цитотоксично, нефротоксично, хепатотоксично, канцерогено, мутагено, ембриотоксично и тератогено дејство кај луѓето. Акутната изложеност на организмот се манифестира со астматички и алергиски реакции, крвавења од желудникот и цревата, дијареја, оштетување на еритроцитите, црниот дроб и бубрезите, мускулни грчеви и парализа. Леталната доза, LD_{50} , за хром(VI) соединенијата, орално, за глувци е 20-250 mg/kg. Леталната доза за хром(VI) оксидот за возрасен човек се проценува на 1-2 g. Исто така, шествалентниот хром во ниски концентрации е многу токсичен за растенијата и животните.

Хроничната изложеност на хромот во облик на ситни честички или чад во работната средина предизвикува мукозни ерозии, нагризување или уништување на слузокожата и белодробното ткиво со зголемен ризик и опасност од појава на различни заболувања на дишните патишта и рак на белите дробови. На кожата може да се појават егзема¹⁶⁰, контактен дерматитис и улцерации¹⁶¹ кои се локализирани околу коренот на ноктите и 'раскавиците со карактеристична перфорација на носната преграда. Според СЗО, максималната дозволена концентрација на хром (вкупно) во водата за пиење е 0,05 mg/L. Дозволеният дневен внес на хромот во организмот преку храната се проценува на 0,025-0,2 mg/ден.

¹⁶⁰ Заболување на кожата проследено со црвенило и со ситни гнојни меурчиња и најчесто со јадеж.

¹⁶¹ Хронични рани многу често проследени со гнојни меури.

12.1.21 Ураниум

Ураниумот (U; CAS 7440-61-1) е хемиски елемент од групата на актиноиди. Во природата ураниумот се среќава како смеса на три различни радиоактивни изотопи или радионуклиди, како што се ^{234}U , ^{235}U и ^{238}U застапени во минимално количество најчесто во карпите, почвата и површинските води. Се среќава во храната, водата за пиење, воздухот и живите организми поради изложеност на ураниумот и неговите изотопи во животната средина или како резултат на антропогените извори на контаминација од рудниците за ураниум, медицинските и научните установи, индустријата за производството на нуклеарните реактори, централи, оружје и опрема, при хаварии во нуклеарните централи или нуклеарни експлозии. Во тој случај формираната радиоактивна прашина во зависност од метеоролошките услови се разнесува на широк простор далеку од изворот на контаминацијата. Растенијата ги апсорбираат радиоактивните изотопи кои се таложат на нивните делови од воздухот или ги апсорбираат преку водата од почвата. Највисоките концентрации на радиоактивните изотопи се среќаваат во школките, рибите, месото, млекото и млечните производи, житарките, јадливите габи, оревите и др.

Ураниумот има пет оксидациски состојби од кои само U^{4+} и U^{6+} се стабилни и имаат практично значење. U^{6+} оксидациската состојба формира уранил јон (UO^{2+}) од кој понатаму се формираат соединенијата на ураниумот растворливи во водата. Уранил јонот е најзастапениот облик во животната средина. Во производството на нуклеарните реактори и нуклеарното оружје се употребува изотопот ^{235}U . За таа цел рудата на природниот ураниум кој содржи околу 0,7% од овој изотоп, хемиски се обработува за да се добие нуклеарно гориво со концентрација на ^{235}U меѓу 2-4%. Нуспроизводот на овој процес се нарекува осиромашен ураниум (*Depleted Uranium, DU*) кој се карактеризира со пониска концентрација на ^{235}U (<0,3%) и радиоактивност, односно радиотоксичност, која е околу 40% пониска од онаа на природниот ураниум, но со иста хемиска токсичност на соединенијата на ураниумот.

Здравствен ризик

Штетното дејство на ураниумот и осиромашениот ураниум врз животот и здравјето на луѓето изложени перорално или дермално, првенствено е резултат на хемиската токсичност. Радиоактивниот изотоп ^{238}U е најчестиот изотоп на ураниумот и главната компонента на осиромашениот ураниум. Овој изотоп емитува силно јонизирачко α -зрачење кое настанува со т.н. α -распаѓање на радиоактивното атомско јадро при премин во стабилен облик. Ураниумот и неговите соли имаат мутагено и канцерогено дејство.

Во организмот ураниумот и неговите соединенија во облик на аеросоли се внесуваат најчесто со вдишување преку белите дробови, а од таму во зависност од димензијата и растворливоста на вдишаните честички може да навлезе во системската циркулација. Растворливите честички во организмот се депонираат најмногу во коските, мускулите, масното ткиво, црниот дроб и бубрезите. Најголемото количество на апсорбираниот ураниум од крвта се елиминира преку бубрезите во текот на првите 24 часа. Оттаму, оштетувањето на бубрезите е карактеристична состојба за акутната изложеност на ураниумот. Проценките за прифатливите нормални вредности на ураниумот во урината кај популацијата во САД се движат во интервалот од 0,005 до 0,010 $\mu\text{g/L}$ или просечно околу 15 ng ураниум кој се елиминира дневно преку урината. Исто така, ураниумот

предизвикува оштетување на коскената срцевина и репродуктивниот систем. Вдишаните нерастворливи честички во белите дробови предизвикуваат оштетување на структурата на клетките и некроза на бронхијалниот епител. Долготрајната изложеност на ураниумот, особено на осиромашениот ураниум предизвикува појава на малигни тумори истовремено на различни места во организмот, како што се карцином на бронхиите, леукоза¹⁶², остеосарком¹⁶³ и тумори на црниот дроб како резултат на радиоактивното (јонизирачко) зрачење и дејството на радиоактивните честички.

12.2 Ањони

Токсичните неоргански ањони, во облик на соли растворливи во водата имаат широка примена во земјоделството (*ᵁр.* нитрати, хлорати, флуориди), индустријата (*ᵁр.* цијаниди, нитрити, оксалати, сулфити) и домаќинството (*ᵁр.* хипохлорити, персулфати). Поради тоа нивното присуство во животната средина, храната и водата претставува сериозна опасност врз животот и здравјето на луѓето.

12.2.1 Бор и борати

Борот и неговите соединенија, како што се борната киселина $B(OH)_3$ и нејзините соли (борати) прикажани во табелата 4, имаат широка примена во секојдневниот живот, и тоа:

- стабилизатори во производите за чистење и перење;
- абразиви и лепила за хартија и картони;
- биоциди во градежните материјали кои се применуваат за изолација, како што се целулоза и стаклена волна и производство на огноотпорни материјали или хемикалии за успорување на горењето;
- зголемување на вискозноста на течностите коишто се применуваат во автомобилската индустрија (*ᵁр.* различни видови антифриз, лубриканти, масла и хидраулични течности);
- рН регулатори, конзерванси за бои и подлоги, производство на стаклени и керамички садови; и
- микронутриенти во производството на природни и вештачки ѓубрива.

Борната киселина се употребува како антисептик за надворешна примена. Динатриум тетраборат декахидрат или боракс ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$) се употребува во производството на детергенти и козметички производи, за конзервација на дрвото и како фунгицид. Борната киселина (E284) и динатриум тетраборат, анхидрид (E285) се употребуваат како адитиви конзерванси во храната.

Здравствен ризик

Борната киселина и нејзините соли се карактеризираат со релативно ниска акутна и репродуктивна токсичност. Леталната доза, LD_{50} , за боракс, орално, за стаорец е 2660 mg/kg. Леталната доза за боракс, орално, за возрасен

¹⁶² Болест на коскената срцевина која се манифестира со зголемување на бројот на несозреаните леукоцити или белите крвни клетки во крвта. Овие леукоцити се карактеризираат со намалена способност за одбрана на организмот од различни болести.

¹⁶³ Малигно заболување на коските.

човек се проценува на 10-25 g, и 5-10 g за деца. Продолжената изложеност во период од неколку години може да предизвика појава на рак на црниот дроб.

Табела 4. Соединенија на бор

Соединенија*	CAS регистерски број
Борна киселина	10043-35-3 11113-50-1
Дибор триоксид	1303-86-2
Динатриум тетраборат, анхидрид	1330-43-4
Тетрабор динатриум хептаоксид, хидрат	12267-73-1
Ортоборна киселина, натриумова сол	13840-56-7
Динатриум тетраборат декахидрат	1303-96-4
Динатриум тетраборат пентахидрат	12179-04-3
Динатриум октаборат, анхидрид	12008-41-2
Динатриум октаборат тетрахидрат	12280-03-4

*најчесто застапени во производите за широка потрошувачка

Причините за загриженост поради секојдневната изложеност на соединенијата на бор се резултат на бројните известувања добиени последните години (2015-2019) од системот за брзо предупредување за опасни непрехранбени производи на Европската Комисија (Rapid Alert System for Non-Food Products, RAPEX¹⁶⁴) во врска со здравствените опасности од детските играчки со висока миграција на бор, што ги надминуваат граничните вредности од Директивата 2009/48/ЕС за безбедност на играчките. Во тек е процесот на повторна проценка на потенцијалните здравствени ризици кај потрошувачите изложени на производите кои ги содржат овие соединенија на борот за да се добијат нови сознанија за производите и/или нивната употреба, кои вообичаено недостасуваат во досиејата за регистрација. На тој начин ќе се утврди потребата за воведување на дополнителни регулаторни мерки.

12.2.2 Бром и бромиди/бромати

Бромот (Br) и неговите соли (*ипр.* амониум-, калиум- и натриум бромид) во минатото имале широка примена во медицината како антиепилептици¹⁶⁵ и седативи¹⁶⁶. Нивната употреба денес е ограничена, но и покрај тоа може да се најдат во многу производи поради нивната широка примена во производството на пластиката-полимерите, лековите, седативите (*ипр.* натриум бромид, NaBr), анестетиците, антисептиците и атстрингенсите (*ипр.* пасти за заби и течности за дезинфекција на устата) и хемикалиите за успорување на горењето, како што се полибром дифенилетрите (PBDE) кои се додаваат во производство на ќилимите,

¹⁶⁴ Систем за брза размена на информации (Rapid Exchange of Information System, RAPEX) е систем за брзо предупредување во ЕУ за небезбедни производи за широка потрошувачка и заштита на потрошувачите. RAPEX не опфаќа храна, фармацевтски производи и лекови.

¹⁶⁵ Лекови кои се употребуваат за спречување на епилептични напади.

¹⁶⁶ Лекови со депресивно дејство врз ЦНС. Предизвикуваат намалена надразливост и сонливост.

душеците, ткаенините за тапетирање на мебелот и др. Се применуваат и во составот на производите за чистење и дезинфекција на базените и јавните бањи.

Калиум бромат ($KBrO_3$) се употребува како адитив во брашното и во тестото за печива. Неговата употреба е забранета во Велика Британија, Канада, Бразил и др. Натриум бромат ($NaBrO_3$) се додава во составот на боите за коса и ткаенините. Метил бромид (CH_3Br) и етилен дибромид (CH_2Br)₂ се применуваат како пестициди за фумигација. Бромидите во форма на бромано растително масло (*Brominated vegetable oil*, BVO) се употребуваат во производството на безалкохолните овошни сокови како емулгатори за одржување на вкусот и аромата. На тој начин природните ароматични супстанции остануваат суспендирани во сокот. Растителното масло се бромира за да се добие густина идентична со онаа на водата. Поради тоа маслото ќе биде целосно суспендирано за да се спречи појавата на **синереса**, односно издвојување на различните слоеви во сокот.

Здравствен ризик

Бромот е халоген елемент кој се врзува на истите рецептори на кои се врзува јодот во тироидната жлезда. Броматите го инхибираат внесот на јодот (I) и со тоа влијаат на намалување на синтезата на тироидните хормони. Истовремено, бромидите предизвикуваат нарушување на функцијата на ендокриниот систем во организмот. Продолжена изложеност на бромидите се манифестира со депресија на ЦНС, ментална конфузија, халуцинации, тремор, фотофобија, абдоминални болки, насилничко однесување, атаксија¹⁶⁷ и др. Во студии со експериментални животни утврдено е дека бромот се депонира во органите и предизвикува оштетување на црниот дроб, срцето и репродуктивниот систем. Дозволената концентрација на бромидите во плазмата се проценува на <5,0 mg/L. Концентрации >1000 mg/L се регистрирани при акутна изложеност. Тераписките концентрации кај возрасните лица со епилепсија се 750-1000 mg/L.

Озонирањето на водата за пиење која содржи бромиди предизвикува формирање на броматни јони кои се докажани оксидирачки и канцерогени супстанции. Поради тоа, компанијата „Coca Cola“ во 2004 година од маркетите во Велика Британија целосно ја повлече амбалажираната вода за пиење „Dasani“.

12.2.3 Натриум нитрат и натриум нитрит

Натриум нитратот ($NaNO_3$) и натриум нитритот ($NaNO_2$) се применуваат како конзерванси во храната, а во хемиската индустријата за производство на вештачките ѓубрива и експлозивни. Продолжена изложеност на организмот на нитрати/нитрити е проследена со некарактеристични симптоми, како што се гадење, повраќање, абдоминални болки, дијареја, метхемоглобинемија¹⁶⁸, општа слабост, конфузија, кома и др.

12.2.4 Оксална киселина

Оксалната киселина ($H_2C_2O_4$; CAS 144-62-7, анхидрид) и нејзините соли оксалати ($C_2O_4^{2-}$) се применуваат во производството на многу средства за

¹⁶⁷ Нарушување на координацијата на мускулите кои се одговорни за движењето на организмот, подигањето на предметите, говорот, движењето на очите и способноста за голтање.

¹⁶⁸ Хематолошко нарушување кое се јавува поради присуството на хемоглобинот во оксидирана состојба во крвта во која не може да го врзе и транспортира кислородот во организмот.

чистење и белење во домаќинствата и индустријата, како и во производството на експлозивите.

Оксалатите кои со храната се внесуваат во организмот може да предизвикаат несакани ефекти со различен интензитет, како што се локално оштетување на ткивата, грчеви, шок, бубрежна инсуфициенција и намалување на концентрацијата на калциумот во плазмата. Исто така, кристалите од калциум оксалатот се карактеристични метаболити во урината при изложеност со етилен гликолот. Во некои случаи поради генетските нарушувања и недостаток на ензимите во организмот може да се појави хипероксалурија¹⁶⁹ со оштетување на бубрезите. Дозволените концентрации на оксалатите во плазмата кај здравите лица се 2,4 mg/L. Кај труењата со летален исход забележани се повисоки концентрации на оксалатите од 18-100 mg/L.

12.2.5 Сулфиди

Сулфидите (органиски, C-S-C и неорганиски, S²⁻) имаат широка примена во индустријата. Во организмот најчесто се внесуваат со инхалација на гасот водород сулфид (H₂S). Гасот има мирис на расипано јајце со низок праг на чувствителност со сетилото за мирис (<0,03 ppm). Се создава во животната средина, а најмногу е застапен околу вулканските области и термалните бањи. Во организмот, сулфидите се метаболизираат во тиосулфати (S₂O₃²⁻). Со нивното определување во крвта или урината може да се добијат информации за акутната или хроничната изложеност на сулфидите. Дозволените концентрации на сулфидите во биолошките течности се проценуваат на <10 µg/L. Кај работниците кои се професионално изложени, концентрацијата на сулфидите во крвта е 30-130 µg/L. Високи концентрации на сулфидите во крвта (0,9-3.8 mg/L) се утврдени при индустриски хаварии и акутна изложеност со летален исход.

12.2.6 Хлорати

Хлоратите (ClO₃⁻) се силно оксидирачки супстанции. Натриум хлоратот (NaClO₃) е многу ефикасен, релативно евтин и неселективен хербицид. Калиум хлоратот (KClO₃) се применува во производството на кибрити и експлозиви. Хлоратите и перхлоратите (ClO₄⁻) го инхибираат внесот на јодот (I) во тироидната жлезда и со тоа ја намалуваат синтезата на тироидните хормони во организмот. Труењето со хлоратите се манифестира со неспецифични симптоми, како што се абдоминални болки, гадење, повраќање, метаболичка ацидоза, хемолиза, метхемоглобинемиија, цијаноза¹⁷⁰, кома и смрт во случај на перорален внес на повеќе од 15 g хлорати во организмот.

12.2.7 Флуориди

Флуорот (F₂) е халоген елемент и многу токсичен гас под стандардни услови. Тој е најелектронегативниот и најреактивниот елемент од сите познати елементи и поради тоа се јавува во природата само во јонска форма, како флуорид(и), по реакцијата со некои метали или со водородот.

Флуоридите (F⁻) се широко застапени во карпите, почвата, површинските и подземните води, како и во храната од растително и животинско потекло. Тие

¹⁶⁹ Зголемено елиминирање на оксалатите преку урината.

¹⁷⁰ Состојба која се карактеризира со темносива боја на кожата поради зголемена концентрација на редуцираниот хемоглобин (деоксихемоглобин) во капиларната крв. Бојата на оксихемоглобинот е светло црвена.

се ефикасни ензимски инхибитори кои се применуваат за конзервирање на биолошките примероци. Во земјоделството флуоридите се употребуваат како хербициди (*ip.* трифлуралин¹⁷¹; CAS 1582-09-8), инсектициди и родентициди (*ip.* натриум флуороацетат). Во медицински цели флуоридите се препишуваат во терапијата на остеопороза и другите заболувања на коските. Во превентивни цели, флуоридите се додаваат во водата за пиење во концентрација од 1,5 mg/L, за да се спречи расипувањето на забите.

Натриум флуоридот (NaF) и калиум флуоридот (KF) може да се употребуваат во храната за посебни прехранбени потреби и како додатоци на исхраната, во согласност со директивите на Европската Комисија 2002/46/EC и 2001/15/EC.

Здравствен ризик

Водата за пиење во многу земји во светот најчесто се флуорира со употреба на хексафлуоросилициумова киселина (H₂SiF₆) или со нејзината натриумова сол (Na-хексафлуоросиликат). Меѓутоа, според толкувањето и препораките на Националната Академија на науки на САД, флуоридите не се суштински, неопходни супстанции. Тоа значи дека здравствената состојба или заболувањата кај луѓето, вклучувајќи го и расипувањето на забите не може да биде резултат од недостаток на флуоридите. Поради тоа, флуоридите не му се потребни на организмот за нормалното функционирање или за одржувањето на физиолошките процеси за разлика од некои други супстанции, како што се калциумот, магнезиумот, железото или хлоридите. Дејството на флуоридите во превенцијата на кариесот не е резултат на системскиот ефект, туку се темели врз директниот контакт со надворешниот слој на забите. Оттаму, флуоридите не треба да се внесуваат перорално во организмот за да се спречи расипувањето на забите. Во многу држави во светот флуорирањето на водата е предмет на политички расправи и несогласување. Во Европа, водата за пиење не се флуорира во Австрија, Белгија, Данска, Финска, Франција, Германија, Италија, Луксембург, Холандија, Норвешка, Шкотска, Шведска и Швајцарија.

Повисоки концентрации на флуоридите во водата за пиење од максимално дозволените (1,5 mg/L) може да предизвикаат флуороза (дамкавост и кртост на забите) и други многу посериозни здравствени проблеми. Акутната или хроничната изложеност на флуоридите во животната или работната средина се манифестира со гастроинтестинални нарушувања, гадење, повраќање, дијареја, абдоминални болки, обилно лачење плунка, мускулна слабост со контракции, тремор, парестезија, невролошки нарушувања и др. Дозволените концентрации на флуоридите во крвта се 20-60 µg/L, во серумот се 6-42 µg/L, и 0,2-3,2 mg/L во урината. Леталната доза, LD₅₀, за натриум флуорид, орално, за возрасен човек се проценува на 5-10 g (40-80 mg/kg) и 16 mg/kg за децата.

12.3 Други хемикалии контаминенти

Современиот и интензивен развој на нашата цивилизација е проследен со постојано загадување на животна средина, храната, водата и воздухот со многу хемикалии, потенцијално токсични за луѓето и целокупниот жив свет на Земјата. Поради тоа во светот забрзано се развива глобален систем за контролирање и управување со токсичните хемикалии и отпадот, преку донесување и примена на

¹⁷¹ Забранет за употреба во земјите членки на ЕУ од 2008 година, поради високата токсичност за водните организми.

меѓународни конвенции, регулативи и протоколи со кои се уредуваат сите аспекти карактеристични за овие хемикалии.

Со цел заштита на здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина во мај 2001 година, во Стокхолм, Шведска, под покровителство на ОН и програмата за заштита на животната средина (*United Nations Environment Programme, UNEP*), 92 земји потписнички ја усвоија т.н. Стокхолмска конвенција со чија примена од мај 2004 година трајно се забранува или ограничува производството, употребата, емисијата, увозот и извозот на токсичните хемикалии кои припаѓаат на групата на неразградливи или долготрајни органски контаминенти (*Persistent Organic Pollutants, POP*)¹⁷². Во почетокот, Конвенцијата опфати само 12 хемикалии (хемиски супстанции и хемиски смеси) од органско потекло, распределени во три групи (анекси) и тоа:

- **анекс А:** хемикалии кои целосно се исфрлаат или елиминираат од употребата (алдрин, диалдрин, ендрин, мирекс, полихлорирани бифенили, токсафен, хексахлорбензен, хептахлор, хлордан);
- **анекс В:** хемикалии со ограничена употреба (дихлор-дифенил-трихлоретан, DDT);
- **анекс С:** хемикалии кои ненамерно се формираат (дихлорбензофуран, полихлорирани дихензо-*p*-диоксини, полихлорирани бифенили, хексахлорбензен).

Сите органски контаминенти класифицирани во анексите А, В и С се неразградливи, високотоксични халогенирани супстанции, најчесто хлорирани или бромирани и само еден мал дел од многу пошироката група на долготрајните токсични хемикалии. Се карактеризираат со изразена хемиска, биолошка и фотолитичка стабилност, липофилност, способност за биоакмулација и биомагнификација долж синџирот на исхраната, долготрајност во животната средина и токсичност. Предизвикуваат оштетување на црниот дроб и бубрезите, рак на дојка и други форми на рак во организмот, нарушување на ендокриниот, имунолошкиот, репродуктивниот и нервниот систем.

12.3.1 Диоксини

Диоксините се голема група хемикалии, вкупно 210, со слични физичко-хемиски својства и биолошки карактеристики со висока стабилност и долготрајност во подолг временски период во животната средина. Од оваа група хемикалии само 17 претставници се карактеризираат со силно изразена токсичност. Во животната средина диоксините се создаваат во минимални концентрации, секогаш како нуспроизводи во процесите на согорувањето на дрвата, на индустрискиот, комуналниот, медицинскиот и отпадот од домаќинствата, како и при согорувањето на горивата збогатени со олово или на производите кои содржат хлорирани феноли.

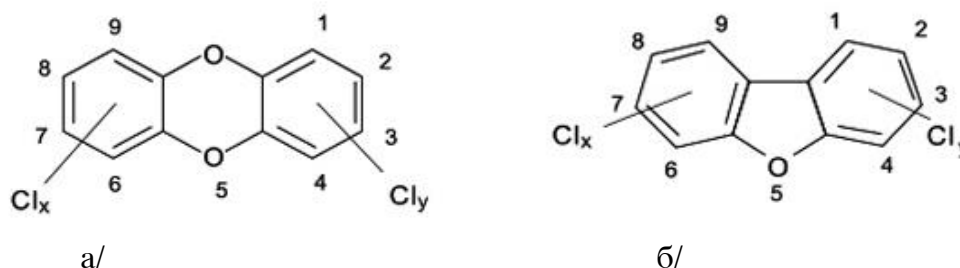
Исто така, хемиската индустрија во минатото имала голем придонес во контаминирањето на животната средина со овие хемикалии, секако пред да се утврди штетноста и ризикот од нивната употреба. Диоксините многу често се формираат како меѓупродукти во хемиските процеси на производството на хлорирани феноли или хербицидите, деривати на хлорфеноксиоцетната киселина. Тие тешко се разградуваат во животната средина и поради тоа се

¹⁷² Неразградливи или тешко разградливи органски хемикалии, популарно познати како „12-те жигосани“, Директива 2004/850/ЕС.

класифицираат во групата на долготрајни органски контаминенти. Лесно испаруваат и се транспортираат преку глобалните воздушни струи на големи растојанија од изворите на емисии. Од воздухот се депонираат во почвата, водата, растенијата (житарките, овошјето, зеленчукот) и животните. На тој начин преку храната од растително и животинско потекло, диоксините лесно навлегуваат во човековиот организам. Предизвикуваат фотосензитивност, обезбојување на кожата, пликови, хлоракни, супресија на имунолошкиот систем, Хочкин лимфом¹⁷³ (*Hodgkin's Lymphoma*, HL) и саркоми на меките ткива¹⁷⁴, репродуктивна и ендокрина токсичност, оштетувања на фетусот и дефекти кај новороденчињата со несакани ефекти врз растот и развојот на децата. Во организмот овие хемикалии го намалуваат нивото на тироидните хормони, тироксин (Т₄) и тријодтиронин (Т₃), поради инхибиција на активноста на соодветните ензими неопходни во процесот на нивната синтеза. Диоксините припаѓаат во групата на долготрајни, биоаккумулативни и токсични хемикалии.

12.3.1.1 Диоксин

2,3,7,8-тетрахлордобензо-*p*-диоксин (2,3,7,8-TCDD, TCDD; CAS 1746-01-6) е токсична хемикалија, контаминент, која ненамерно се формира во процесот на производството, и не е хемиски производ. Вообичаено се нарекува диоксин и според него се именува целата група на структурно и хемиски слични и изомерни супстанции (210), како што се полихлорираните дибензо-*p*-диоксини (PCDD), полихлорираните дибензофурани (PCDF) и полихлорираните бифенили (PCB). PCDD и PCDF се две големи подгрупи на хемикалии со карактеристична структура (слика 41а и 41б) во чиј состав се наоѓаат два бензенски прстена меѓусебно поврзани со кислородни атоми.



Слика 41. Хемиска структура на: а/ PCDD; б/ PCDF, (x+y=8)

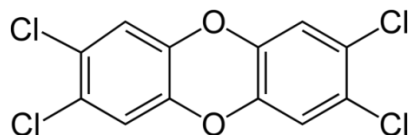
Називите на овие хемикалии (конгенери¹⁷⁵) се изведуваат од бројот (1-8) и положбата на хлорните атоми (1-4 и 6-9) кои се врзани за јаглеродните атоми во структурата. Се разликуваат вкупно 75 конгенери на PCDD и 135 конгенери на

¹⁷³ Малигно заболување на лимфоцитното ткиво кое доведува до отекување на лимфните јазли и слабеење на имунолошкиот систем во организмот.

¹⁷⁴ Група малигни тумори кои се развиваат во меките ткива, како што се мускулите, тетивите, крвните и лимфните садови, нервното и сврзното ткиво на коските и зглобовите и др. Саркомите најчесто се застапени во ткивата на екстремитетите, стомакот, главата и вратот.

¹⁷⁵ Конгенер е секој член на фамилијата на сродни хемиски супстанции кои имаат исто хемиско потекло, заедничка хемиска структура или функција. Конгенерите со ист број хлорни атоми се нарекуваат хомолози. Хомологните групи многу често се означуваат со кратки називи, како што се тетрахлор диоксини, октахлор диоксини, тетрахлор фурани, октахлор фурани и др.

PCDF. Конгенерите кои се хлорирани во положба 2,3,7,8 се долготрајни во животната средина и се токсични. 2,3,7,8-TCDD (слика 42) се карактеризира со докажано канцерогено дејство.



Слика 42. Хемиска структура на 2,3,7,8-TCDD

2,3,7,8-TCDD и останатите диоксини имаат липофилни карактеристики и се наоѓаат во масното ткиво на животните и рибите, млекото и млечните производи богати со млечни масти, јајцата и нивните производи, и во растителните масла. Во масното ткиво на живите организми овие хемикалии може да се биоакмулираат и биомагнифицираат на секое хиерархиско ниво во биолошкиот синџир на исхраната (планктони > риби > птици грабливки > цицачи > човек) во концентрации многу пати повисоки од дозволените¹⁷⁶.

Токсичноста на целата група диоксини или само за една хемикалија се изразува во однос на 2,3,7,8-TCDD преку факторот на еквивалентна токсичност (*Toxicity Equivalency Factor*, TEF). TEF е фактор кој се применува во проценката на ризикот при определување на релативната токсичност меѓу специфичните хемикалии или нивните смеси, најчесто диоксини, фураните или бифенилите. Вредноста на TEF за 2,3,7,8-TCDD е еднаква на единица ($TEF_{TCDD} = 1$), додека релативната токсичност на сите останати хемикалии од оваа група е помала, како што е прикажано во табелата 5.

Вкупната токсичност на смесата се изразува како збир на еквивалентите на токсичност (*Toxic Equivalence*, TEQ)¹⁷⁷ за некои конгенери во однос на 2,3,7,8-TCDD. Се проценува дека секојдневното оптоварување на човековиот организам со диоксините е во границите од 4-80 $\mu\text{g TEQ/g}$ масти. Резултатите од истражувањата спроведени во последните дваесетина години покажуваат дека дневниот внес на диоксините не треба да биде поголем од 1,0 $\mu\text{g TEQ}_{TCDD}/\text{kg}$ телесна маса. TEF вредностите за некои конгенери се разликуваат во зависност од видот на организмите.

Здравствен ризик

2,3,7,8-TCDD кај експерименталните животни предизвикува многу несакани ефекти, како што се слабење, промени во црниот дроб, оштетување и атрофија¹⁷⁸ на тимусот со што се намалува нивото на имуноглобулините и ефикасноста на имунолошкиот систем во организмот. Исто така, 2,3,7,8-TCDD

¹⁷⁶ Процесите на биоакмулација и биомагнификација предизвикуваат хронично труење кое се манифестира со нарушување на ендокриниот систем, проблеми во развојот на организмот, појава на репродуктивни, канцерогени, имунотоксични и невротоксични ефекти.

¹⁷⁷ Производ од концентрацијата на еден конгенер со неговата TEF-вредност претставува еквивалент на токсичност (TEQ) на тој конгенер во однос на 2,3,7,8-TCDD. Збирот на сите такви производи претставува еквивалент на токсичност на смесата во однос на 2,3,7,8-TCDD.

¹⁷⁸ Во превод од латински јазик, *atrophia*, значи без храна. Во стручен контекст се употребува со значење за сушење, губење или закржлавеност на ткивата и органите.

влијае врз ендокриниот и репродуктивниот систем и делува како туморски промотор со зголемување на зачестеноста на појавата на неколку форми на рак, како што се рак на дојка, простата и леукемија. Кај работниците од индустријата кои се изложени на диоксин многу честа е појавата на саркоми на меките ткива, лимфоми и рак на желудникот. 2,3,7,8-TCDD предизвикува оштетување на кардиоваскуларниот и нервниот систем, а на лицето и кожата се појавуваат карактеристични хлоракни. Биолошкото полувреме на елиминацијата од организмот е 7-8 години. Леталната доза, LD₅₀, за 2,3,7,8-TCDD, орално, за гвинејско прасе е 0,5-1,0 µg/kg.

Табела 5. Фактор на еквивалентна токсичност (TEF) за диоксини и фурани

Хемикалии (PCDD и PCDF)	Фактор на еквивалентна токсичност (TEF)
2,3,7,8-Тетрахлородибензо-<i>p</i>-диоксин	1.0
1,2,3,7,8-Пентахлородибензо- <i>p</i> -диоксин	0,5
1,2,3,4,7,8-Хексахлородибензо- <i>p</i> -диоксин	0,1
1,2,3,6,7,8-Хексахлородибензо- <i>p</i> -диоксин	0,1
1,2,3,7,8,9-Хексахлородибензо- <i>p</i> -диоксин	0,1
1,2,3,4,6,7,8-Хептахлородибензо- <i>p</i> -диоксин	0,01
1,2,3,4,6,7,8,9-Октахлородибензо- <i>p</i> -диоксин	0,001
2,3,7,8-Тетрахлородибензофуран	0,1
2,3,4,7,8-Пентахлородибензофуран	0,5
1,2,3,7,8-Пентахлородибензофуран	0,05
1,2,3,4,7,8-Хексахлородибензофуран	0,1
1,2,3,6,7,8-Хексахлородибензофуран	0,1
1,2,3,7,8,9-Хексахлородибензофуран	0,1
2,3,4,6,7,8-Хексахлородибензофуран	0,1
1,2,3,4,6,7,8-Хептахлородибензофуран	0,01
1,2,3,4,7,8,9-Хептахлородибензофуран	0,01
1,2,3,4,6,7,8,9-Октахлородибензофуран	0,001

Познавањето на ризикот при изложеност на 2,3,7,8-TCDD и на другите диоксини во животната средина, несомнено ја наметнува потребата за постепено исфрлање или замена на хемикалиите кои доведуваат до нивното создавање.

На пример:

- i. Концентрацијата на диоксините кои се ослободуваат во животната средина со согорување на оловниот бензин е намалена со неговата замена со безоловен бензин;
- ii. Во производството на хартија при белење на дрвената пулпа со хлор се формираат диоксините, вклучувајќи го и 2,3,7,8-TCDD. Поради тоа хлорот повеќе не се употребува како средство за белење и се заменува со хлордиоксид (ClO₂).

Карактеристични примери за (не)намерна изложеност на диоксин во минатото:

- i. Во текот на вьетнамската војна во 60-тите години на минатиот век секојдневно биле третираны големи зелени површини со бујна вегетација со различни хербициди со цел да се уништат. Меѓу сите нив особено е актуелен т.н. **портокалов агенс**, („*Agent Orange*“). Според статистичките проценки изведени во САД, во текот на воените дејства низ вьетнамските џунгли се распрскани околу 50000 тони портокалов агенс, контаминиран со повеќе од 2 ppm 2,3,7,8-TCDD, што е приближно околу 100-150 kg диоксин сè вкупно, а за чие дејствување не постоеле научни сознанија. Појавата на новороденчиња со генетски деформации, особено во областите кои биле интензивно третираны, била првата индикација за нивното постоење и штетното дејство врз животот и здравјето на луѓето.
- ii. Хаваријата во комплексот на хемиската индустрија во 1976 година во Сесесо, град во близина на Милано, Италија предизвикала ослободување на големи количества хемикалии и диоксин во воздухот, според проценките околу 1 kg, поради што повеќе од 17000 жители биле изложени на високи концентрации на 2,3,7,8-TCDD. Во најзагадените области на градот е утврдено присуство на диоксин во концентрации од 0,1-5.0 mg/m². Испитувањата направени во тек на 10 години по изложеност на диоксин покажале зголемување на бројот на заболени од рак на црниот дроб, жолчното кесе и дебелото црево кај локалното население. Не се регистрирани смртни случаи од директното дејство на 2,3,7,8-TCDD, меѓутоа забележано е масовно изумирање на различните видови животни, особено цицачите во околината на градот. Ова покажува дека некои животни се почувствителни на дејството на диоксините од луѓето.
- iii. Во изминативе педесетина години регистрирани се повеќе од 20 индустриски хаварии со диоксини во светот со различен интензитет. Масовна изложеност на диоксин е забележана во 1968 година во Јапонија („*Yusho*“ синдром) и во 1979 година во Тајван („*Yu Cheng*“ синдром). Во двата изолирани инциденти евидентирани се повеќе од 3500 случаи со карактеристични симптоми на труење од оризово масло за јадење, помешано со техничка смеса во чиј состав се детектирани диоксини (PCDF) и полихлорирани бифенили (PCB) како контаминенти.
- iv. Изложеност на диоксин беше во фокусот на стручната и научната јавност најмногу поради информациите за обидот за атентат врз украинскиот опозициски лидер, Виктор Јушченко во 2004 година со оваа хемикалија преку храната. Испитувањата покажале присуство на диоксин во концентрација од 108000 pg/g масти, што е 50000 пати повеќе од нормално очекуваните концентрации кај луѓето¹⁷⁹. Промените на кожата, појава на хлоракни и акутен панкреатит¹⁸⁰ се добро познати ефекти при изложеност на диоксин.
- v. Во периодот 2007/08 година, Европска Комисија го забрани увозот на млекото и млечните производи на пазарите ширум ЕУ од регионот Кампанија во јужна Италија. Забраната е резултат на присуството на диоксините и РСВ, слични на диоксините над максималните концентрации (5,5 pg/g масти) дозволени во биволското млеко и моцарела сирењето, според директивата 2011/1259/ЕС. Контаминацијата на производите од околу 130 млечни фарми е резултат на повеќемесечната криза околу собирањето и отстранувањето на отпадот и неговото неконтролирано согорување во близина на пасиштата околу градот Неапол и околниот регион Кампанија. Кризата во летото 2007 година е кулминација на повеќегодишниот процес на импровизации и несоодветна

¹⁷⁹ DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60912-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60912-0), достапно на 18.10.2018 година.

¹⁸⁰ Акутно воспаление на панкреасот.

имплементација на европското законодавство за отпад во Италија. Во процесот на санацијата до декември 2007 година од регионот биле собрани околу 100000 тони органски отпад, вклучително и токсичен индустриски отпад.

12.3.2 Полихлорирани бифенили и полибромирани бифенили

Полихлорирани бифенили (PCB) и полибромирани бифенили (PBV) се две големи групи синтетички хемикалии добро растворливи во маслите и маслата, а слабо во водата. Поради тоа, тие може да се биоакмулираат и биомагнифицираат во синџирот на исхраната. Се карактеризираат со висока стабилност и постојаност на надворешните влијанија во животната средина, како и во организмот на луѓето и животните. Се вбројуваат во групата на долготрајни, биоакмулативни и токсични хемикалии.

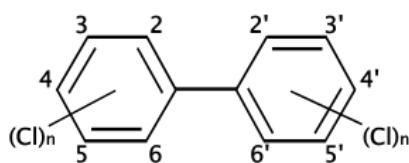
12.3.2.1 Полихлорирани бифенили

Полихлорирани бифенили се синтетички ароматични органски соединенија со хемиска формула $C_{12}H_{10-n}Cl_n$, каде n е бројот на хлорните атоми. Атомите на хлорот во молекулата може да се наоѓаат во *орџо* (2,2', 6,6'), *меџа* (3,3',5,5') и *џара* положба (4,4'). Според бројот и положбата на хлорните атоми постојат вкупно 209 изомери и хомолози на PCB (конгенери). Поради тоа се означуваат со броеви од 1 до 209 според препораките на Меѓународната унија за чиста и применета хемија (IUPAC).

Во составот на молекулата на PCB се наоѓаат два меѓусебно поврзани бензенски прстена (слика 43), кои може да ротираат околу врската која ги спојува, градејќи притоа две конфигурации и тоа:

- *џланарна* кога двата бензенски прстена се наоѓаат во иста рамнина и
- *неџланарна* во која бензенските прстени се наоѓаат под агол од 90° .

Планарните PCB кои не содржат атоми на хлор во *орџо* положба се потоксични соединенија во споредба со непланарните PCB.



Слика 43. Хемиска структура на PCB

Називот „PCB слични на диоксините“ се однесува за 12 соединенија кои имаат слична токсичност како и диоксините. Познати се неколку хомоложни групи кои се карактеризираат со определен број изомери, претставени во табелата 6.

Табела 6. Хомологни групи и број на изомери на „РСВ слични на диоксини“

Хемикалии (хомологни групи)	Број на изомери
Монохлорбифенили	3
Дихлорбифенили	12
Трихлорбифенили	24
Тетрахлорбифенили	42
Пентахлорбифенили	46
Хексахлорбифенили	42
Хептахлорбифенили	24
Октахлорбифенили	12
Нонахлорбифенили	3
Декахлорбифенили	1

РСВ се применуваат како техничка смеса од приближно 50 и повеќе конгенери. Во зависност од составот и бројот на хлорните атоми во молекулата, РСВ се среќаваат во различни агрегатни состојби од масловидни течности до бели кристални супстанции или аморфни цврсти смоли, растворливи во органски растворувачи, масти и масла. Се карактеризираат со хемиска и термичка стабилност која им овозможува широка примена во индустријата за производството на пластичните материјали, гумите, боите, лаковите, атхезивите, адитивите, пестицидите, цементот, маслата за подмачкување, хартијата за печатење, како и за различни хемикалии за премачкување, импрегнирање и заштита од пожари. Бидејќи се тешко запаливи тие се употребуваат во производството на специфичните масла за изолирање и ладење на електричните трансформатори, кондензатори, вакуум пумпи, системите за пренос на топлината и хидрауличните преси. Познати се под различни комерцијални називи, како што се *Aroclor* (САД), *Phenoclor* (Франција), *Clophen* (Германија), *Sovol* (Русија), *Kanechlor* (Јапонија), Пиралени, Пираноли, Делор и др. Во трговијата најчесто се среќаваат под називот *Aroclor*¹⁸¹. Се проценува дека во периодот од 1929 до 1989 година, во светот вкупно се произведени приближно 2 милиони тони РСВ за примена во индустријата.

Во многу земји во светот производството, продажбата и преработката на РСВ е забранета кон крајот на 80-тите и почетокот на 90-тите години на минатиот век, но со тоа не се решени многубројните проблеми во животната средина, како и натамошната изложеност на луѓето и животните. Главни извори на постојани емисии на РСВ во животната средина се неконтролираното согорување на старите и искористени минерални масла во индустриските или комуналните депонии, како и несоодветното складирање и чување на старите и нефункционални електрични уреди кои користат специфични масла за термичка изолација и ладење. Од воздухот РСВ лесно се апсорбираат на неорганските и/или органските соединенија и на тој начин континуирано навлегуваат во

¹⁸¹ На пример: *Aroclor* 1242, значи РСВ производ од серијата 1200 (ознака на производителот Monsanto, САД) со концентрација на хлор, 42% (масен удел).

синцирот на исхраната. РСВ и останатите хлорирани и бромирани хемикалии, како што се полихлорираниите дибензо-*p*-диоксини, полихлорираниите дибензо-фурани и полибромираните дифенил-етри заедно со органохлорните пестициди припаѓаат на групата на долготрајни органски контаминенти.

Здравствен ризик

Во организмот РСВ се внесуваат најчесто со храната. Нивната биотрансформација во црниот дроб се одвива со процесите на хидролиза и оксидација. Со хидролизата која се изведува примарно во *џара* и *меџа* положба, доколку овие места не се супституирани, се добиваат метаболити кои се елиминираат преку урината. Со оксидација на некои РСВ се формираат арен-оксидите, меѓупродукти и реактивни соединенија кои под влијание на присутните ензими може да се трансформираат во хидросолубилни соединенија, како што се фенолите, дихидродиолите и коњугатите на глутатионот, или во други потенцијално токсични макромолекуларни соединенија со цитотоксично, мутагено и канцерогено дејство. Метаболитите претставници на РСВ со поголем број хлорни атоми во молекулата се елиминираат од организмот преку жолчката и изметот, додека метаболитите на останатите претставници на РСВ со помал број хлорни атоми се елиминираат преку урината. Ако не се метаболизираат, РСВ се депонираат во масното ткиво. Биолошкото полувреме на елиминација на РСВ од организмот се проценува на приближно 10 години. Нивната распределба во организмот зависи од хемиската структура, како и од физичко-хемиските карактеристики и концентрација на конгенерот. Во почетокот тие се распределуваат во црниот дроб поради неговата добра прокрвавеност и во мускулите поради релативно големиот волумен на мускулното ткиво. Изложеност на РСВ во организмот може да се следи во мајчиното млеко, серумот и во масното ткиво. Индукцијата на некои ензими може да се искористи како биомаркер на изложеност на луѓето и животните со РСВ, иако слични карактеристики имаат и другите хемикалии, како што се PCDD и PCDF.

РСВ се карактеризираат со слабо изразена акутна токсичност утврдена кај експерименталните животни. Меѓутоа кај луѓето акутната токсичност е посилено изразена. Во еколошката катастрофа предизвикана со овие хемикалии во 1968 година во Кјушу, Јапонија, позната како „*Yusho*¹⁸²“ синдром илјадници луѓе биле затруени со маслото за јадење кое случајно било помешано со техничка смеса *Kanechlor 400* во чиј состав имало РСВ и PCDF. Покрај тешките акутни оштетувања на внатрешните органи, очите, репродуктивниот, централниот нервен систем и појавата на хлоракни на кожата, опишани се промени и деформации кај новороденчињата и малите деца. Долги години по несреќата зачестена е појавата на рак на белите дробови и црниот дроб кај лицата изложени на овие хемикалии.

Хроничната изложеност на РСВ кај луѓето и експерименталните животни се карактеризира со намалување на ефикасноста на имунолошкиот систем проследено со чести бактериски и вирусни инфекции во организмот. Исто така, РСВ предизвикуваат нарушување на ендокрината функција и други несакани ефекти поврзани со репродуктивниот систем, растот и развојот на децата и др. Во организмот некои претставници на РСВ, како што е 3,3',4,4'-тетрахлорбифенил (ТСВ), може да интерферираат со тироидните хормони, поради сличната хемиска структура на еден метаболит на ТСВ со хормонот

¹⁸² Во превод од јапонски јазик, значи „болест од масло“.

тироксин и неговата способност да се врзува за истите рецептори. Како резултат на компетитивниот механизам на врзување се намалува количеството на тироксин хормонот во организмот.

Карактеристични примери за ненамерна изложеност на полихлорираните бифенили во минатото:

- i. Хроничната изложеност на луѓето со РСВ најчесто е резултат на перорален внес на контаминираната храна во организмот, особено со риби од загадените реки и езера. Така *на пример*, високи концентрации на овие хемикалии се утврдени во рибите од Големите езера во САД во 70-тите години на минатиот век. Од 1976 година забранет е риболовот на реката Хадсон, поради можноста за биоаккумуляција на РСВ во рибите. Хроничната изложеност на овие хемикалии е проследена со бројни несакани и токсични ефекти како што се оштетување на црниот дроб, бубрезите, репродуктивниот, нервниот и имунолошкиот систем и појава на канцерогено, тератогено и мутагено дејство. Колку е поголем бројот на хлорните атоми во молекулите на РСВ, токсичното дејство на овие хемикалии ќе биде посилено изразено.
- ii. Изложеност на РСВ во 1999 година во Белгија предизвика целосен застој на производството и блокирање на продажбата на многу прехранбени производи, како и сточна храна во земјите членки на ЕУ. Имено, во фабриката за производство на сточна храна, поради невнимание и отсуство на стручна контрола, ненамерно се помешани околу 2-4 kg „арохлор 1260“ со животинска маст (80000 kg). Арохлор 1260 е смеса на РСВ хемикалии кои се применуваат во индустријата како трансформаторско масло. Во процесот на производство и загревање на смесата се формирале диоксини. Контаминираниот производ понатаму е помешан со друга храна која континуирано во подолг временски период се применувала во исхраната на животните на многу фарми низ Белгија, како и во некои други земји во ЕУ. Случајот е објавен во јавноста во мај 1999 година. Во голем број примероци на пилешкото, свинското и говедското месо, млекото и млечните производи и јајцата утврдени се високи концентрации на диоксин кои во некои производи биле 5000 пати повеќе од дозволените. Но и покрај тоа не се евидентирани карактеристични симптоми на акутна или хронична изложеност на диоксини кај населението, како што е во многуте други случаи потврдени во минатото.

Проценката на контаминација на храната со РСВ според Европската агенција за безбедност на храната може да се направи преку анализа на само шест претставници, т.н. индикатори на РСВ, застапени во најголем број познати комерцијални смеси со широка примена во животната и работната средина. Концентрацијата на РСВ во испитуваниот материјал може да се изрази како број на сите поединечно утврдени конгенери или како број на сите конгенери со определена структура (хомологни групи, планарни РСВ и др.). Хемиските називи на шесте индикатори на РСВ се:

- РСВ-28: 2,4,4'-трихлорбифенил
- РСВ-52: 2,2',5,5'-тетрахлорбифенил
- РСВ-101: 2,2',4,5,5'-пентахлорбифенил
- РСВ-138: 2,2'3,4,4',5'-хексахлорбифенил
- РСВ-153: 2,2',4,4',5,5'-хексахлорбифенил
- РСВ-180: 2,2',3,4,4',5,5'-хептахлорбифенил

Највисоки концентрации на РСВ се утврдени во рибите, јајцата, млекото, месото и во нивните производи. Во прехранбените производи од растително

потекло утврдени се најниски концентрации на РСВ. Присуството на овие хемикалии во различни концентрации е утврдено насекаде во животната средина, во талогот од реките и морињата, глечерите на Арктикот и Антарктикот, планктоните, масното ткиво на животните и морските птици, мајчиното млеко и во состав на човековиот организам.

Со Стокхолмската конвенција за долготрајни органски контаминенти од 2001 година овој проблем полека но сигурно се надминува. Со цел заштита на здравјето и животот на луѓето и квалитетот на животната средина, усвоени се бројни заштитни мерки и препораки за забрана или ограничување на производството, употребата и емисијата, увозот и извозот на РСВ хемикалиите. До 2025 година останува единствено можноста за користење на електричните уреди кои содржат РСВ. Иако, употребата на РСВ хемикалиите денес е ограничена, тие сè уште се значајни контаминенти во нашата храна, поради нивната прекумерна и неодговорна примена во минатото и долготрајноста во животната средина.

12.3.2.2 Полибромирани бифенили

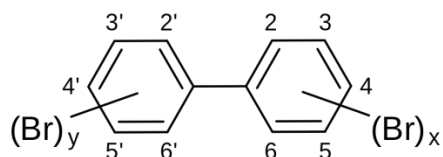
Полибромираните бифенили (PBВ), чија хемиска структура е претставена на сликата 44, се комерцијална смеса на структурно слични бромирани јаглеводороди кои се применуваат како адитиви за успорување на горењето во производството на термо-пластичните материјали, текстилот и др. Во зависност од позицијата и бројот на атомите на бромот ($x+y=10$), постојат значајни разлики во нивната структура која има силно влијание врз реактивноста и токсиколошките својства.

PВВ се карактеризираат со долготрајност во животната средина и висок биоаккумуляциски потенцијал. Во трговијата се застапени само три комерцијални смеси на PВВ со различна содржина на бромирани конгенери, како што се: хексабромобифенил (слика 45а), октабромобифенил (слика 45б) и декабромобифенил (слика 45в).

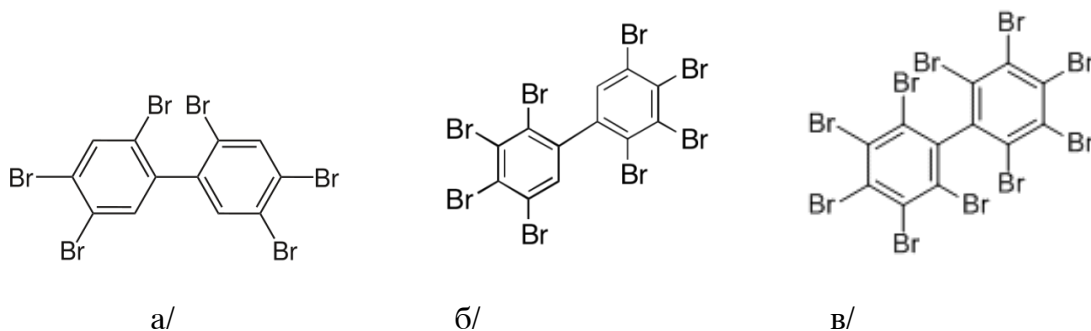
Здравствен ризик

Токсичниот ефект на PВВ е исклучок од добро познатото начело на Парацелзиус. Споредбата на акутната летална доза на кофеинот, (LD_{50} , 200 mg/kg) и акутната летална доза на PВВ, (LD_{50} , 15000 mg/kg), покажува дека кофеинот е многу потоксична супстанција. Меѓутоа, во овој случај дозата не е мерило за токсичност на хемикалијата. Во многу пониски дози од средната летална доза на кофеинот, PВВ ќе предизвикаат оштетување на виталните органи и функциите на организмот, како што се оштетување на црниот дроб, централниот нервен систем, тироидната жлезда и супресија на имунолошкиот систем. PВВ се депонираат во масното ткиво, а симптомите на изложеност се манифестираат по 1-2 недели. Ако изложеното лице преживее, ефектите ќе се чувствуваат долго време потоа.

Според Меѓународната агенција за истражување на рак, PВВ се класифицирани во групата 2Б, можен хуман канцероген. Не се употребуваат во земјите членки на ЕУ од 2003 година.



Слика 44. Хемиска структура на РВВ ($x+y=10$)



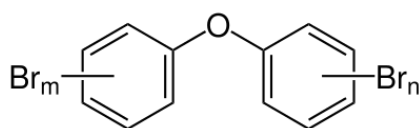
Слика 45. Хемиска структура на: а/ 2,2',4,4',5,5'-хексабромобифенил;
б/ 2,2',3,3',4,4',5,5'-октабромобифенил; в/ 2,2',3,3',4,4',5,5', 6,6'-
декабромобифенил

Пример за ненамерна изложеност на РВВ во минатото:

- і. Сознанијата за нивното влијание врз здравјето на луѓето и животната средина се добиени како резултат на големиот број научни студии и испитувања направени во средината на 70-тите години на минатиот век на територијата на сојузната држава Мичиген во САД. Имено, на многу фарми ширум Мичиген во 1973 година поради невнимание и случајна изложеност на добитокот и живината со комерцијална смеса на хексабромобифенил (*FireMaster FF-1*) преку храната, уништени биле илјадници грла стока, живина и големо количество прехранбени производи, како што се млеко, месо и јајца контаминирани со овие хемикалии. Од тогаш РВВ не се произведуваат во САД.

12.3.3 Полибромирани дифенилетри

Полибромираните дифенилетри (PBDE) чија хемиска структура е претставена на сликата 46, се синтетички органски хемикалии кои се применуваат како адитиви за спречување или за успорување на горењето т.н. средства за заштита од пожари. Постојат неколку главни групи на PBDE кои се означуваат според бројот на бромните атоми во молекулата ($m+n=10$), како што се тетра-, пента-, хекса-, хепта-, окта- и дека-бромирани дифенилетри (-BDE). Поради нивната термичка стабилност најчесто се применуваат како адитиви во производството на полистирените, полиуретанските пени, ќилимите, мебелот, текстилот, изолацискиот материјал во електрониката, пластичните материјали и деловите за телевизорите, компјутерите и другите електрични уреди кои имаат широка примена во индустријата и домаќинствата.



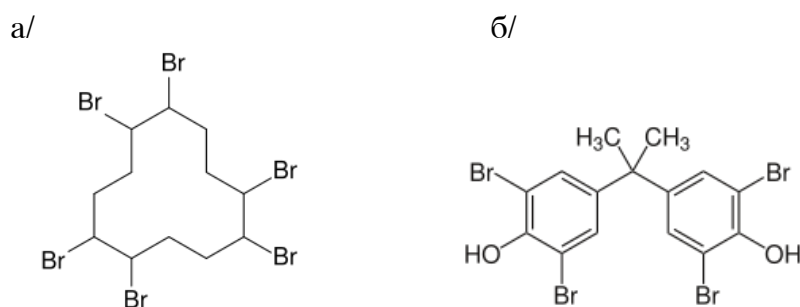
Слика 46. Хемиска структура на PBDE, ($m+n=10$)

Здравствен ризик

PBDE се карактеризираат со долготрајност во животната средина, способност за биоакмулација во масното ткиво на водните организми и цицачите и со биомагнификација во синџирот на исхраната. Кај луѓето и животните, PBDE предизвикуваат оштетување на црниот дроб, нарушување на репродуктивниот и централниот нервен систем, на тироидната жлезда и супресија на имунолошкиот систем кај луѓето и животните. Во земјите членки на ЕУ употребата на окта-BDE е забранета од 2004 година, на дека-BDE од 2008 година, а на тетра-, пента-, хекса- и хепта-BDE од 2009 година.

12.3.4 Хекса-бромциклододекан и тетра-бромбисфенол А

Хекса-бромциклододекан (HBCD), слика 47а и тетра-бромбисфенол А (ТВВРА), слика 47б, се претставници на групата бромирани хемикалии кои се користат како адитиви во производството на изолациските материјали во електронската индустрија, отпорни на високи температури и горење. Се карактеризираат со долготрајност во животната средина, биоакмулација и биомагнификација во синџирот на исхраната. Предизвикуваат оштетувања на репродуктивниот систем на луѓето и животните.



Слика 47. Хемиска структура на: а/ хекса-бромциклододекан; б/ тетра-бромбисфенол А

12.3.5 Дихлор-дифенил-трихлоретан

Дихлор-дифенил-трихлоретанот (DDT) е синтетичка хемикалија која денес претставува синоним за загадувањето на животната средина. DDT ($C_{14}H_9Cl_5$; CAS 50-29-3) е синтетизиран во 1874 година, а неговата висока ефикасност како контактен инсектицид против неколку членконоги е утврдена во 1939 година¹⁸³. Во комерцијалната употреба DDT е воведен во текот на Втората светска војна во 1942 година. Тој е претставник на релативно малата група структурно и хемиски слични токсични хемикалии, познати како органохлорни инсектициди.

DDT има универзална примена во заштитата на растенијата и растителните производи од инсектите, во јавната и комуналната хигиена за уништувањето и контролата на популацијата на комарците, болвите и другите инсекти преносители на опасните заболувања, како што се тифусот, маларијата, жолтата треска, колерата и др. Невротоксичното дејство на DDT се манифестира

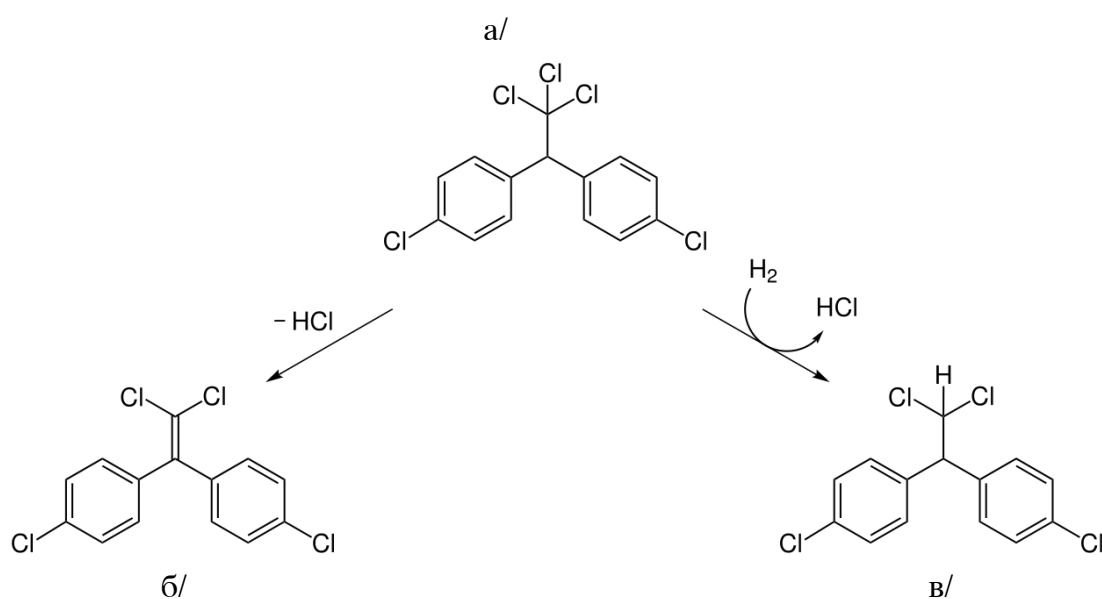
¹⁸³ DDT го синтетизирал австрискиот хемичар Отмар Цајдлер (Othmar Zeidler, 1850–1911) во 19. век. За откривањето и утврдувањето на инсектицидните својства на DDT, швајцарскиот биохемичар и научник Пол Херман Милер (Paul Herman Miler, 1898-1965) во 1948 година ја добил Нобеловата награда за физиологија или медицина. Најпопуларната хемикалија во светот, DDT е забранета во 1972 година поради нарушувањето на рамнотежата во животната средина.

со супресија на нервните импулси поради нарушување на натриум јонските канали во невроните на инсектите. DDT се применувал во облик на различни формулации, како што се прашоци, раствори, гранули, лосиони и чадливи свеќи.

Во организмот на луѓето и животните и во животната средина, DDT е хемиски стабилен, нерастворлив во водата, а добро растворлив во органските растворувачи, мастите и маслата. Се карактеризира со долготрајност во животната средина, биоакumulација и биомагницификација во синџирот на исхраната. Биолошкото полувреме на елиминација од организмот се проценува на 50 години, во почвата во зависност од условите може да биде стабилен до 30 години, а во водената средина до 150 години. DDT се карактеризира со ниска акутна токсичност. Леталната доза, LD₅₀, за DDT, орално, за глушец е 135 mg/kg и 113 mg/kg, орално, за стаорец. Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала DDT во групата 2Б, можен хуман канцероген.

Здравствен ризик

Во организмот, DDT се внесува перорално, најчесто преку храната. Долготрајната изложеност предизвикува оштетување на црниот дроб и нарушување на ендокриниот, репродуктивниот, имунолошкиот и нервниот систем. DDT, слика 48а, и неговите метаболити и распадни продукти, како што се дихлордифенилдихлоретиленот (DDE), слика 48б, и дихлордифенилдихлоретанот (DDD), слика 48в, имаат слични физичко-хемиски карактеристики и добро позната етиолошка улога во појавата на рак на дојка кај жените.



Слика 48. Хемиска структура на: а/ DDT; б/ DDE; в/ DDD

DDE се формира со дехидрохлоринација на DDT, а DDD со редуктивна дехлоринација на DDT. DDE е стабилен метаболит и на DDT и на DDD и нема инсектицидни својства. Сите овие супстанции (DDT, DDE и DDD) се вбројуваат во групата на долготрајни, биоакумулативни и токсични хемикалии. Со Стокхолмската конвенција на ООН од 2001 година се забранува производството и употребата на DDT, освен во случаи на епидемија на маларија со посебно

одобрение од СЗО. Се проценува дека со примена на DDT во животната средина во текот на изминативе неколку децении се спасени околу 100 милиони луѓе од опасните заболувања.

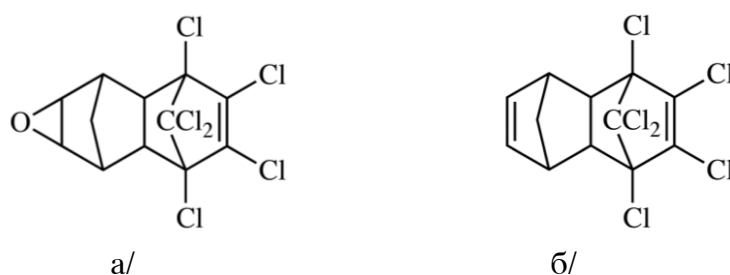
Во 50-тите и 60-тите години на минатиот век многу научници укажувале на несаканите ефекти на DDT во животната средина. Меѓу сите нив, Рејчел Карсон (Rachel Carson, 1907-1964) биолог, истражувач и писател, прва ги презентирала своите сознанија за несаканите ефекти и последиците од употребата на DDT на локалната флора и фауна во државата Мериленд во САД.

Во нејзиното дело „Тивка пролет“ („Silent spring“) објавено во 1962 година, таа детално ги опишала штетните ефекти на DDT и другите синтетички органохлорни инсектициди врз животот и здравјето на луѓето и животните (особено птиците) и квалитетот на животната средина. Со тоа јасно ја нагласила потребата од итно запирање на широката, неселективна употреба на пестицидите и другите хемикалии во животната средина.

Рејчел Карсон е инспиратор на движењето за заштита на животната средина кое имало голем придонес во формирањето на Агенцијата за заштита на животната средина на САД во 1970 година. Во 1980 година постхумно и е доделен Претседателскиот медал на слободата, највисокото цивилно одликување во САД.

12.3.6 Диелдрин

Диелдринот ($C_{12}H_8Cl_6O$; CAS 60-57-1) е синтетички органохлорен инсектицид, слика 49а, хемиски многу сличен на алдрин ($C_{12}H_8Cl_6$; CAS 309-00-2), слика 49б. Овие инсектициди се разгледуваат секогаш заедно, бидејќи во организмот на инсектите алдринот се оксидира и трансформира во диелдрин, метаболитот за кој се поврзуваат инсектицидните својства¹⁸⁴. Според хемиските својства, диелдринот е постабилен од алдринот и се карактеризира со поширок спектар на инсектицидно дејство. Поради тоа, диелдринот се употребувал во земјоделството, ветеринарството и комуналната хигиена.



Слика 49. Хемиска структура на: а/ диелдрин; б/ алдрин

Во периодот од 1950 до 1974 година, алдринот и диелдринот интензивно се применувале во многу програми за уништување и контрола на популацијата на различните инсекти, како што се комарците, скакулците, црвите, термитите,

¹⁸⁴ Овие хемикалии се синтетизираат со т.н. Diels-Alder реакцијата на циклоадиција со која се добиваат соединенија со незаситен шесточлен прстен. За првпат, реакцијата ја објавиле Ото Диелс (Otto Diels, 1876-1954) и Курт Алдер (Kurt Alder, 1902-1958) во 1928 година, а во 1950 година ја добиле Нобеловата награда за хемија. Со нивниот метод за синтетизирање на цикличните органски соединенија се овозможува индустриското производство на синтетичката гума и пластиката. Називите на хемикалиите, Диелдрин и Алдрин се во нивна чест.

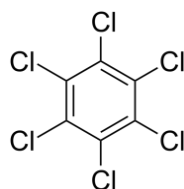
компиловата златица, малите глодари (*Microtus arvalis*) и другите штетници присутни во обработливата почва, овошните насади, житарките, компирот и памукот. Диелдринот се вбројува во групата на долготрајни, биоаккумулативни и токсични хемикалии. Забранет е за употреба од 1987 година, меѓутоа остатоците на диелдринот се присутни и денес во животната средина.

Здравствен ризик

Во организмот диелдринот се внесува перорално со конзумирање на контаминираниите производи, како што се млекото, месото, рибите, школките или преку мајчиното млеко кај малите деца. Предизвикува оштетување на црниот дроб и бубрезите, нарушување на нервниот, репродуктивниот и имунолошкиот систем, зголемена смртноста кај новороденчињата, нарушување на растот и развојот на децата и појава на некои форми на рак во организмот. Леталната доза, LD₅₀, за диелдрин и алдрин, орално, за стаорец е 50 mg/kg.

12.3.7 Хексахлорбензен

Хексахлорбензенот (C₆Cl₆; CAS 118-74-1) чија структура е претставена на сликата 50 е синтетичка хемикалија нерастворлива во водата, но добро растворлива во органските растворувачи, мастите и маслата. Се применува како фунгициден препарат за заштита на семенскиот материјал, во производството на боите, експлозивните средства, муницијата, синтетичката гума, органските хемикалии и др. Многу често хексахлорбензенот се создава како отпаден производ или нечистотија во производството на хлорираниите пестициди или при согорувањето на комуналниот отпад кој содржи хлорирани соединенија. Хексахлорбензенот се карактеризира со долготрајност во животната средина, биоаккумуляција и биомагнификација во синџирот на исхраната.



Слика 50. Хемиска структура на хексахлорбензен

Здравствен ризик

Во организмот хексахлорбензенот најчесто се внесува перорално со конзумирање на контаминираниите производи, како што се лебот, млекото, месото, рибите, школките или со вдишување. Се депонира и задржува во масното ткиво со години. Присуството на хексахлорбензенот во ткивата, телесните течности и изметот може да се искористи како биомаркер на изложеност. Продолжената изложеност предизвикува оштетување на црниот дроб, бубрезите, коските, тироидната жлезда и еритроцитите (поради намалена продукција на хемоглобинот), порфирија, карактеристични кожни лезии, како и нарушување на ендокриниот, нервниот и имунолошкиот систем, абнормален развој на фетусот, зголемена смртност кај новороденчињата, појава на рак и др.

Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала хексахлорбензенот во групата 2Б, можен хуман канцероген.

Неговото присуство во животната средина најчесто како био-производ е резултат на антропогените извори на контаминацијата, како и од долготрајната и неконтролираната употреба како фунгицид во минатото.

Карактеристичен пример за ненамерна изложеност на хексахлорбензен:

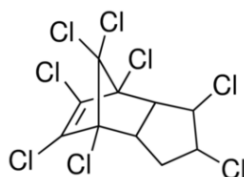
- i. Во 40-тите и 50-тите години на минатиот век хексахлорбензенот се употребувал како фунгицид за третирање на семето од житарки или жито, наменето за користење во земјоделството. Се поврзува со епидемијата на труење регистрирана во Анадолија, Република Турција во периодот од 1955 до 1959 година. Евидентирани се повеќе од 500 смртни случаи и 3000-5000 изложени лица со несакани ефекти поради употребата на семенски материјал во исхраната, претходно третиран со хексахлорбензен. Симптомите на изложеност се манифестираат со нарушување на функцијата на црниот дроб и појава на порфирија или црнодробна порфирија. Оваа состојба која покасно е наречена порфирија турска (*porphyria turcica*) се карактеризира со нарушување на метаболизмот на хемоглобинот, невролошки и дерматолошки промени на кожата, како што се појава на големи меури, хиперпигментација и црни лезии силно изразени ако кожата е директно изложена на сончевата светлина, кои зараснуваат со груби и понекогаш болни лузни. Порфиријата со кожни манифестации се нарекува кожна порфирија. Лезиите на кожата се резултат на дермотоксичното дејство на хексахлорбензенот.

Нарушувањето на функцијата на црниот дроб се манифестира со високи нивоа на порфирини и порфирински прекурзори во организмот поради инхибиција и недостаток на одредени ензими (*ипр.* ензимот уропорфириноген декарбоксилаза, UROD; EC 4.1.1.37) кои се од суштинско значење за синтезата на хемот, како дел од хемоглобинот и другите хемопротеини. Порфирините кои се концентрираат во организмот имаат силно изразено несакано дејство врз кожата и нервниот систем кај изложените лица. Исто така, евидентирани се многу високи концентрации на хексахлорбензен во мајчиното млеко (20 ppm во мастите) и висока смртност кај доенчињата и малите деца до 2-годишна возраст.

Хексахлорбензенот е забранет за употреба како фунгицид во САД од 1966 година, а на глобално ниво од 2001 година со Стокхолмската конвенција.

12.3.8 Хлордан

Хлорданот ($C_{10}H_6Cl_8$; CAS 12789-03-6) е синтетички органохлорен инсектицид, чија структура е претставена на сликата 51, со широк спектар на дејство во заштитата на земјоделските и градинарски култури, како што се житарките, зеленчукот, овошјето, маслодајните растенија, шеќерната репка, оревите, памукот и др. Исто така, интензивно се применувал за уништување и контрола на популацијата на термитите.



Слика 51. Хемиска структура на хлордан

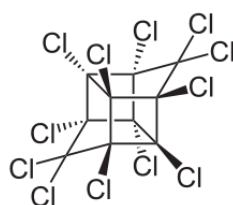
Во животната средина хлорданот е хемиски стабилен и нерастворлив во водата, а добро растворлив во органските растворувачи, мастите и маслата. Се вбројува во групата на долготрајни, биоакумулативни и токсични хемикалии. Забранет е за употреба од 1988 година.

Здравствен ризик

Во организмот хлорданот се внесува перорално со конзумирање на контаминираниите производи, како што се млекото, месото, рибите, школките или преку мајчиното млеко кај малите деца. Акутната изложеност се карактеризира со гастроинтестинални нарушувања и невролошки симптоми (*ипр.* конвулзии, тремор и др). Хроничната изложеност предизвикува оштетување на дигестивниот, ендокриниот и нервниот систем и рак на црниот дроб. Леталната доза, LD₅₀, за хлордан, орално, за стаорец е 500 mg/kg. Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала хлорданот во групата 2Б, можен хуман канцероген.

12.3.9 Мирекс

Мирексот (C₁₀Cl₁₂; CAS 2385-85-5) е органохлорен инсектицид, чија структура е претставена на сликата 52, кој интензивно се употребувал во периодот од 1962 до 1978 година во многу програми за уништување и контрола на популацијата на црвените мравки, термитите и другите инсекти. Исто така, мирексот се применувал како адитив за успорување на горењето во производството на изолациските и пластичните материјали, гумите, боите, хартијата и др. Се вбројува во групата на долготрајни, биоакумулативни и токсични хемикалии. Биолошкото полувреме на елиминацијата од организмот се проценува на околу 10 години. Забранет е за употреба од 1978 година, меѓутоа остатоци на мирексот и денес може да се идентификуваат во животната средина.



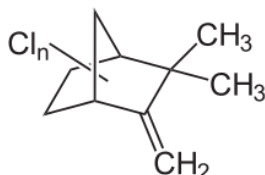
Слика 52. Хемиска структура на мирекс

Здравствен ризик

Во организмот се внесува со вдишување првенствено во работната средина или перорално со конзумирање на контаминираниите производи, како што се млекото, месото, рибите, школките или преку мајчиното млеко кај малите деца. Предизвикува оштетување на црниот дроб, бубрезите, тироидната жлезда, дигестивниот, ендокриниот, репродуктивниот и нервниот систем, како и појава на некои форми на рак во организмот. Леталната доза, LD₅₀, за мирекс, орално, за стаорец е 300 mg/kg. Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала мирекс во групата 2Б, можен хуман канцероген.

12.3.10 Токсафен

Токсафенот ($C_{10}H_{10}Cl_8$; CAS 8001-35-2) е сложена смеса на голем број хлорирани органски соединенија (терпени) меѓу кои преовладуваат хлорирани камфени. Бројот на хлорните атоми (Cl_n) во хемиската структура може да варира од $C_{10}H_{11}Cl_5$ до $C_{10}H_6Cl_{12}$. Токсафенот, слика 53, кој содржи 67-69% хлор е нерастворлив во водата, а добро растворлив во органските растворувачи, мастите и маслата.



Слика 53. Хемиска структура на токсафен

Во периодот од 1960 до 1982 година токсафенот интензивно се применувал како не-системски и контактен инсектицид за заштита на растенијата, како што се житарките, памукот, овошјето и зеленчукот и за заштита на добитокот од инсектите. Се вбројува во групата на долготрајни, биоаккумулативни и токсични хемикалии. Забранет е за употреба од 1990 година.

Здравствен ризик

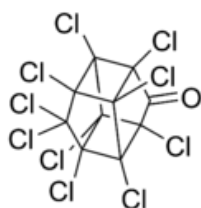
Во организмот токсафенот се внесува перорално со конзумирање на контаминирани производи, како што се водата за пиење, млекото, месото, рибите, школките или преку мајчиното млеко кај малите деца. Предизвикува општа слабост, конвулзии, оштетување на црниот дроб, бубрезите и тироидната жлезда, ендокриниот, имунолошкиот и нервниот систем и појава на некои форми на рак во организмот. Леталната доза, LD_{50} , за токсафен, орално, за стаорец е 50 mg/kg, а за возрасен човек се проценува на 2-7 g. Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала токсафенот во групата 2Б, можен хуман канцероген.

Листата на долготрајни органски контаминенти, според одредбите на Стокхолмската конвенција од 2001 година, е проширена во 2009 година со неколку нови хемикалии (UNEP/POPS/COP.4/38), како што се α -хексахлорциклохексанот, β -хексахлорциклохексанот, хексабромобифенилот, хексабромодифенил етерот и хептабромодифенил етерот, хлордеконот, линданот, пентахлорбензенот, перфлуорооктан-сулфонската киселина (PFOS) и нејзините соли, перфлуорооктансулфонил флуоридот (PFOS-F), тетрабромодифенил етерот и пентабромодифенил етерот, технички ендосулфан и хексабромциклододеканот (HBCD).

12.3.11 Хлордекон

Хлордеконот ($C_{10}Cl_{10}O$; CAS 143-50-0) е синтетички органохлорен инсектицид, слика 54, многу сличен на DDT и распадан производ на мирексот. Хемиски е многу стабилен во надворешната средина и во почвата. Се раствора во водата и во органските растворувачи. Ги контаминира површинските и подземни

води и е многу токсичен за водните организми. Се карактеризира со долготрајност во животната средина, биоаккумуляција и биомагнификација во синџирот на исхраната.



Слика 54. Хемиска структура на хлордекон

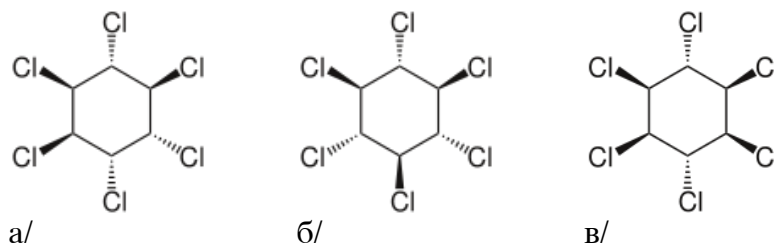
Здравствен ризик

Во организмот хлордеконот се внесува перорално со конзумирање на контаминираниите производи и водата за пиење или дермално преку кожата или слузокожата во процесот на неговото производство и/или примената. Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала хлордеконот во групата 2Б, можен хуман канцероген.

Во периодот од 60-тите години на минатиов век до 2002 година, и покрај забраната за употреба на француските власти од 1993 година, препаратот „*Kerone*“ со активната супстанција хлордекон, интензивно се употребувал како инсектицид на плантажите за банани на француските острови Мартиник и Гвадалупе лоцирани во источниот дел на Карипското море. Долготрајната изложеност на локалното население предизвикала сериозна здравствена криза која кулминирала со рак на простата кај мажите со највисока стапка на раст во светски рамки, неплодност кај жените, невролошки и други несакани токсични ефекти. Забранет е за употреба од 2011 година.

12.3.12 α -хексахлорциклохексан и β -хексахлорциклохексан

Хексахлорциклохексанот (HCH) е синтетичка хемикалија и техничка смеса на осум изомерни форми, како што се α -HCH (CAS 319-84-6, слика 55а), β -HCH (CAS 319-85-7, слика 55б), γ -HCH или линдан (CAS 58-89-9, слика 55в), δ -HCH (CAS 319-86-8), ϵ -HCH и др. Изомерите се означуваат според позицијата на водородните атоми во структурата на хемикалијата. Во минатото, техничката смеса од неколку изомери на HCH во комбинација со γ -HCH (10-15%) се употребувала како инсектицид во земјоделството, шумарството и ветеринарството. α -HCH, β -HCH и γ -HCH се карактеризираат со долготрајност во животната средина (особено во областите со постудена клима), биоаккумуляција и биомагнификација во синџирот на исхраната.



Слика 55. Хемиска структура на а/ α -HCH; б/ β -HCH; в/ γ -HCH

Изомерите на HCH повеќе не се употребуваат со исклучок на линданот, како пестицид со ограничена употреба во производството на фармацевтските производи, како што се лосионите, кремите и шампоните за коса со концентрација на активната супстанција до 1%, само за хумана употреба во лекувањето и/или контролата на вошките и шугата.

Здравствен ризик

Во организмот изомерите на HCH се внесуваат перорално со консумирање на контаминираната храна и водата за пиење, со вдишување преку белите дробови и дермално преку кожата или слузокожа при непосреден контакт со контаминираните производи, почвата или водата. Изложеност на HCH изомерите може да предизвика појава на развојна, репродуктивна и имунотоксичност и други несакани ефекти врз животот и здравјето на луѓето и животните. Линданот ги оштетува нервниот систем, тироидната жлезда, црниот дроб и бубрезите. Леталната доза, LD₅₀, за линдан, орално, за стаорец е 88-190 mg/kg. Меѓународната агенција за истражување на рак ги класифицирала линданот и неговите изомери во групата 2Б, можен хуман канцероген.

12.3.13 Перфлуорирани хемикалии

Перфлуорирани хемикалии (Perfluorinated Chemicals, PFC) се синтетички хемикалии кои во својата молекула содржат синџир од јаглеродни (C) атоми поврзани со атоми на флуор (F). Некои хемикалии на крајот од синџирот имаат функционална група. Кратенката „PFC“ може да се употребува за две различни, но сродни групи хемикалии, и тоа:

- i. перфлуорирани и полифлуорирани хемикалии кои во молекулата содржат атоми на јаглерод и флуор односно C-F и C-C врски и хетероатоми, како што се водород (H), кислород (O), сулфур (S) и/или азот (N);
 - во поновата стручна и научна литература оваа група хемикалии се означува со кратенката PFAS (Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances; перфлуороалкил и полифлуороалкил супстанции) наместо со кратенката PFC.
- ii. подгрупа на перфлуорирани хемикалии, наречени перфлуоројаглероди (Perfluorocarbons, PFC) со формула C_xF_y, кои содржат само C-F и C-C врски;
 - перфлуоројаглеродите, PFC, се најдолготрајните видови стакленички гасови во атмосферата, како што се тетрафлуорометан (CF₄) и хексафлуороетан (C₂F₆) кои придонесуваат за зголемување на ефектот на стаклена градина и имаат силно влијание врз глобалните климатски промени¹⁸⁵; и
 - PFC не се токсични, а несаканите ефекти од нивната изложеност по животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина значително се разликуваат од ефектите на PFAS.

Перфлуороалкил и полифлуороалкил хемикалиите (PFAS) се флуорирани алифатични синтетички органски хемикалии кои содржат најмалку една перфлуороалкил група (C_nF_{2n+1}-R) во молекулата. Функционалната група (-R) е врзана на последниот C атом. Хемикалиите во кои сите водородни атоми (со

¹⁸⁵ Кратенката PFC се користи во официјалниот протокол на мултилатералниот меѓународен договор од Кјото во врска со рамковната конвенција на ООН за климатските промени (Kyoto Protocol; United Nations Framework Convention on Climate Change, UNFCCC), 2014.

исклучок на оние кои им припаѓаат на функционалната група) се заменети со атоми на флуор се нарекуваат перфлуороалкил хемикалии¹⁸⁶. Доколку содржат и атоми на водород, покрај флуорот и јаглеродот се нарекуваат полифлуороалкил хемикалии¹⁸⁷. Хемиската врска меѓу јаглеродот и флуорот (C-F) е најсилната позната единечна врска во органската хемија, која има силно влијание врз стабилноста и својствата на перфлуорираните хемикалии. Исто така, должината на синџирот од C атомите има дополнително влијание врз стабилноста на овие хемикалии. Колку подолги се синџирите, PFAS се постабилни.

Според проценките на Организацијата за економска соработка и развој (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) познати се повеќе од 4700 перфлуороалкил и полифлуороалкил хемикалии со различни физичко-хемиски и биолошки својства и примена. Во групата на PFAS со долг синџир, дефинирана според OECD, вклучени се перфлуоросулфонските киселини (Perfluorosulfonic Acids, PFSAs) со $C_n \geq 6$ (нивните соли и деривати) и перфлуорокарбоксилните киселини (Perfluorocarboxylic Acids, PFCAs) со $C_n \geq 8$ (нивните соли и деривати). PFAS со долг синџир се потоксични од нивните аналози со краток синџир и се биоакумулираат во организмот на луѓето и животните и почвата. PFAS со краток синџир се акумулираат во животната средина, пред сè поради нивната долготрајност и поголемата подвижност во воздухот и водата. Исто така, тие можат да ја зголемат апсорпцијата и токсичноста на другите хемикалии во организмот. Оттаму, сите познати PFAS се вклучени во групата на долготрајни, биоакумулативни и токсични хемикалии.

PFAS имаат широка и долготрајна примена во многубројните индустриски и комерцијални цели од 40-тите години на минатиот век. Се карактеризираат со висока термичка и хемиска стабилност и не се мешаат со водата, мастите и маслата. Како површински активни супстанции и адитиви тие се применуваат во производството на хемикалиите кои го успоруваат горењето, противпожарните пени, флуорираните полимери, премазите за ткаенините, текстилот, облеката, ќилимите и кожата, хидрауличните масла во авиоиндустријата, хемикалиите за фотолитографијата, фоторезистентните и антирефлектирачките премази за полупроводниците, како и во производството на хартијата и амбалажата кои доаѓаат во непосреден контакт со храната со цел импрегнирање и заштита од водата, мастите и маслата. Исто така, PFAS се применуваат во производството на *ин виџро* медицинските дијагностички помагала (ендоскопи, катетери), фармацевтските и козметичките производи (шампони и водоотпорни шминки), формулации на инсектицидите за контрола на популацијата на црвените мравки и термитите, како и во комерцијалните производи за чистење, боење, полирање и метално обложување, наменети за индустријата и домаќинствата. Овие хемикалиите се среќаваат насекаде во животната средина, во храната, површинските и подземните води, почвата, воздухот, во севкупниот жив свет од Арктикот до Антарктикот. PFAS се најпознатите глобални антропогени контаминенти во текот на последните неколку децении.

Во групата PFAS вклучени се голем број перфлуороалкил и полифлуороалкил хемикалии, како што се:

- перфлуорооктансулфонска киселина (Perfluorooctanesulfonic Acid, PFOS), нејзините соли и прекурзорот перфлуорооктансулфонил флуорид (Perfluorooctanesulfonyl Fluoride, PFOS-F);

¹⁸⁶ Перфлуороалкил хемикалии кои содржат C-F и C-C врски.

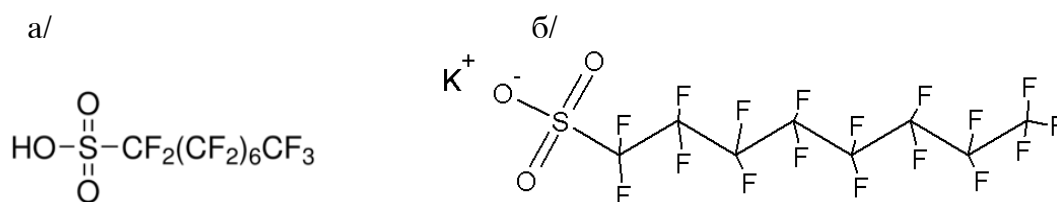
¹⁸⁷ Полифлуороалкил хемикалии кои содржат C-F, C-C и C-H врски.

- перфлуорооктанска киселина (Perfluorooctanoic Acid, PFOA);
- перфлуорононанска киселина (Perfluorononanoic Acid, PFNA);
- перфлуородеканска киселина (Perfluorodecanoic Acid, PFDA);
- перфлуорооктан сулфонамид (Perfluorooctane Sulfonamide, PFOSA или FOSA);
- 2-(N-метил-перфлуорооктан сулфонамидо) оцетна киселина (2-(N-Methyl-Perfluorooctane Sulfonamido) Acetic Acid, MeFOSAA или Me-PFOSA-AcOH);
- 2-(N-етил-перфлуорооктан сулфонамидо) оцетна киселина (2-(N-Ethyl-Perfluorooctane Sulfonamido) Acetic Acid, Et-FOSAA или Et-PFOSA-AcOH); и
- перфлуорохексан сулфонска киселина (Perfluorohexane Sulfonic Acid, PFHxS).

Поради широката употреба на перфлуорираните хемикалии, нивните соли и прекурзори, а со цел следење на трендот на изложеност на живите организми и преземање на понатамошните чекори во врска со проценката на ризикот од овие хемикалии, Европската агенција за безбедност на храната (EFSA) од 2010 година врши континуиран надзор на перфлуороалкил и полифлуороалкил хемикалиите во синџирот на исхраната, во различните прехранбени производи од животинско и растително потекло, како и во производите и материјалите коишто доаѓаат во контакт со храната (регулатива EU/10/2011).

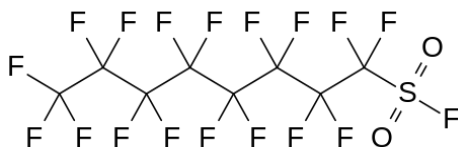
12.3.13.1 Перфлуорооктансулфонска киселина и перфлуорооктанска киселина

Перфлуорооктансулфонската киселина, $C_8F_{17}SO_3H$ (PFOS; CAS 1763-23-1), нејзината коњугирана база, перфлуорооктансулфонат (CAS 45298-90-6) и многу други неутрални и анјонски површински активни супстанции (т.н. флуоросурфактанти) се претставници на перфлуороалкил(ираните) хемикалии кои се карактеризираат со висока термичка, хемиска и биолошка стабилност. PFOS се среќава во форма на анјон, киселина или сол (слика 56а/б).



Слика 56. Хемиска структура на а/ перфлуорооктансулфонска киселина (PFOS); б/ калиумова сол на PFOS ($C_8F_{17}SO_3K$)

Во животната средина и во организмот, PFOS најчесто е застапена во форма на целосно флуориран анјон кој содржи синџир од 8 јаглеродни (C8) атоми заситени со атоми на флуор. Перфлуорооктансулфонил флуоридот, $C_8F_{17}SO_2F$, (PFOS-F; CAS 307-35-7), слика 57, е примарен интермедиер и реактант во хемиската синтеза на PFOS и нејзините деривати. Во водената средина при стандардни услови на реакцијата, PFOS-F многу лесно хидролизира до PFOS.



Слика 57. Хемиска структура на перфлуорооктансулфонил флуорид (PFOS-F)

Дериватите на PFOS се карактеризираат со хидрофобност, липофобност и способност за намалување на површинскиот напон на водените раствори. Поради тоа се применуваат како флуоросурфактанти во составот на многу комерцијални производи, како што се средствата за чистење, боене, полирање и метално обложување (*нр.* хромирање) наменети за употреба во индустријата и/или домаќинствата. Исто така, PFOS се среќава во составот на флуорополимерите. Се карактеризира со долготрајност во животната средина, биоакмулација и биомагнификација во синџирот на исхраната.

Перфлуорооктанската киселина, $C_7F_{15}COOH$ (PFOA; CAS 335-67-1), слика 58, или нејзината коњугирана база, перфлуорооктанат (PFO) е синтетичка перфлуорирана карбоксилна киселина и познат флуоросурфактант. Има слични физичко-хемиски карактеристики како и PFOS. PFOA се среќава во форма на слободна киселина, соли и деривати.

Амониумовата сол на PFOA (APFO; CAS 3825-26-1) се употребува во производството на некои флуорополимери. Исто така, PFOA се употребува како сурфактант во производството на противпожарни пени, текстилот, облеката, хартијата и амбалажата коишто доаѓаат во непосреден контакт со храната и други слични производи со разновидна примена, како што е политетрафлуороетиленот (Polytetrafluoroethylene, PTFE), линеарен полимер со комерцијален назив тефлон¹⁸⁸ (CAS 9002-84-0). Со загревање на тефлонските производи на температура повисока од 450 °C се ослободува PFOA. Се карактеризира со долготрајност во животната средина, биоакмулација и биомагнификација во синџирот на исхраната.



Слика 58. Хемиска структура на перфлуорооктанска киселина (PFOA)

Здравствен ризик

Изложеност на експерименталните животни со PFAS се манифестира со појава на несакани развојни, репродуктивни, невролошки, имунотоксични, хепатотоксични и други силно изразени несакани ефекти врз нормалното функционирање, растот и развојот на организмите. PFOS и PFOA предизвикуваат појава на тумори кај стаорците, хронично изложени на овие хемикалии.

¹⁸⁸ Називот тефлон се употребува и за другите флуорополимери со сличен состав и својства, како што се поливинилиден флуорид (PVDF), перфлуороалкокси алкан (PFA) и флуориран етилен пропилен (FEP).

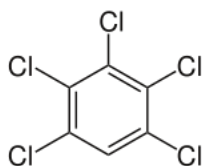
Изложеност на хуманата популација со PFAS преку храната, водата, воздухот, фармацевтските, козметичките и другите комерцијални производи се манифестира со ендокрини и метаболички нарушувања со несакани ефекти врз нормалниот раст и развој на организмот, оштетување на црниот дроб, бубрезите, тироидната жлезда и репродуктивниот систем, појава на хиперхолестеролемија, улцеративен колитис, дијабетес и др. Во организмот PFOS, PFOA и нивните деривати се врзуваат за протеините од крвта, црниот дроб и бубрезите и не се депонираат во масното ткиво. PFOS предизвикува рак на црниот дроб и тироидната жлезда, а PFOA предизвикува рак на црниот дроб, панкреасот, млечните жлезди и тестисите. И покрај нагласеното канцерогено дејство овие хемикалии не покажуваат мутагено дејство.

Биолошкото полувреме на елиминацијата на PFAS од организмот се проценува на повеќе години во зависност од должината на перфлуороалкилниот синџир, карактеристиките на функционалната група, полот, возраста, физиолошката состојба на организмот и др. Дозволените концентрации во водата за пиење за PFOA се 0,04-0,5 µg/L и 0,2-0,3 µg/L за PFOS. Од февруари 2020 година, Одборот за контрола на водните ресурси во Калифорнија (САД) воспостави нови гранични концентрации за овие хемикалии во водата за пиење и тоа за PFOA од 10 ng/L и 40 ng/L за PFOS. Леталната доза, LD₅₀ за PFOA и за PFOS, орално, за стаорци е 250-1000 mg/kg и 250 mg/kg, соодветно.

Во согласност со Стокхолмската конвенција за долготрајните органски контаминенти (анекс В) од јуни 2009 година во земјите членки на ЕУ ограничена е употребата на PFOS, нејзините соли и PFOS-F. Останува можноста да се употребува во неколку производни процеси за кои сè уште не постојат соодветни алтернативни решенија во производството на полупроводниците, медицинските помагала за имплантација, антирефлексната заштита во фотолитографскиот процес, премазите за филмовите, хартијата, плочите за печатење, хидрауличните масла за авиоиндустријата и некои други технички апликации. Исто така, од јуни 2019 година во земјите членки на ЕУ се забранува употребата на PFOA, нејзините соли и деривати во согласност со Стокхолмската конвенција (анекс А), со исклучок во производството на противпожарните пени, медицинските помагала и некои технички апликации.

12.3.14 Пентахлорбензен

Пентахлорбензенот (PcCB; C₆HCl₅; CAS 608-93-5) е синтетичка хемикалија, чија структура е претставена на сликата 59, претставник на групата на хлорирани ароматични јаглеводороди. Се употребува во производството на PCB хемикалиите за намалување на вискозитетот на некои флуиди, носачите на бои, хемикалиите кои го успоруваат горењето, како фунгицид пентахлорнитробензен (Pentachloronitrobenzene, PCNB) и др. Се формира како нуспроизводи во текот на горењето, топлотните и индустриските процеси или како нечистотија во производството на органските растворувачи и пестициди.



Слика 59. Хемиска структура на пентахлорбензен

Пентахлорбензенот се карактеризира со долготрајност во животната средина, биоакмулација и биомагнификација во синџирот на исхраната. За луѓето е умерено токсичен, а за водените организми е многу токсичен. Забранет е за употреба од 2011 година.

12.3.15 Хемикалии кои предизвикуваат ендокрини нарушувања

Многу хемикалии, како што се алкилфенолите, фталатите, хербицидите, органохлорните инсектициди, природните и синтетичките естрогени (или агонисти на естрогените рецептори, како што е диетилстилбестролот, DES¹⁸⁹) присутни во животната средина, во храната и водата предизвикуваат ендокрини или хормонски нарушувања со несакани дејства врз животот и здравјето на луѓето. Во оваа група се вбројуваат и некои природни хемикалии, производи на мувлите (*ip.* зеараленонот) и растенијата, кои се причина за појавата на голем број дисфункции на репродуктивниот систем кај луѓето и животните.

Називот хемикалии кои предизвикуваат ендокрини нарушувања или хемикалии кои ја нарушуваат функцијата на ендокриниот систем во организмот (*Endocrine disrupting chemicals*, EDC), како нов концепт во токсикологијата, за првпат е воведен во 1991 година на еден научен собир во САД (*Wingspread Conference*)¹⁹⁰. Овој назив, денес, обединува голем број хетерогени егзогени хемикалии и/или нивни смеси од синтетичко и природно потекло кои предизвикуваат промени во процесите на синтезата, ослободувањето, транспортот, метаболизмот, начинот на врзувањето или елиминацијата на природните хормони во организмот. Многу често овие биолошки активни хемикалии се нарекуваат „камелеон“ хемикалии, бидејќи имаат различен начин на дејствување во зависност од нивната концентрација.

На пример:

- i. Диоксините во високи концентрации имаат токсично дејство, многу често со летален исход. Ниските концентрации на кои луѓето секојдневно се изложени преку контаминираната храна, го зголемуваат ризикот од појавата на репродуктивните нарушувања особено кај жените.
- ii. Хексахлорбензенот во високи концентрации ја потиснува, додека во ниски концентрации ја зголемува андрогената¹⁹¹ активност во организмот на луѓето.

¹⁸⁹ DES е првиот синтетички нестероиден естроген кој се карактеризира со појава на многубројни ендокрини нарушувања кај жените и со потврдено тератогено дејство. Во периодот од 1938 до 1971 година кога е забранет како лек, DES се препишувал во терапијата на бремените жени за спречување на спонтан абортус, крвавења, предвремено породување и др. Предизвикува хормонско нарушување, оштетување на репродуктивниот систем, неплодност, појава на различни форми на рак во организмот и други несакани ефекти со тешки здравствени и емоционални последици. Исто така, во периодот од 1947 до 1972 година, била вообичаена практиката да се стимулира товењето на говедата и живината со додавање на соодветни количества DES во храната или со вградување на соодветни импланти под кожата на животните. Присуството на остатоци од хормонот во месото доведе до забрана за употреба на DES како стимулатор на растот на добитокот.

¹⁹⁰ 1991 National Life Science Education Summit: report of the Wingspread Conference: February 1-3, 1991, Racine, Wisconsin, USA.

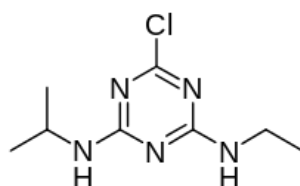
¹⁹¹ Во организмот, машките полови хормони или андрогените хормони ги лачат тестисите (*ip.* тестостеронот) и делумно кората на надбубрежните жлезди (*ip.* андростеронот). Оттаму, андрогените хормони се присутни и во организмот на жените.

Појавата и манифестацијата на несаканите ефекти, карактеристични за овие хемикалии ќе зависат од времето на изложеност, возраста, полот, физиолошката состојба на организмот и од други фактори. Притоа ефектите ќе бидат различни за различните стадиуми од развојот на организмот (*ипр.* ембрион, фетус, дете и возрасен човек). Ако овие хемикалии дејствуваат во раните фази од животот кои се проследени со карактеристична брза клеточна диференцијација и органогенеза може да предизвикаат последователни несакани ефекти во организмот, кај потомството или во популацијата во целост. Во многу случаи влијанието на овие хемикалии во организмот е неповратно, а ефектите се манифестираат во текот на целиот живот. Овие нарушувања не се токсиколошки значајни карактеристики, туку функционални промени кои се манифестираат со бројни несакани ефекти предизвикани од ендокрините хемикалии во организмот.

Листата на токсичните хемикалии со несакани ефекти врз ендокриниот и репродуктивниот систем на луѓето и животните е многу долга. Прикажани се само неколку карактеристични хемикалии, како што се атразин, парабени, фталати и бисфеноли за кои постојат сигурни податоци дека предизвикуваат нарушување на ендокрината функција и оштетување на репродуктивниот систем во организмот.

12.3.15.1 Атразин

Атразинот ($C_8H_{14}ClN_5$; CAS 1912-24-9), чија структура е претставена на сликата 60, е селективен хербицид од групата на тријазини и регулатор на растот на растенијата. Се употребувал во земјоделството и шумарството за контрола на широколисните и тревните плевели најчесто во насадите на индустриските и градинарските култури. Хемиски е стабилен и растворлив во водата и органските растворувачи. Се карактеризира со релативно долго полувреме на елиминација во почвата особено во областите со постудена клима. Ги контаминира површинските и подземни води и е многу токсичен за водните организми.



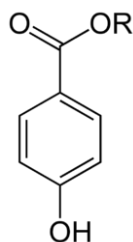
Слика 60. Хемиска структура на атразин

Здравствен ризик

Во организмот атразинот најчесто се внесува перорално со конзумирање на контаминираната храна или водата за пиење. Предизвикува нарушување на хормонската рамнотежа на голем број хормони, како што се естрогените, пролактинот, лутеинот и фоликуло-стимулирачките хормони неопходни за нормалното функционирање, растот и развојот на организмот. Дејството на атразинот се манифестира со појава на несакани развојни, репродуктивни, невролошки и имунотоксични ефекти во организмот на луѓето и животните. Кај жените го зголемува ризикот од појава на рак на дојка и јајниците. Забранет е за употреба во земјите членки на ЕУ од 2003 година.

12.3.15.2 Парабени

Парабените (метил-, етил-, пропил-, бутил-, изобутил-*p*-хидроксибензоат), слика 61, се хемикалии кои од крајот на 70-тите години на минатиот век до денес, имаат широка примена во производството на храната, лековите и козметичките производи како адитиви конзерванси (*нр.* E209, E214, E215, E216, E218 и E219) против бактерии, квасци и габи. Парабените се добиваат со естерификација на *p*-хидроксибензоевата киселина со соодветен алкохол, како што се метанолот, етанолот, *n*-пропанолот и други алкохоли.



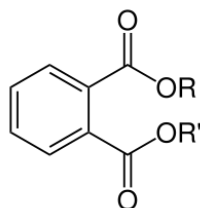
Слика 61. Општа хемиска структура на парабените (*p*-хидроксибензоат);
R е алкил група (метил-, етил-, пропил-, бутил-)

Здравствен ризик

Во организмот парабените се апсорбираат перорално со конзумирање на контаминираниите производи или дермално. Парабените се поврзуваат со несаканите ефекти врз ендокриниот систем, алергиските реакции, контактниот дерматитис, црвенилото и другите кожни нарушувања во организмот. Исто така, го зголемуваат ризикот за појава на рак на дојка кај жените. Бутил- и пропил-парабените имаат силно изразено естрогено дејство во организмот кое се манифестира со карактеристични женски физиолошки особини кај лицата од спротивен пол. Во согласност со директивата 2014/358/ЕС, некои парабени, како што се *i*-пропилпарабен, *i*-бутилпарабенот, фенилпарабенот, бензилпарабенот и пентилпарабенот не се употребуваат во производството на козметичките производи.

12.3.15.3 Фталати

Фталатите се естри на фталната киселина [C₆H₄(CO₂H)₂; CAS 88-99-3], чија хемиска структура е прикажана на сликата 62. Тие се значајни индустриски хемикалии и неопходни адитиви-пластификатори во производството на поливинилхлорид (PVC) пластичните производи со кои се постигнуваат високи карактеристики, како што се долготрајната издржливост, флексибилност, физичката и термичката отпорност, транспарентност и др.



Слика 62. Хемиска структура на *o*-фталати;
(R и R' се диалкил или алкил арил, функционални групи)

Најчесто се применуваат следните фталати, и тоа: бис(2-етилхексил) фталат (DEHP; CAS 117-81-7), ди-изодецилфталат (DIDP; CAS 26761-40-0), ди-изононилфталат (DINP; CAS 28553-12-0), ди-метил фталат (DMP; CAS 131-11-3), ди-етилфталат (DEP; CAS 84-66-2), ди-п-бутилфталат (DBP; CAS 84-74-2), диизобутил фталат (DIBP; CAS 84-69-5), бутилбензилфталат (BBP; CAS 85-68-7) и ди-п-октилфталат (DNOP; CAS 117-84-0). Многу често, фталатите како контаминенти во ниски концентрации се наоѓаат во храната, водата, воздухот, почвата, меките пластични играчки за малите деца, аеросол спрејот за коса, парфемите и другите козметички препарати, како и во составот на капсулите за лековите и системите за трансфузија и дијализа.

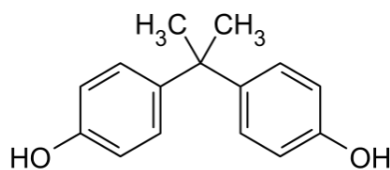
Здравствен ризик

Присуството на фталатите во организмот е резултат од нивната секојдневна изложеност. Во организмот се акумулираат во масното ткиво, меѓутоа не се биоакумулираат и биомагнифицираат во синџирот на исхраната. Фталатите имаат силно изразен афинитет кон естрогените рецептори, поради што може да предизвикаат нарушување на ендокрината функција во организмот проследено со метаболички интерференции, резистенција на инсулинот, зголемување на телесната маса, алергиски реакции, астма кај децата и возрастите и други несакани ефекти.

Изложеност на високи концентрации на фталати кај експерименталните животни предизвикува оштетување на бубрезите, црниот дроб, репродуктивниот систем, појава на алергиски реакции, тумори и др. Некои фталати кои се применуваат во производството на боите и PVC производите може да ја намалат продукцијата на хормонот тестостерон или да предизвикаат репродуктивни нарушувања во организмот. Фталатите кои се класифицирани во групата на токсични хемикалии, како што се DEHP, DBP, DIBP, BBP, DINP, DIDP и DNOP се забранети за употреба во земјите членки на ЕУ во производството на детските играчки и во производите за лична нега на децата, првенствено поради нивната репродуктивна токсичност и интерференција со хормонскиот систем. И покрај утврдените токсични и канцерогени ефекти на DEHP и на другите фталати во многуте научноистражувачки студии со експериментални животни, нивниот ефект врз животот и здравјето на луѓето сè уште е предмет на интензивни испитувања. Се претпоставува дека една од причините за нивната понатамошна употреба е непостоенето на соодветна замена за фталатите во производството на пластичните материјали.

12.3.15.4 Бисфенол А

Бисфенолот А (Bisphenol A, BPA) е синтетичка органска хемикалија со хемиска формула $[(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})_2]$, слика 63, и најпознат претставник на групата хемикалии, едноставно наречени бисфеноли чишто претставници се прикажани во табела 7.



Слика 63. Хемиска структура на бисфенол А

ВРА добро се раствора во алкални водени раствори, оцетна киселина и во некои органски растворувачи, но слабо во водата. Има широка примена во хемиската индустрија како адитив во комбинација со другите хемикалии за производство на безбојни, лесни и цврсти пластични производи за електронска и спортска опрема, контактни леќи за очи, детски играчки, бои, премази, синтетички смоли, термохартија за печатење, медицинско-дијагностички помагала, стоматолошки материјали и пластични производи за изолација во градежништвото. Исто така, се наоѓа во составот на епоксидните смоли кои се користат за обложување и формирање на внатрешниот, заштитен слој во цевките за водоснабдување, конзервите и лименките, пластичните садови за чување на храната и водата, како и во шишињата за доенчињата и малите деца.

Табела 7. Хемикалии претставници на бисфеноли

Хемикалии	CAS регистерски број
Бисфенол А (ВРА)	80-05-7
Бисфенол АР (ВРАР)	1571-75-1
Бисфенол АF (ВРАF)	1478-61-1
Бисфенол В (ВРВ)	77-40-7
Бисфенол ВР (ВРВР)	1844-01-5
Бисфенол С (ВРС)	79-97-0
Бисфенол С2 (ВРС2)	14868-03-2
Бисфенол Е (ВРЕ)	2081-08-5
Бисфенол F (ВРF)	620-92-8
Бисфенол G (ВРG)	127-54-8
Бисфенол М (ВРМ)	13595-25-0
Бисфенол S (ВРС)	80-09-1
Бисфенол Р (ВРР)	2167-51-3
Бисфенол РН (ВРРН)	24038-68-4
Бисфенол ТМС (ВРТМС)	129188-99-4
Бисфенол Z (ВРZ)	843-55-0
Флуорен-9-бисфенол (ВНРF)	3236-71-3
Динитробисфенол А	5329-21-5
Тетрабромбисфенол А	79-94-7

Во зависност од условите на чување, природата и видот на храната или пијалациите, ВРА од амбалажата може да мигрира во производот и потоа да се апсорбира и дистрибуира во организмот. Опасноста се зголемува со интензивната употреба и стареењето на пластичните садови, а се забрзува со нивното физичко оштетување, топлотната обработка со стерилизација-автоклавирање или со загревање во микробранова печка.

Здравствен ризик

ВРА има слични карактеристики и дејство на естрогените хормони. Во организмот ВРА се врзува за естрогените, андрогените, тироидните и другите хормонски рецептори. Кај експерименталните животни предизвикува ендокрини нарушувања со изразени штетни ефекти врз репродуктивниот, нервниот и имунолошкиот систем. Изложеност на ВРА кај хуманата популација предизвикува нарушување на репродуктивниот и имунолошкиот систем, кардиоваскуларни болести, спонтан абортус, рак на дојка и простата, промена на тироидната функција, зголемена агресивност, хиперактивност, нарушување на растот и развојот на децата, ран пубертет, здебелување, дијабетес тип 2 и др. Намалениот внес на мастите од животинско потекло во исхраната, особено од контаминирани области ја намалува можноста за изложеност, бидејќи овие хемикалии се биоакумулираат во мастите. Леталната доза, LD₅₀, за ВРА, орално, за стаорци е 4100 mg/kg.

Кога резидуи на ВРА ќе дојдат во контакт со хлорот од водата за пиење се формираат хлорирани деривати на ВРА (Cl_xВРА). Наодите за здравствените ефекти од овие деривати кои се темелат на *ин виџро* и *ин виво* испитувањата на клеточните култури, експерименталните животни, екотоксиколошките и епидемиолошките студии сугерираат дека Cl_xВРА имаат 10-40 пати поголема естрогенска активност од ВРА. Слични резултати се добиени и со структурните аналози на ВРА, како што се бисфенолот S и бисфенолот F. Исто така, испитувањата укажуваат на поврзаност на Cl_xВРА со одредени метаболички состојби во организмот, како што се здебелување, појава на дијабетес тип 2 и повисоки концентрации на липидите во организмот. Оттаму произлегува и потребата за вклучување на аналозите на Cl_xВРА и ВРА во протоколите за проценка на изложеност во релевантните епидемиолошки студии.

Ефектот на ВРА и другите хемикалии кои предизвикуваат ендокрини нарушувања во организмот на луѓето и животните, според многу научници е исклучок од добро познатото начело на Парацелзиус. ВРА може да предизвика различни ефекти во различни концентрации. Бројните студии потврдуваат дека изложеност на ниски концентрации на ВРА може да предизвика поголеми оштетувања во организмот, отколку изложеност на високи концентрации. Овие ефекти зависат од видот на ткивото и возраста на организмот и многу често се неповратни. Поради тоа, во стандардните тестови кои се применуваат во токсикологијата за испитување на токсичноста на хемикалиите не смее да се занемари дејството на ниските концентрации на хемикалиите кои предизвикуваат ендокрини нарушувања и/или други несакани ефекти во организмот на луѓето и животните.

Од 2008 година до денес многу национални регулаторни агенции ја испитуваат безбедноста на ВРА. Во 2013 година, Агенцијата за храна и лекови на САД го повлече одобрието за употреба на ВРА во шишињата за доенчињата и малите деца поради т.н. „напуштање на пазарот“ на поликарбонатните производи, а не од безбедносни причини. Во Канада и Франција употребата на ВРА во производите наменети за доенчињата и малите деца е забранета од 2010 година, а во Шведска од 2013 година.

Во 2011 година, Европската Комисија со својата директива 2011/8/EU ја забрани употребата на ВРА во производството и продажбата на поликарбонатните шишиња за хранење на доенчињата и малите деца под 3 години старост на пазарот во земјите членки на ЕУ. Истовремено, со регулативата

2011/10/EU е утврдена и граничната вредност на специфичната миграција (Specific Migration Limit, SML) на ВРА од материјалот за пакување во храната. SML за ВРА е 600 µg/kg храна. Одлуката е донесена како превентивна мерка која се применува во случаи кога постои одредена научна несигурност, иако до тој период не е утврден ризикот за животот и здравјето на луѓето. Поради можноста да предизвикува ендокрини нарушувања и други несакани ефекти во организмот, Европската агенција за хемикалии во 2017 година ја стави хемикалијата бисфенол А на листата на хемикалии со многу висок ризик во согласност со REACH регулативата.

Во јануари 2018 година Комитетот за животна средина, јавно здравство и безбедност на храната на Европскиот парламент ја намали граничната вредност на SML за ВРА од материјалот за пакување во храната од 600 µg/kg на 50 µg/kg храна. За меките пластични играчки кои се наменети да се ставаат во уста на децата до три-годишна возраст, од ноември 2018 година, граничната вредност на SML за ВРА е намалена од 100 µg/L на 40 µg/L.

Во согласност со регулативата EU/2016/2235, хемикалијата ВРА не може да се користи во производството на термохартијата за печатење сметки од фискалните каси од 1 јануари 2020 година. Со новата регулатива ВРА не смее да ја надмине граничната концентрација од 0,02%. Оваа вредност е резултат на остатоците од ВРА застапена во хартијата, поради употребата на рециклираната отпадна хартија во нејзиното производство.

Сè построгите ограничувања во производството и примената на ВРА ја насочија хемиската индустрија интензивно да работи на замената на постоечките т.н. ксеноестрогени хемикалии за кои со сигурност е докажано дека предизвикуваат ендокрини нарушувања со нови алтернативни и помалку штетни хемикалии со слична структура на ВРА, како што се BPS, BPF, BPAF, BPZ, BPP, BHPF и др. Овие хемикалии треба да ја обезбедат истата функција на ВРА во производите на побезбеден начин за работниците во хемиската индустрија и за потрошувачите. Меѓутоа, структурните аналози на ВРА за кои не постојат соодветни регулаторни мерки и ограничување и чишто влијанија врз регулирањето на механизмите на репродукцијата не се проучени целосно, претставуваат висок ризик за животот и здравјето на луѓето¹⁹².

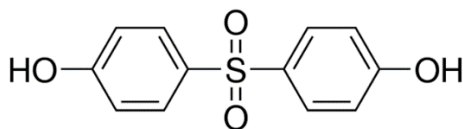
12.3.15.5 Бисфенол S

Бисфенолот S (Bisphenol S, BPS) е органска хемикалија со формула $[(\text{HOOC}_6\text{H}_4)_2\text{SO}_2]$, прикажана на сликата 64, претставник на групата на бисфеноли. Се употребува во производството на брзосушечки епоксидни лепила и производи за заштита од корозија. Во полимерните реакции се употребува како реактант. BPS е поотпорен од ВРА на висока температура, светлина и деградација во животната средина.

Од 2012 година, BPS се употребува како алтернативна замена на ВРА во производството на голем број пластични производи, термохартија за печатење, бои, лакови и премази за обложување и формирање на внатрешниот заштитен

¹⁹² Во токсикологијата и науката многу често се употребува терминот „*regrettable substitutions*“ кој ја опишува оваа едноставна т.н. аналогна хемиска замена на една штетна хемикалија со друга штетна хемикалија со чија употреба и манифестацијата на несаканите ефекти повторно ќе настрадаат сегашните и/или идните генерации. Проблемот не е ограничен само на структурните аналози на ВРА. Се среќава и кај многу други групи хемикалии, како што се пестицидите, фталатите, хемикалиите кои го успоруваат горењето, перфлуороалкилни и полифлуороалкилни хемикалии и др.

слој во конзервите и лименките, пластичните садови за чување на храната и водата и др. Сите производи за широка потрошувачка обележани со ознаката „не содржи ВРА“, може да содржат BPS.



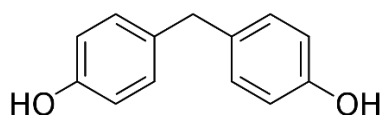
Слика 64. Хемиска структура на бисфенол S

Здравствен ризик

BPS има слични структурни и хемиски карактеристики на ВРА и слични патофизиолошки ефекти во организмот. Добиените резултати од ограничениот број *ин виџро* студии на различни видови ткива и клеточни култури, како и *ин vivo* студиите на животинските модели и контролираните клинички студии објавени во достапната литературата во периодот меѓу 2016 и 2019 година укажуваат дека BPS предизвикува несакани ефекти многу слични на ВРА, како што се метаболички и ендокрини нарушувања, здебелување, оксидативен стрес, оштетување на црниот дроб и генетскиот материјал (*вр.* ДНК), нарушување на репродуктивниот, имунолошкиот и нервниот систем, рак на дојка и др. Леталната доза, LD₅₀, за BPS, орално, за стаорци е 4556 mg/kg.

12.3.15.6 Бисфенол F

Бисфенолот F (Bisphenol F, BPF) е органска хемикалија со хемиска формула [(HOC₆H₄)₂CH₂], прикажана на сликата 65, претставник на групата на бисфеноли.



Слика 65. Хемиска структура на бисфенол F

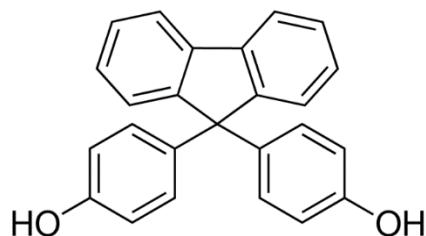
Се употребува во производството на епоксидни смоли, пластични материјали, резервоари и цевки за вода, индустриски подови, лакови, лепила, премази за обложување и формирање на внатрешниот заштитен слој во конзервите и лименките за храната и пијалаците, производството на различни стоматолошки материјали, за изолација на електроматеријалите и др.

Здравствен ризик

Во организмот BPF се врзува за естрогените, андрогените, тироидните и другите хормонски рецептори, предизвикувајќи ендокрини нарушувања со изразени штетни ефекти врз репродуктивниот, нервниот и имунолошкиот систем. Исто така, изложеност на BPF може да предизвика надразнување на кожата и слузокожата, алергиски реакции, појава на хепатотоксично, цитотоксично, генотоксично дејство (оштетување на хромозомите и ДНК) и др. Леталната доза, LD₅₀, за BPF, орално, за стаорци е 4950 mg/kg.

12.3.15.7 Флуорен-9-бисфенол

Флуорен-9-бисфенол или 9,9-бис(4-хидроксифенил)-флуорен (BHPF) е органска хемикалија, прикажана на сликата 66, претставник на групата на бисфеноли.



Слика 66. Хемиска структура на флуорен-9-бисфенол (BHPF)

Се употребува во синтезата на полиестерски полимери, епоксидни смоли, полиуретани, полиестри, полиарилати и полиетри за производство на најразлични производи, како што се заштитните и подните премази, композитни материјали, структурни лепила, изолациски материјали за заштита од удар, влага, топлина и светлина во електронската, автомобилската, вселенската и авиоиндустрија. Употребата на BHPF во производството на материјалите кои доаѓаат во контакт со храната и пијалаците за возрасните и децата, останува непозната за пошироката научна и стручна јавност.

Здравствен ефект

BHPF предизвикува ендокрини нарушувања и цитотоксичност кај експерименталните животни, надразнување на кожата и слузокожата на очите и респираторниот систем, оксидативен стрес и др. Опасен е за животната средина и многу токсичен за водниот свет.

12.3.16 Перхлорати

Перхлоратите се соли (магнезиум-, калиум-, амониум-, натриум-, литиум-) на перхлорната киселина (HClO_4 ; CAS 7601-90-3, анхидрид). Тие се природни и/или синтетички супстанции во цврста или течна состојба, без мирис, лесно растворливи во водата. Нивното присуство во животната средина најчесто е резултат на антропогените извори на контаминација.

Се применуваат во производството на барутот, пиротехничките средства, експлозивите и цврстото ракетно гориво за различни проектили, воздушните заштитни перничиа во автомобилската индустрија, техничките масла, средствата за белење (*ипр.* хипохлорит), гумите, кожата, вештачките ѓубрива, батериите, боите, адитивите за пластичните материјали, како и за производството на кислородот во хемиските генератори во подморниците и авионите и др. Тие се многу реактивни и лесно оксидирачки супстанции, силно експлозивни на висока температура.

Контаминацијата на почвата, површинските и подземните води со перхлоратите може да биде долготрајна, бидејќи тие не се трансформираат ниту разградуваат во присуство на кислородот. Перхлоратите, исто така, може да се формираат и во процесот на деградацијата на натриум хипохлоритот (NaOCl ; CAS 7681-52-9) кој се употребува за дезинфекција на водата за пиење, и на тој начин да го контаминираат системот за снабдување со вода.

Здравствен ризик

Во организмот перхлоратите се внесуваат перорално со конзумирање на контаминираната храна (овошје, зеленчук, млеко, јајца) и водата за пиење или со вдишување. Во согласност со препораките на Националната академија на науки на САД од 2005 година, хроничната изложеност на перхлоратите, перорално, не смее да биде поголема од 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ден}$. Врз основа на инхибицијата на јодниот внес во тироидната жлезда кај здравите возрасни лица, во 2015 година Европската агенција за безбедност на храната воспостави дозволен дневен внес за перхлоратите од 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ден}$.

Краткотрајната изложеност на високи концентрации може да предизвика надразнување на кожата и слузокожата на очите, кашлање, гадење, повраќање и дијареја. Хроничната изложеност може да предизвика оштетување на ГИТ, црниот дроб, бубрезите, респираторниот, кардиоваскуларниот, репродуктивниот и централниот нервен систем. Перхлорната киселина, нејзините соли и прекурзори предизвикуваат нарушување на ендокриниот систем кај луѓето и животните.

Во организмот, перхлоратите го инхибираат јодниот внес во тироидната жлезда, како резултат на нивниот силен афинитет кон натриум(Na^+)/јодид(I^-) симбиотскиот носач¹⁹³, предизвикувајќи притоа намалување на синтезата на тироидните хормони, како што се тријодтиронинот (T_3) и тироксинот (T_4). Поради тоа перхлоратите во минатото се применувале во терапијата и третманот на хипертироидизмот. Тироидните хормони се многу значајни хормони кои учествуваат во регулирањето на метаболичките и развојните функции во организмот.

12.3.17 Хлорфеноли

Хлорфенолите се синтетички органски хемикалии со широка примена во индустријата. Се добиваат со хлорирање на фенолот, дериват на бензенот. Најчесто се застапени во цврста состојба со карактеристичен, интензивен и лесно препознатлив мирис. Се применуваат како антисептици, бактерициди, фунгициди, хемикалии за конзервирање на дрвото и др. Постојат пет основни групи на хлорфеноли, како што се моно-, ди-, три-, тетра- и пента-хлорфенолите и 19 супстанции конгенери, како што се 2-хлорфенол, 4-хлорфенол, 2,4-дихлорфенол, 2,4,5-трихлорфенол, 2,4,6-трихлорфенол, 2,3,4,5-тетрахлорфенол, 2,3,4,6-тетрахлорфенол, 2,3,5,6-тетрахлорфенол, пентахлорфенол и др.

Здравствен ризик

Изложеност на луѓето во работната и животната средина со хлорфеноли најчесто е резултат на нивното производство, употребата како пестициди и антисептици или од деградацијата на другите хемикалии, како што се дериватите на хлорфеноксоцетната киселина. Во организмот се внесуваат перорално, дермално или со вдишување. Само мал број супстанции, најмногу од групата на моно- и ди-хлорфенолите се лесно испарливи. Акутната инхалациска изложеност може да предизвика хеморагии во белите дробови. Останатите хлорфеноли се добро растворливи во водата и може да се најдат во животната средина, површинските и подземните води, почвата, како и во талогот на дното од реките и езерата. Исто така, хлорфенолите, како што се 2-хлорфенолот (2-CP), 2,4-

¹⁹³ (Na^+)/јодид(I^-) симбиотскиот носач во основа е протеин одговорен за транспортот на јодот во фоликуларните клетки на тироидната жлезда.

дихлорфенолот (2,4-DCP), 2,4,6-трихлорфенолот (2,4,6-TCP) се формираат како био-продукти во процесот на хлорирањето на водата за пиење. Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала 2,4,6-TCP во групата 2Б, можен хуман канцероген.

Токсичните ефекти на хлорфенолите зависат од степенот на хлорирање. Изложеност на ниски концентрации предизвикува тремор и грчеви на мускулите, слабост на организмот, атаксија, депресија на централниот нервен систем, поспаност и др. Акутното труење со пентахлорфенол се карактеризира со општа слабост на организмот, шок, тремор, вртоглавица, главоболка, гадење, повраќање, абдоминални болки, тахикардија, терминални грчеви и смрт. Леталната доза, LD₅₀, перорално за пентахлорфенол е 29 mg/kg.

Изложеност на високи концентрации на хлорфеноли предизвикува оштетување на црниот дроб и имунолошкиот систем. Имаат нагрзувачко дејство врз кожата. Се акумулираат во црниот дроб и бубрезите, а ниски концентрации може да се детектираат во мозокот, мускулното и масното ткиво. Во организмот 2,3,5,6-тетрахлорфенолот се метаболизира во многу потоксична супстанција, тетрахлор-*p*-хидрохинон. Неколку претставници од групата на хлорфеноли, како што е 2,4,6-трихлорфенолот предизвикуваат леукемија, рак на црниот дроб, саркоми на меките ткива и тумори на кожата кај експерименталните животни и кај работниците, професионално изложени во работната средина.

13. МИКОТОКСИНИ - ПРИРОДНИ КОНТАМИНЕНТИ ВО ХРАНА

Микотоксините се природни, нискомолекуларни хемикалии, секундарни метаболити на повеќе од 200 различни видови микроскопски габи (мувли) од членовите на родовите на *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Trichothecium*, *Byssochlamys*, *Sclerotinia* и *Claviceps*. Во природата, микотоксините најчесто се застапени како контаминенти на многу производи од растително и животинско потекло, како што се житарките, мешунките, сушениот зеленчук и овошјето, оревите, ф'стаците, кикириките, лешниците, кафето, чаденото месо, рибите, сирењето и другите производи кои се применуваат во исхраната на луѓето. Присуството на микотоксините во храната е резултат од интеракцијата на многубројните хемиски, физички и биолошки фактори кои влијаат на условите за појавата на инфекцијата, развојот на мувлите и синтезата на токсините. Големо влијание врз метаболизмот и продукцијата на микотоксините имаат генетските фактори и условите на средината во која се развиваат мувлите, како што се климатските услови, температурата, влажноста, рН на средината, составот на супстратот, брзината и начинот на сушење на производите, условите на складирање, присуството на инсектите, хемискиот третман и др.

Познати се неколку илјади секундарни метаболити на различните видови мувли. Некои од нив, како што се антибиотиците, фитотоксините и микотоксините имаат изразена биолошка активност во живите организми. Бројот на познатите секундарни метаболити се проценува на околу 3000, а од нив само околу 400 се познати секундарни токсични метаболити на микроскопските габи. Микотоксините се релативно стабилни соединенија. Најголемиот број микотоксини имаат цитотоксично дејство кое се манифестира со оштетување на клеточната структура, интерференција со виталните клеточни процеси, како што се синтезата на РНК, ДНК и некои протеини, инхибиција на респираторниот клеточен систем и др. Во однос на нивната застапеност, токсичното дејство и ризикот врз животот и здравјето на луѓето и животните се проценува дека 20-30 микотоксини од вкупниот број микотоксини имаат познато еколошко, медицинско, нутритивно и економско значење. Овие микотоксини се разликуваат меѓусебно во зависност од видот на мувлите кои ги синтетизираат, хемиската структура, механизмот на дејство и токсичност.

Според дејството врз организмот и болестите кои ги предизвикуваат, микотоксините се класифицираат во неколку групи, и тоа:

- **Хепатотоксини** - предизвикуваат оштетување на хепатоцитите и рак на црниот дроб, како што се афлатоксините, фумонизините, стеригматоцистинот, рубратоксинот, лутеоскиринот и др.
- **Невротоксини** - предизвикуваат оштетување и депресија на нервниот систем и крвање во мозокот, како што се патулинот, фумонизинот, треморгените, трихотецените и др.
- **Нефротоксини** - предизвикуваат оштетување на бубрезите, како што се охратоксинот, цитрининот и др.
- **Естрогени токсини** - предизвикуваат нарушување на ендокрината функција и дегенерација на репродуктивниот систем кај животните, како што се зеараленонот, зеараленолот, Т-2 токсинот и др.

- **Цитотоксини-некротоксини** - предизвикуваат оштетување на епителните клетки на слузницата на ГИТ и кардиоваскуларниот систем, дерматитис и фотосензибилизација на кожа, како што се трихотецените.
- **Имунотоксини** - предизвикуваат имуносупресија во организмот, како што се охратоксините, трихотецените и другите различни групи микотоксини.
- **Респираторни токсини** - предизвикуваат оштетување или крвање на белите дробови и имуносупресија во организмот, како што се афлатоксините, фумонизините, трихотецените, сатратоксинот, роридините и др.
- **Гастроинтестинални токсини** - предизвикуваат повраќање, дијареја, хеморагии во ГИТ, некроза, фиброза и анорексија, како што се Т-2 токсинот, вомитоксинот, афлатоксините и др.

Луѓето и животните се изложени на несаканото биолошко дејство на микотоксините најчесто со директна контаминација на храната или индиректно со употреба на контаминирани намирници во обработката на храната или со консумирање на храната која содржи остатоци на микотоксините. Во прехранбените производи тие може да бидат застапени како контаминенти истовремено во комбинација на афлатоксини, фумонизини, трихотецени, зеараленон, патулин и др. Вообичаените постапки кои се применуваат во производството и преработката на храната не ги инактивираат микотоксините. Исто така, тие се многу стабилни во однос на различните методи кои се применуваат при конзервирањето на храната. Нивното отстранување и/или намалување на контаминацијата во земјоделските и прехранбените производи може да се постигне со спречување на развојот на мувлите и синтезата на токсините во сите фази на производството, собирањето, транспортот, преработката, складирањето и продажбата. Зачестената појава на микотоксините, покрај докажаните несакани ефекти врз животот и здравјето на луѓето и животните влијае на намалувањето на приносот и квалитетот на прехранбените производи и храната и предизвикува големи економски загуби. Според научните литературни податоци, приближно 25% од вкупното светско производство на житарките е контаминирано со најмалку еден вид микотоксин.

Микотоксините се биоаккумулативни хемикалии. Во организмот може да предизвикаат акутни и хронични заболувања т.н. микотоксикози, кои се проследени со хеморагии и други несакани ефекти. Се карактеризираат со канцерогено, мутагено, тератогено, невротоксично, имуносупресивно и естрогено дејство. Не се пренесуваат меѓу луѓето или животните со непосреден контакт. Симптомите на изложеност зависат од видот на микотоксинот, количеството и времето на изложеност, полот, возраста, општата здравствена состојба на организмот, синергистичките ефекти како резултат од генетските фактори, исхраната, интеракциите со другите микотоксини и токсичните хемикалии. Исто така, состојбата на организмот дополнително може да ја влошат и другите фактори, како што се намалениот внес на храната и/или гладувањето, некои инфективни заболувања, злоупотребата на алкохолот и др. Проблемот на контаминацијата на храната со микотоксините е сè поизразен последниве години како резултат од појавата на т.н. „здрава храна“ произведена без употреба на пестициди и вештачки ѓубрива.

Многу интернационални агенции, како што се Светската здравствена организација (WHO), Организацијата за храна и земјоделство на ООН (FAO),

IARC и Европската агенција за безбедност на храната (EFSA) спроведуваат постојани програми и активности кои се однесуваат на анализата на хемиската опасност и проценката на ризикот при изложеност на микотоксините, а со цел континуирано и систематско следење и унапредување на превенцијата и контролата на контаминацијата на храната за луѓето и животните. Во земјите членки на ЕУ се применуваат директивата 2006/1881/ЕС и препораката на Европската Комисија 2006/576/ЕС со кои се регулираат максимално дозволените концентрации за микотоксините присутни во прехранбените производи, методите кои се употребуваат за нивната анализа, начинот на земање и подготовка на примероците и др. Контролата на присуството на афлатоксините во храната за животни во земјите членки на ЕУ се спроведува во согласност со директивата 2002/32/ЕС.

13.1 Афлатоксини

Афлатоксините¹⁹⁴ се хетероциклични метаболити, секундарни продукти на метаболизмот на различните мувлени од родот *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. niger*, *A. parasiticus*, *A. nomius*, *A. pseudotamarii*), кои се карактеристични за областите со умерено континентална, суптропска и тропска клима. Се среќаваат во различните видови житарки (*ūp.* пченка, пченица, просо, ориз) и семе (*ūp.* соја, сончоглед, памук), зачините (*ūp.* чили, црн бибер, коријандер), кикириците, ф'стаците, бадемите, лешниците, оревите, какаото, сувото овошје, производите од месо и млеко (*ūp.* сирење, урда, јогурт, кефир) и др.

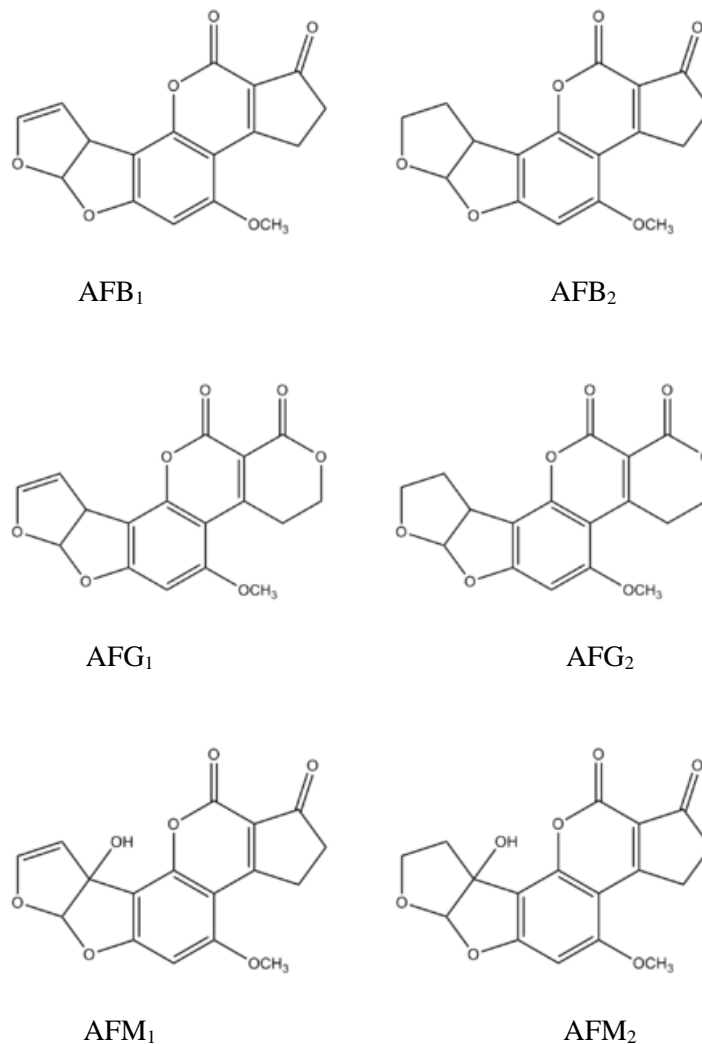
Во 1957 година на фармите во Англија забележан е помор на многу домашни и диви животни од дотогаш непозната болест. Во следните неколку години е регистриран помор на околу 100000 мисирки и друга живина од непозната т.н. „мисиркина X“ болест или „хеморагичен синдром“. Сознанијата за постоењето на микотоксините за првпат јавно се објавени во 1960 година во Англија со што се утврдени и причините за поморот на живината и другите животни. Имено, мистериозната болест, всушност е труење со афлатоксините¹⁹⁵ како резултат од присуството на мувлите (*A. flavus*, *A. parasiticus* и *Trichocomaceae*) во брашното од кикирики, увезено од Бразил и употребено во исхраната на животните.

Денес, познати се повеќе од 30 видови афлатоксини, меѓу кои најпознати се оние кои се означуваат според бојата на нивната флуоресценција под UV светлина од 366 nm, (B-Blue, сино; G-Green, зелено), и тоа: афлатоксин B₁ (AFB₁; CAS 1162-65-8), афлатоксин B₂ (AFB₂; CAS 7220-81-7), афлатоксин G₁ (AFG₁; CAS 1165-39-5) и афлатоксин G₂ (AFG₂; CAS 7241-98-7), слика 67. Покрај нив се среќаваат и други афлатоксини, како што се AFM₁ (CAS 6795-23-9) и AFM₂ (CAS 6885-57-0) дихидродеривати на AFB₁ и AFB₂ кои настануваат како продукти од биолошката трансформација во млечните жлезди на животните, хранети со контаминирани производи. Овие микотоксини се стабилни при пастеризацијата и стерилизацијата на млекото и млечните производи. Изложеност на релативно мали количества AFM₁, може да предизвика несакани ефекти во организмот на луѓето, особено децата. Исто така, како контаминенти во храната за луѓето и животните, многу ретко и во минимални количества може да бидат присутни и

¹⁹⁴ Називот афлатоксин е комбинација од буквата „А“, која потекнува од родот *Aspergillus*, зборот „fla“, кој потекнува од членот *A. flavus* и зборот „toxicum“, кој значи токсин (отров).

¹⁹⁵ Токсичното дејство на афлатоксините е резултат на акутната некроза на црниот дроб и хиперплазија на жолчните канали.

други афлатоксини, како што се AFB₂A, AFG₂A, AFGM₁, AFM₂A, AFGM₂, AFB₃, афлатоксикол, паразитикол и др.



Слика 67. Хемиска структура на основните групи афлатоксини (AF):
AFB₁, AFB₂, AFG₁, AFG₂, AFM₁ и AFM₂

Според хемиската структура афлатоксините се дифуранокумарински деривати и се делат во две групи:

1 група: Дифурокумароциклопентани (AFB₁, AFB₂, AFB₂A, AFM₁, AFM₂, AFM₂A и афлатоксикол);

2 група: Дифурокумаролактони (AFG₁, AFG₂, AFG₂A, AFGM₁, AFGM₂, AFB₃) (AFB₂ и AFG₂ се дихидрокси деривати на AFB₁, односно AFG₁)

Афлатоксините се нерастворливи во неполарните растворувачи, слабо растворливи во водата и добро растворливи во поларните органски растворувачи, како што се метанолот, ацетонот и ацетонитрилот. Тие се нестабилни во кисела (pH<3) и алкална средина (pH>10). На темно, растворите на афлатоксини во хлороформ и бензен се стабилни неколку години. Во присуство на влага, киселини или бази, афлатоксините претрпуваат структурни деформации со отворање на лактонскиот прстен и декарбоксилација на

температура повисока од 100 °C. Присуството на оксидациските соединенија, како што се NaClO, KMnO₄, H₂O₂, Cl₂ и O₃ може да влијае на промената на нивната структура и намалувањето на способноста за флуоресценција. AFB₁ е стабилен на висока температура до 260 °C и поради тоа не може да се отстрани со термичката обработка на храната.

Здравствен ризик

Акутната и хроничната изложеност на организмот т.н. афлатоксикоза се манифестираат со појава на многу несакани ефекти. Акутната изложеност на високи дози најчесто е летална, проследена со воспалителни процеси на ГИТ, масна дегенерација и крвавење на црниот дроб, додека хроничната изложеност се манифестира со жолтица, рак на црниот дроб и бубрезите, имunosупресија и други патолошки состојби. Афлатоксините се токсични хемикалии со докажано канцерогено, мутагено и тератогено дејство со висок потенцијал во предизвикувањето на вродените дефекти кај децата. Исто така, тие се карактеризираат со имunosупресивно дејство кое се манифестира со намалување на отпорноста на организмот кон инфективните болести, како што се ХИВ/СИДА, туберкулоза и др.

Со различните лабораториски тест системи и епидемиолошките студии, утврдено е дека изложеност на AFB₁ преку храната предизвикува појава на рак на црниот дроб кај хуманата популација. Од досега познатите, AFB₁ е најсилниот природен канцероген на црниот дроб со изразена токсичност. Ефектот се манифестира со третирање на експерименталните животни со доза од 10 µg/kg. Канцерогеното дејство се должи на неговите реактивни метаболити, како што е 2,3-епокси-AFB₁ (или AFB₁-8,9-епоксид), кој реагира со гванидин азотната база од ДНК и некои протеини од хепатоцитите во црниот дроб. Високите дози AFB₁ предизвикуваат тешки оштетувања на хепатоцитите и појава на акутен хепатитис, жолтица, цироза на црниот дроб и др. Продолжената изложеност и интеракцијата на афлатоксините со ДНК предизвикува мутации во генетскиот код и зголемен ризик за појава на рак на црниот дроб. Метаболитите на AFB₁ во организмот може да се коњугираат со глутатион (GSH) во присуство на ензимот глутатион S-трансфераза, при што се формираат AFB₁-GSH-коњугати кои се елиминираат преку урината и жолчката. Со оваа реакција може да се утврди отпорноста на одредени животински видови, изложени на AFB₁. Леталната доза, LD₅₀, орално за зајак е 0,30 mg/kg, за стаорец е 5,5-7,2 mg/kg и 9,0 mg/kg за глушец.

Во 1974 година во Индија, поради консумирање на пченица контаминирана со AFB₁ во концентрации од 2000-6000 µg/kg, регистрирана е ненадејна епидемија на хепатитис со повеќе од 100 смртни случаи. Индивидуалните разлики во метаболизмот на афлатоксинот и некои специфични заболувања, како што се вирусниот хепатитис В и С и цирозата на црниот дроб се дополнителни фактори кои имаат негативно влијание врз чувствителноста на организмот и појавата на рак на црниот дроб кај многу поединци. Резултатите од епидемиолошките студии спроведени во некои области од Брег на Слонова Коска, Кина, Кореја, Мозамбик, Свазиленд¹⁹⁶, Судан, Тајланд и Филипини, кои во текот на целата година се карактеризираат со висока влажност и температура, покажале

¹⁹⁶ Официјалниот службен назив на државата Свазиленд од април 2018 година е Кралството Есватини.

зачестена појава на рак на црниот дроб кај локалното население поради конзумирање на храна контаминирана со АFB₁.

Во согласност со препораките на IARC, афлатоксинот B₁ е распределен во групата 1, во која се вбројуваат многу супстанции со докажано канцерогено дејство, со исклучок на афлатоксинот M₁, кој е распределен во групата 2B, можен хуман канцероген. Според СЗО за афлатоксините не постои толерантен дневен внес¹⁹⁷.

Познавањето на потенцијалниот ризик од изложеност на контаминирана храна со афлатоксини овозможува спроведување на многу меѓународни законски акти со кои се регулира нивното присуство во храната за луѓето и животните. Во САД, МДК за афлатоксините според FDA е 100-300 µg/kg во пченка и сточна храна, 0,5 µg/kg во млеко и 20 µg/kg во другите производи. Во земјите членки на ЕУ, според директивата 2006/1881/ЕС, дополнета со директивата 2010/165/ЕС, максималното количество на АFB₁ во прехранбените производи за директна хумана употреба е 2 µg/kg, за млекото 0,05 µg/kg и 5 µg/kg за сточната храна.

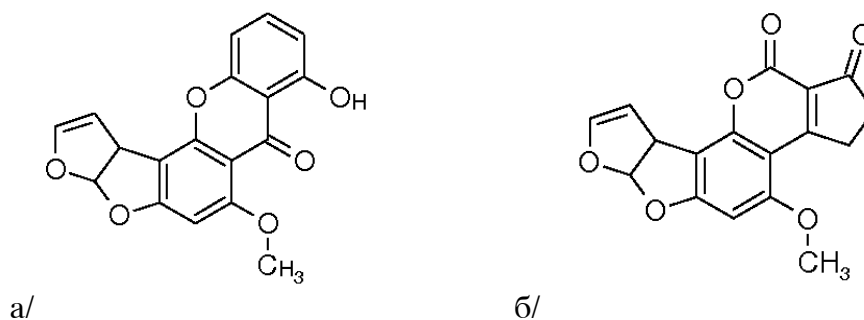
Присуството на афлатоксините во храната за луѓето и животните може да се намали првенствено со добри земјоделски мерки, соодветно складирање и чување на производите и примена на низа специфични процеси на преработка и деконтаминација, како што се топлината, UV светлината, оксидирачките супстанции, алкалиите и др. Колку навистина ќе се отстранат ќе зависи од видот на производот, стабилноста на афлатоксините и нивната интеракција со другите супстанции во храната. Населението од сиромашните тропски земји многу често практикува да конзумира мало количество глина која го намалува токсичното дејство на афлатоксините, како резултат на нејзиното својство за атсорпција. Оваа постапка е многу корисна, меѓутоа не е многу практична, бидејќи глината истовремено ги атсорбира и хранливите супстанции, неопходно потребни за организмот. Исто така, се применуваат и други неоргански атсорбенси, како што се активниот јаглен, бентонитот и зеолитите кои делуваат превентивно кај луѓето и животните.

13.2 Стеригматоцистин

Стеригматоцистинот (CAS 10048-13-2) е микотоксин кој го продуцираат микроскопски габи (мувли), како што се *A. flavus*, *A. versicolor*, *A. sydowi*, *A. nidulans*, *Bipolaris* spp., *Chaetomium* spp. и *Emericella* spp., кои се среќаваат првенствено во пченката, пченицата, јачменот, кафеавиот ориз, гравот, зеленото кафе, некои видови сирења, кикириките и др. Се внесува во организмот преку контаминираната храна, но исто така и преку белите дробови со инхалација на конидиите од мувлата на стеригматоцистинот. Имено, мувлата од *Aspergillus versicolor* која го продуцира овој микотоксин, многу често се развива во влажни простории на подлоги сиромашни со нутриенти, како што се бетонот и гипсот. Поради тоа, претставува опасност и висок ризик за здравјето на луѓето кои претстојуваат во такви простории. Стеригматоцистинот, слика б8а, е структурно сличен на афлатоксините и прекурзор во биосинтезата на афлатоксинот B₁,

¹⁹⁷ Максимално дозволените концентрации за овие супстанции во храната се поставени по начелото, ALARA, акроним од англиски јазик: As Low As Reasonably Achievable, кој се користи во безбедност од физичка и хемиска опасност, а се темели врз минимизирањето на дозата на изложеност и ограничувањето на ослободувањето во животната средина со користење на сите погодни методи. Начелото ALARA може да помогне да се спречи непотребното изложување, како и прекумерното изложување. Во слободен превод, значи колку што е можно пониско.

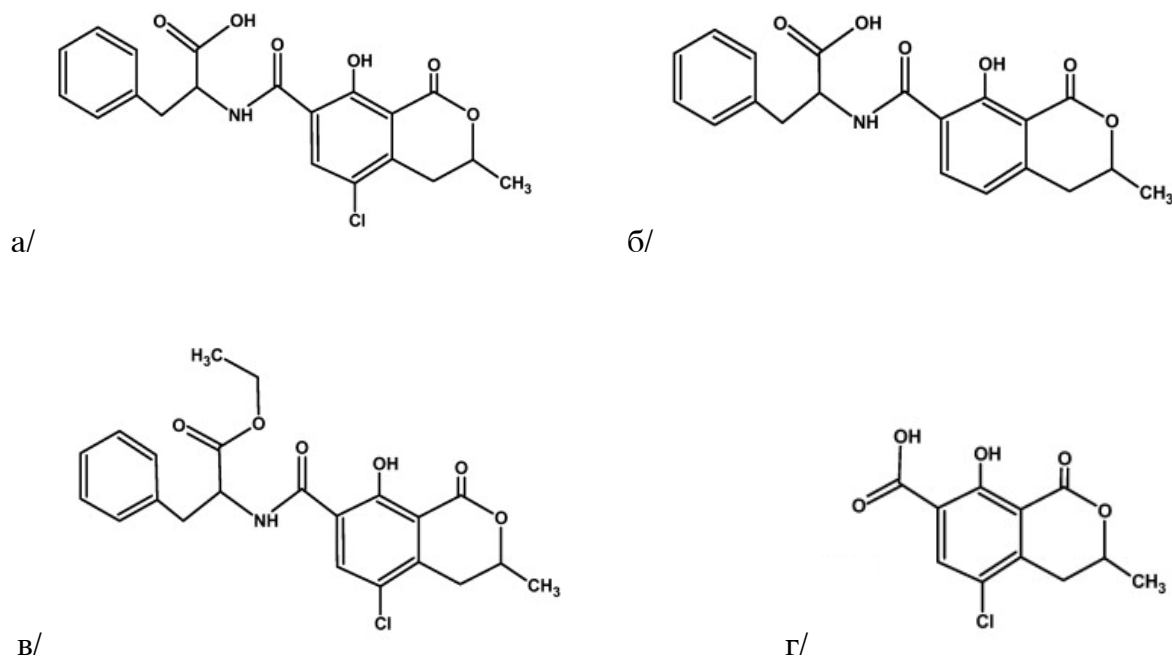
слика 68б. Има слично хепатоканцерогено, мутагено и тератогено дејство кое се должи на присуството на метаболитите, како што се епоксидите. Според IARC, стеригматоцистинот е класифициран во групата 2Б, можен хуман канцероген. Леталната доза, LD₅₀, орално, за глушец е 800 mg/kg. Максималната дозволена концентрација за стеригматоцистинот во храната сè уште не е дефинирана.



Слика 68. Хемиска структура на а/ стеригматоцистин; б/ афлатоксин В₁

13.3 Охратоксин А

Охратоксинот А (ОТА; CAS 303-47-9) е најтоксичниот претставник од групата на нефротоксични микотоксини, наречени охратоксини. Во оваа група се вклучени седум хемиски слични соединенија, како што се охратоксин В (ОТВ; CAS 4825-86-9), охратоксин С (ОТС; CAS 4865-85-4), охратоксин α (ОТ_α; CAS 19165-63-0), слика 69а/б/в/г и некои други кои се карактеризираат со различна токсичност и застапеност во прехранбените производи.



Слика 69. Хемиска структура на а/ охратоксин А; б/ охратоксин В; в/ охратоксин С; г/ охратоксин α

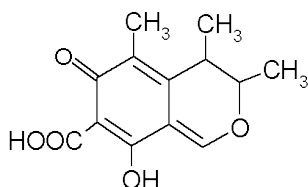
ОТА е секундарен метаболит на мувлите од родот *Aspergillus*, *Petromyces*, *Neopetromyces* и *Penicillium*. Најчесто контаминирани производи се житарките (*ūp.* пченка, пченица, јачмен, 'рж), сокот од грозје и виното, зеленото кафе, какаото, сушеното овошје, зачините, кикирики и др. Контаминацијата може да се појави во процесите на производството, преработката или чувањето/складирањето на прехранбените производи. ОТА е липофилна, термостабилна и токсична супстанција. Дозволените концентрации на ОТА во некои производи се: житарки 0,3-1,6 µg/kg, кафе 0,8 µg/kg, вино 0,01-0,1 µg/kg. Во земјите членки на ЕУ, максимално дозволеното количество на резидуи од ОТА во житарките и нивните производи за хумана употреба е 5 µg/kg. Леталната доза, LD₅₀, орално, за куче е 0,2 mg/kg и 50 mg/kg за глушец.

Здравствен ризик

ОТА се акумулира во бубрезите, црниот дроб, мускулното и масното ткиво на животните, а во организмот на луѓето се внесува со контаминирани млеко и/или месо. Се карактеризира со хепатотоксично, нефротоксично, имунотоксично, канцерогено и тератогено дејство кај различни животински видови. Појавата на нефропатија, т.н. „Балканска ендемска нефропатија“ (БЕН), карактеристична за некои региони од Балканскиот Полуостров (од Босна и Херцеговина, Хрватска, Србија, Црна Гора, Бугарија и Романија) со непозната етиологија¹⁹⁸ се поврзува со повисокото ниво на ОТА и цитрининот во храната за хумана употреба. БЕН е дегенеративно ирреверзибилно заболување на бубрезите со смртен исход. Според IARC, ОТА е класифициран во групата 2Б, можен хуман канцероген.

13.4 Цитринин

Цитрининот (CAS 518-75-2), слика 70, е микотоксин кој е изолиран од мувлата *Penicillium citrinum*, *Trichomaceae* и од неколку други претставници на родот *Aspergillus* (*A. terreus* и *A. niveus*) широко распространети во регионите на кои се одгледуваат житарките (*ūp.* пченка, пченица, овес, јачмен, 'рж, ориз) и овошјето. Предизвикува вазодилатација¹⁹⁹, бронхоконстрикција²⁰⁰, зголемен мускулен тонус и други несакани ефекти во организмот. Има хепатотоксично, нефротоксично и канцерогено дејство кај луѓето и животните. Леталната доза, LD₅₀, орално, за стаорец е 50 mg/kg.



Слика 70. Хемиска структура на цитринин

¹⁹⁸ Етиологија (*etia*=причина, *logos*=наука, мислење, збор) е термин за принцип на ред и знаење или област во медицината која се занимава со испитување на причините за појавата на одредени состојби и/или болести со цел да се олесни лекувањето. Во практиката најчесто се применуваат клинички и лабораториски дијагностички методи, а во научните цели, епидемиолошките студии.

¹⁹⁹ Медицински поим кој означува ширење на крвните садови.

²⁰⁰ Стегање (констрикција) на дишните патишта во белите дробови од различна етиологија.

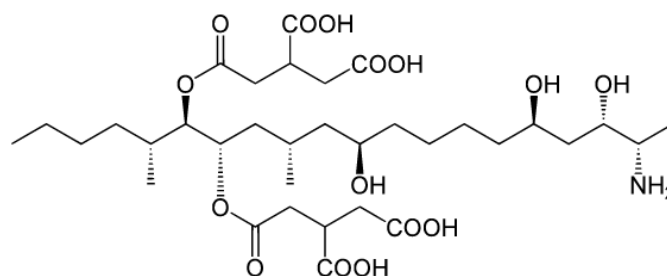
13.5 Фумонизини

Фумонизините (F) се голема група микотоксини, откриени во 1988 година. Тие се производ на мувлите од родот *Fusarium* и *Alternaria*, карактеристични за областите со умерена или топла клима. Застапени се во многу видови житарки (*џр.* пченка, пченица, 'рж, јачмен), сладкиот компир, оревите и во некои видови сирење. Од 14 различни фумонизини, контаминенти во храната за луѓето и животните, најзначајни се фумонизините од серија В (FB₁, FB₂, FB₃, FB₄) кои се амини и фумонизини од серија А (А₁ и А₂) кои се амиди. Се карактеризираат со единствени физички својства, како што се растворливост во вода, стабилност на високи температури и во алкалии. Слабо се апсорбираат и брзо се елиминираат од организмот во неизменет облик.

Изложеност на фумонизините кај луѓето може да предизвика гастроинтестинални нарушувања, оштетување на црниот дроб, панкреасот, белите дробови, бубрезите, тироидната жлезда и нервниот систем. Имаат хепатотоксично, нефротоксично, невротоксично и канцерогено дејство утврдени кај експерименталните животни. Механизмот на токсичното дејство е комплексен и непознат во целост. Се претпоставува дека фумонизините ја инхибираат синтезата на сфинголипидите²⁰¹ и предизвикуваат кардиоваскуларни и нервни нарушувања во организмот. Исто така, овие микотоксини се поврзуваат и со појавата на рак на хранопроводникот и црниот дроб во организмот.

13.5.1 Фумонизин В₁

Фумонизинот В₁ (FB₁; CAS 116355-83-0) е микотоксин, слика 71, производ на метаболизмот на габата *Fusarium verticillioides*. Перорален внес на FB₁ преку пченката се поврзува со зачестена појава на рак на хранопроводникот и црниот дроб во области во кои пченката е доминантен производ во исхраната на луѓето, како што се Јужна Африка, Кина и јужниот дел на САД. Краткотрајна изложеност може да предизвика хепатотоксичен ефект и фиброза, додека продолжена изложеност на FB₁ предизвикува хроничен хепатитис и фиброза која води кон цироза на црниот дроб. Како тумор-промотор, FB₁ предизвикува хиперплазија на хепатоцитите и оштетување на црниот дроб кај стаорците. Според IARC, FB₁ е класифициран во групата 2Б, можен хуман канцероген.



Слика 71. Хемиска структура на фумонизин В₁ (FB₁)

²⁰¹ Свингололипидите се биолошки активни супстанции во организмот кои го контролираат растот, диференцијацијата на ткивата и клеточната смрт. Фумонизините од серија А и серија В се структурно слични на сфинголипидот, свингозин, кој е застапен во високи концентрации во нервното ткиво.

13.6 Трихотеценски микотоксини

Трихотеценските микотоксини или трихотецени се најголемата група микотоксини, производ на мувлите од родот *Fusarium*, *Cephalosporium*, *Myrothecium*, *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Phomopsis*, *Stachybotrys*, *Verticimonosporium* и др. Сите познати претставници од оваа група микотоксини, како што се Т-2, НТ-2, (деокси)ниваленол, диацетоксисцирпенол, ангвидин, кротоцин, роридин А, сатратоксин Н и верукарин А се слични соединенија кои во основа имаат тетрацикличен сесквитерпеноиден 12,13-епокси-трихотеценски прстен. Нивната хемиска структура се карактеризира со хидроксилна (ОН) група на позиција С-3, ацетилокси (AcO; CH₃-C(=O)-O-) група на позиција С-4 и С-15, водород (H) на позиција С-7 и естерски врзана изовалерил [OCOCH₂CH(CH₃)₂] група на позиција С-8. Според првиот член од оваа низа, кој е откриен во 1948 година и е наречен трихотецен, целата група хемиски слични соединенија го добила називот трихотецени.

Првиот природен токсин, Т-2 токсинот е изолиран од мувросана пченица во минатиот век, како резултат од извршените лабораториски испитувања во врска со леталните токсикози на млечниот добиток во САД. Од тогаш до денес, изолирани се повеќе од 180 трихотецени, распределени во две главни групи, макроциклични и немакроциклични трихотеценски микотоксини. Врз основа на нивната хемиска структура, немакроцикличните трихотецени се делат во 4 групи (А, В, С, D), и тоа:

- **група А:** Т-2 токсин, НТ-2 токсин, Т-2 триол, диацетоксисцирпенол (DAS), 15-моноацетоксисцирпенол, сцирпентриол, неосоланиол (NEO), 8-ацетил тетраол;
- **група В:** ниваленол (NIV), деоксиниваленол (DON, Vomitoxin), фузаренон X (FUS X), 3-ацетил-деоксиниваленол (3-ac-DON), 15-ацетил-деоксиниваленол (15-ac-DON);
- **група С:** кротоцин (bis-епоксиди), бакарин; и
- **група D:** верукарин, сатратоксин, роридин (макроциклични трихотецени).

Трихотеценските микотоксини се развиваат секогаш во услови на висока влажност (>14%) во воздухот и температура помеѓу 6-24 °C. Најчесто се наоѓаат како контаминенти во сојата, бананите, семките од сончоглед, житарките, како што се пченката, пченицата, јачменот, оризот и нивните производи (*ἱр.* брашно, слад, пиво, храна за деца). Исто така, можат да навлезат во синџирот на исхраната преку месото, млекото и јајцата добиени од животните кои се хранети со контаминирана храна. Се карактеризираат со хемиска и топлотна стабилност и многу тешко се инактивираат во процесите на производството и преработката на прехранбените производи со вообичаените постапки (*ἱр.* автоклавирање).

Здравствен ризик

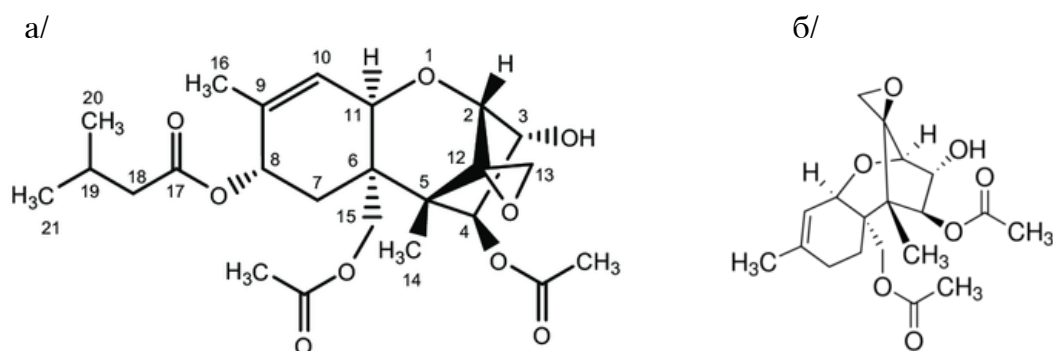
Трихотецените се силни инхибитори на синтезата на некои протеини, ДНК и РНК во клетките, транспортот на есенцијалните супстанции низ клеточната мембрана, како и на другите слични процеси во организмот на луѓето и животните. Исто така, предизвикуваат имunosупресија проследена со секундарна бактериска инфекција и одложена хиперсензибилизација. Претставниците од групата А и В имаат изразено токсично дејство.

Трихотецените од групата D имаат изразена акутна токсичност и цитотоксичност која опаѓа во низата од А>В>С. Исто така, изложеност на

трихотецените од групата D предизвикува тремор, болки во очите и замаглување на видот, главоболки, кашлање, мали тврди пликови исполнети со течност на изложените делови на кожата (*ūp.* рацете, лицето, вратот), обилно повраќање и дијареја, често проследени со крвава содржина. Забележани се акутни лезии на кожата кои се долготрајани во текот на неколку недели, силни абдоминални болки и обилни крвавења од носот и устата. Акутната изложеност е проследена со некроза на желудникот и тенкото црево.

Хистопатолошките испитувања укажуваат на хиперемија²⁰² на дигестивната мукоза, оштетување на црниот дроб, слезината, бубрезите и едем на белите дробови со летален исход во текот на неколку часови.

Најтоксичните претставници од сите трихотецени се Т-2 токсинот и диацетоксисцирпенол, слика 72а/б, чии ефекти се манифестираат со силно изразени гастроинтестинални, дерматолошки и невролошки нарушувања, забележани кај експерименталните и домашните животни.



Слика 72. Хемиска структура на а/ Т-2 токсин; б/ диацетоксисцирпенол

Т-2 токсинот (CAS 21259-20-1) многу брзо се апсорбира и дистрибуира во организмот. Ја поминува плацентата и крвно-мозочната бариера. Се метаболизира со процесите на деацетирање, хидроксирање, коњугација со глукуронската киселина и деепоксидација. Елиминацијата од организмот се одвива преку урината и жолчката и не се биоакумулира во ткивата. Процесот на биотрансформацијата на Т-2 токсинот во организмот се одвива со реакциите на хидролиза на АсО групата на позиција С-4 и деацетирање во присуство на неспецифичните микрозомални (СУР) ензими естерази од црниот дроб, бубрезите и слезинката со што Т-2 токсинот се преведува во помалку токсичен метаболит, хидрокси трихотецен-2 (НТ-2 токсин). Притоа се формираат и други метаболити, како што се Т-2 триол, Т-2 тетраол, неосоланиол (НЕО), 3-хидрокси Т-2 и 3-хидрокси НТ-2. Метаболитот 3-хидрокси Т-2 се карактеризира со повисока токсичност во однос на Т-2 токсинот.

Акутната токсичност при изложеност на Т-2 токсинот се карактеризира со цитотоксично, хематотоксично и имunosупресивно дејство во зависност од видот, полот, староста на организмот, општата здравствена состојба на животните, начинот на внес, дозата и времетраењето на изложеност. Токсичното дејство се

²⁰² Зголемено количество на крв во крвните садови во некое ткиво, орган или дел од организмот. Оваа состојба доведува до зголемување на нивниот волумен и/или нарушување на нивната функција.

манифестира со слабење, патолошки промени на желудникот и црниот дроб, крвавења, леукоцитоза²⁰³, општа слабост на организмот и смрт. Леталната доза, LD₅₀ за T-2 токсинот, орално за глувци е 10,0 mg/kg и 3,7 mg/kg, орално за стаорци.

Појавата на првото епидемско труење на луѓето со трихотецени во 1932 година во поранешниот Советски Сојуз, познато како алиментарна токсична алеукија (АТА) се поврзува со изложеност на T-2 токсинот кој предизвикува силно хеморагично воспаление, некроза и улцерации на желудникот и цревата, оксидативен стрес, оштетување на црниот дроб, бубрезите, мозокот и периферните ганглии на вегетативниот нервен систем, леукопенија²⁰⁴, анемија, сепса и други несакани ефекти и интеракции во организмот.

Според податоците од достапната стручна и научна литература, масовни труења кај луѓето и животните се забележани во Јапонија, САД, Русија, Индија, Украина, Унгарија, Финска, Франција, Италија, Норвешка и во другите држави. Најчести „домаќини“ на овие микотоксини се житарките (*ipr.* пченица, јачмен, 'рж, овес), сламата и сеното. Забележани се случаи на труење на многу видови домашни животни, како што се коњи, говеда, овци и свињи. Етиологијата на некои заболувања кај луѓето и домашните животни не била позната многу години. За некои од нив подоцна е утврдено дека се резултат на токсикозите, предизвикани од трихотеценските микотоксини. Оттаму, не е исклучена можноста за постоење на случаи на труење и во другите држави кои останале неразјаснети и нерегистрирани, првенствено поради непознавањето на етиологијата на заболувањето.

13.7 Зеараленон

Зеараленонот (ZEA, ZON, F-2 микотоксин; CAS 17924-92-4) е нестероиден естроген микотоксин или микоестроген, метаболит на многу мувли од родот *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. oxysporium*, *F. culmorum*, *F. tricinctum* и *F. moniliforme*) кои успеваат во топлите и влажните услови најчесто на житарките, брокулите, хмељот и зелката. Припаѓа на групата на фитоестрогени и досега се познати 15 различни деривати кои се карактеризираат со различна биолошка активност. По хемиска структура е лактон на 6-β-резорцинолната киселина и во основа има слична конфигурација (фенолно јадро) на естрогените супстанции, како што се естрадиолот, естриолот и стилбестролот. Зеараленонот и производите на неговиот метаболизам, како што се α-зеараленол и β-зеараленол, слика 73а/б/в, и зеараланолот застапени се во кикириките, во производите на ферментацијата на пченката (*ipr.* пиво), во храната од животинско потекло (*ipr.* месо, млеко, сирење) и во сточната храна. Зеараленонот е нерастворлив во водата, а добро растворлив во алкохолот и алкалните раствори. Тој е исклучително стабилен природна хемикалија која не се распаѓа при термичка обработка на храната со печење или со готвење.

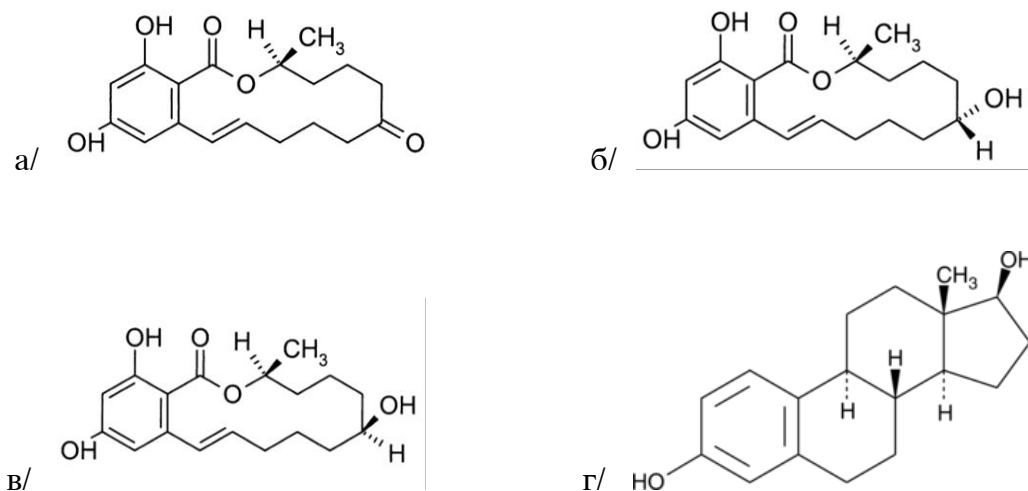
Здравствен ризик

Внесен перорално во организмот брзо се апсорбира, а се елиминира преку жолчката. Поради неговата слична хемиска структура со природните и

²⁰³ Зголемен број на белите крвни клетки, леукоцити во крвта над нормалните физиолошки вредности. Оваа состојба се појавува како резултат на бактериски или вирусни инфекции, алергиски реакции и тумори во организмот.

²⁰⁴ Намален број на белите крвни клетки (леукоцити) во крвта под нормалните физиолошки вредности. Оваа состојба доведува до зголемен ризик од појава на инфекции.

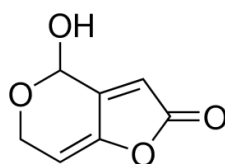
синтетичките естрогени хормони (17 β -естрадиол), слика 73г, зеараленонот има изразено неповолно дејство врз репродуктивниот систем на животните кои се хранат со контаминираната сточна храна. Имено, зеараленонот и неговите метаболити предизвикуваат инхибиција на хипоталамусот, морфолошки и функционални нарушувања на репродуктивните органи, атрофија на јајниците и тестисите, инхибиција на процесот на овулација, хипертрофија на млечните жлезди и други несакани ефекти. Го пореметува процесот на коагулација и се карактеризира со хепатотоксично и хематотоксично дејство.



Слика 73. Хемиска структура на а/ зеараленон, б/ α -зеараленол; в/ β -зеараленол; г/ 17 β -естрадиол

13.8 Патулин

Патулинот (PAT; CAS 149-29-1) е микотоксин, слика 74, секундарен метаболит од мувлите на родот *Penicillium* (*P. patulum* и *P. expansum*), *Aspergillus* и *Byssochlamys*, познати патогени на овошјето, многу често присутни при гниењето на јаболката, крушите, смоквите и доматиите. Исто така, контаминацијата со патулин е присутна и кај зеленчукот, во зрната од пченка, пченица, ориз, некои видови сирења, кикирики, ореви и лешници. Во почетокот, кога бил откриен и изолиран во 40-тите години на минатиот век, патулинот бил дефиниран како антибиотик (комерцијален назив „терцинин“) со широк спектар на дејство против грам-позитивни и грам-негативни бактерии, меѓутоа оваа класификација подоцна била напуштена првенствено поради неговата токсичност за луѓето и животните.



Слика 74. Хемиска структура на патулин

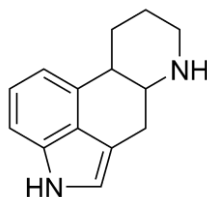
Здравствен ризик

Во организмот ПАТ се врзува ковалентно со сулфхидрилните групи од протеините и некои аминокиселини, со што ја инхибира нормалната физиолошка функција на многу ензими. На тој начин предизвикува дегенеративни промени на епителните клетки, воспаление, улцерации и хеморагии на дигестивниот тракт, оштетување на црниот дроб, слезината, бубрезите и белите дробови, невромускулни промени, оксидативен стрес на ДНК со изразено канцерогено, мутагено, тератогено и имуноксично дејство во организмот на животните.

Процесите на ферментација и пастеризација се ефикасни начини за елиминирање на патулинот од овошните сокови. Исто така, некои конзерванси, како што се сулфур диоксидот или сулфхидрилните соединенија го инактивираат овој микотоксин. Присуството на остатоци од патулинот во комерцијалните овошните сокови (*нр.* од јаболко, грозје, круши) нема изразено несакано дејство врз здравјето на луѓето, но нема сомневање дека неговото присуство е доказ за лошиот квалитет на овошјето, употребено во производството на соковите. Во земјите членки на ЕУ, максималната дозволена концентрација на патулин, за возрасни, во сок од јаболко е 50 µg/L, во другите производи од јаболко, 25 µg/kg, и 10 µg/kg во храната за доенчиња и мали деца. Децата се посебно чувствителна категорија изложени на ризик со потенцијално контаминирани комерцијални сокови и овошни кашички, многу често застапени во нивната исхрана. Леталната доза, LD₅₀, за патулинот, орално за глодарите е 15-25 mg/kg во зависност од карактеристиките на изложеност и начинот на внес во организмот.

13.9 Ергот токсини

’Ржана гламница или гламја (*Claviceps purpurea*, Clavicipitaceae) е габа која расте како паразит на некои видови житарки, како што се ’рж, јачмен, пченка, пченица и други житни растенија. Паразитот продуцира повеќе од 50 различни природни хемикалии, меѓу кои најзначајни се ергот алкалоидите или ерголини, слика 75, деривати на амиди на лизергинската или изолизергинската киселина со широк спектар на специфични биолошки ефекти врз системската циркулација и нервномускулната трансмисија.



Слика 75. Општа хемиска структура на ергот алкалоиди (ерголини)

Од сите познати ергот алкалоиди, најчесто застапени се шест главни ергот алкалоиди и нивните епимери²⁰⁵ (-ин), како што се:

1. ергокрисин, (*ерг̄окрис̄инин*);
2. ерготамин, (*ерг̄ош̄аминин*);
3. ергокриптин, (*ерг̄окриш̄инин*);

²⁰⁵ Изомери на соединенија кои се разликуваат во конфигурацијата на само еден специфичен хирален С-атом.

4. ергометрин, (*ер̄омет̄иринин*);
5. ергозин, (*ер̄озинин*); и
6. ергокорнин, (*ер̄окорнинин*).

Здравствен ризик

Физиолошкото дејство на ергот алкалоидите во организмот е поврзано со нивната структура која е многу слична на невротрансмитерите, како што се норадреналин, адреналин и серотонин. Во терапевтски цели ергометринот се применува за контрола на крвавењето, поради вазоконстрикција на крвните садови и намалување на крвната циркулација. Исто така, ерготаминот успешно се применува во медицината во терапијата на мигрена. Продолжена изложеност на ергометринот во зависност од дозата може да предизвика гастроинтестинални нарушувања, повраќање, дијареја, абортус, гангренозни промени и губење на прстите од екстремитетите, чешање и печење по кожата, мускулни грчеви, халуцинации, слепило и др. Халуциногеното дејство на ергот алкалоидите е слично на дејството на диетиламидот на лизергинската киселина (LSD).

Масовните труења со брашно, контаминирано со ергот алкалоиди, т.н. ерготизам биле редовна појава во минатото, поради непостоење на соодветни земјоделски и агротехнички мерки. Ерготизмот се манифестира на два начини, со гангренозни симптоми (гангренозни промени на екстремитетите), најчесто присутен во Европа и другите континенти, и со конвулзивни симптоми (*ἵр*. мускулни грчеви, чешање и печење по кожата, халуцинации), присутен во Русија и САД. Во историјата се забележани масовни труења со ергот алкалоидите, поради ненамерна употреба на контаминирано брашно и лебот во исхраната на населението во САД (1691/92 година)²⁰⁶, Франција (1039, 1789 и 1951 година), Англија во (1883/86 година), Ирак (1956, 1960 и 1971 година), Индија (1975 година), Етиопија (1978 и 2001 година) и др. Во земјите членки на ЕУ, присуството на ергот алкалоидите во храната за луѓето и животните се следи во согласност со препораката на Европската Комисија, 2012/154/EU и директивата, 2015/1940/EU.

13.10 Циклопијазонска киселина

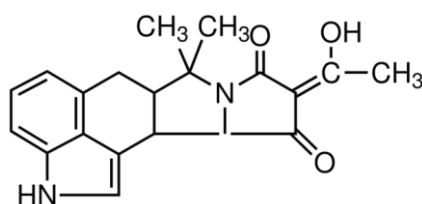
Циклопијазонската киселина (CPA; CAS 18172-33-3) е секундарен метаболит изолиран од култури на мувлите од родот *Aspergillus* и *Penicillium sp.*, чести контаминенти во житарките, кикириките, млекото, сирењето и др. По хемиски состав CPA е индол-тетраминска киселина (слика 76), многу слична на ерголин алкалоидите.

Здравствен ризик

CPA е специфичен и реверзибилен инхибитор на Ca²⁺-АТРаза ензимите во клетките. Токсична е во високи концентрации поради својството да гради хелати со металните катјони на калциум, магнезиум или железо. Предизвикува дегенерација на скелетните мускули, оштетување на ГИТ, црниот дроб,

²⁰⁶ „Вештерките од Салем“ е познат судски случај во правосудството на САД од 1692/93 година во кој неправедно се осудени и јавно обесени 20 жени, прогласени за вештерки, поради нивното чудно однесување, халуцинации и други несакани ефекти кои, според некои научници, се многу слични со физиолошките ефекти на ергот алкалоидите. Најверојатно, изложеност на ергот алкалоидите е резултат на присуството на габата паразит во житарките, како и на нејзините алкалоиди во контаминираното брашно и лебот кои се користеле во исхраната на населението.

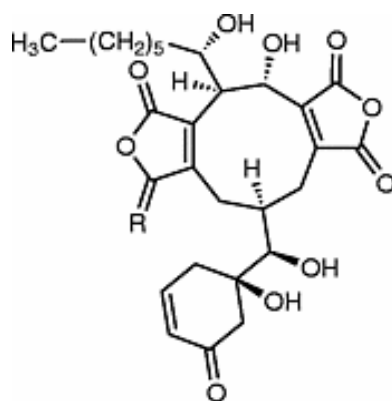
слезината и бубрезите кај свињи, овци, живина и други животни. Леталната доза, LD₅₀, за CPA е 30-70 mg/kg.



Слика 76. Хемиска структура на циклопијазонска киселина

13.11 Рубратоксин А и В

Рубратоксинот А (CAS 22467-31-8) и рубратоксинот В (CAS 21794-01-4), слика 77, се секундарни метаболити на мувлите од родот *Penicillium rubrum* и *P. purpurogenum* кои се среќаваат првенствено во житарките. Тие им припаѓаат на голема група микотоксини кои предизвикуваат интензивен тремор, зголемена диуреза, конвулзии, хеморагии и смрт. Рубратоксинот В ги оштетува црниот дроб, бубрезите, слезината и репродуктивниот систем на животните. Исто така, се карактеризира со мутагено и тератогено дејство.



Слика 77. Хемиска структура на рубратоксин А (R=OH) и рубратоксин В (R=O)

Токсиколошките испитувања неопходни во проценката на опасноста и влијанието на микотоксините и многу други токсични супстанции врз животот и здравјето на луѓето и животните и квалитетот на животната средина се предмет на постојан интерес и проучување на неколку меѓународни организации во состав на СЗО, како што се IPCS, IARC и заедничкиот FAO/WHO експертски комитет за контрола на адитивите и контаминентите во храната. Исто така, Европската агенција за безбедност на храната преку научните панели и конференции обезбедува научни совети и техничка помош во законската регулатива и во сите сегменти кои имаат директно или индиректно влијание врз безбедноста на храната за луѓето и животните.

Заедничката иницијатива на СЗО и Светската организација за заштита на здравјето на животните (*World Organisation for Animal Health, OIE*) ги опфаќа здравјето и благосостојбата на животните, како интегриран пристап кон безбедност на храната. Квалитетот на храната за животните треба да биде најважната алка во синџирот на безбедност на храната, а во согласност со ЕУ директивата 2002/32/ЕС. Испитувањето на храната за животните и утврдувањето на МДК за присутните хемиски контаминенти ја спречува можноста за појава на нивните резидуи во производите од животинско потекло и соодветно нивниот внес во синџирот на исхраната. Ризикот од присуството на одредени микотоксини ќе зависи од нивните токсиколошки карактеристики и од степенот на акутната или хроничната изложеност на луѓето и животните. Изложеноста на микотоксините се разликува во глобални рамки од регион до регион во согласност со социолошките, економските и културолошките (хигиенски) навики во исхраната на населението. Исто така, треба да се преземат сите мерки со кои ќе се спречи контаминацијата на храната со мувли и микотоксини, како и да се применат соодветни третмани со кои ќе се намалат токсичните ефекти поради контаминацијата на храната со микотоксини. Секако, треба да се вложат поголеми напори во унапредувањето на постоечкиот систем за безбедност на храната кој во иднина ќе придонесе за намалување на болестите или труењата предизвикани или пренесени со храната.

14. ПЕСТИЦИДИ ВО ХРАНА

Примената на пестицидите во земјоделието, шумарството, домаќинствата и воопшто во секојдневниот живот денес, е неопходна мерка во условите на зголемената потреба за храна во светот, како и за контрола на паразитите и векторите на болестите кои се опасни по животот и здравјето на човекот. Поимот пестицид²⁰⁷ се однесува на сите супстанции и/или нивни смеси од природно, хемиско или биолошко потекло чија примена овозможува превенција, уништување, сузбивање и/или елиминирање на некои форми на штетните макро- и микроорганизмите и растителните видови, како што се глодарите, инсектите, мувлите, плевелите и др. Нивното дејство многу често е неселективно и поради тоа може да предизвикаат несакани ефекти по животот и здравјето на луѓето и животните.

Примената на пестицидите низ историјата на човековото постоење е позната и евидентирана уште во старите записи. На пример, евидентирана е употребата на чаdot од сулфурот, 1000 години пр.н.е. како средство за фумигација²⁰⁸ на просториите за живеење на луѓето. Во минатото, старите римјани ги употребувале екстрактот и деловите од растенијата *Veratrum album*²⁰⁹ и *V. nigrum* како инсектициди и родентициди. Исто така, во 9. век во Кина биле применувани соединенијата на арсенот²¹⁰ како инсектициди, а покасно сè до 15. век и другите соединенија на тешките метали, како што се живата и оловото. Тешките метали и/или нивните соединенија се карактеризираат со неселективно токсично дејство и биоаккумулативни својства во сите живи организми и во животната средина. Во Европа, во средината на 17. век, арсенот се употребувал како инсектицид во смеса со мед како мамка за мравки.

Кон крајот на 17. век никотинот, кој е изолиран од листовите на тутунот (*Nicotiana tabacum* L., Solanaceae) се употребувал како инсектицид во облик на никотин сулфат, а семето од дрвото стрихнос (*Strychnos nux-vomica*, L., Loganiaceae) се употребувало како родентицид, против глодарите за заштита на земоделските производи и растенијата.

²⁰⁷ *Pest*: во превод од англискиот јазик, значи штетник, болва, куга; *cida*, *cidium*: во превод од латинскиот јазик, значи убие, уништи.

²⁰⁸ Пестициди (хемикалии) кои може да се преведат во облик на параа или гас. Во организмот на инсектите или животните навлегуваат со инхалација преку органите за дишење.

²⁰⁹ Според новите истражувања на некои научници и историчари, причината за смртта на големиот македонски војсководец Александар Македонски во 323 г.пр.н.е. најверојатно е труење со растението *V. album* L., Melanthiaceae (чемерика) чии делови (цветови, корен или ризом) намерно или случајно биле додадени во виното што го пиел. Растението содржи стероидни алкалоиди т.н. вератрум алкалоиди со карактеристично невротоксично дејство. Тие ја зголемуваат пропустливоста на Na⁺ јонските канали, предизвикувајќи зголемена нервна стимулација, хипотензија, брадикардија, апнеа и гастроинтестинални нарушувања. (Scher, L. J., Slaughter, R. J., Vale, J. A., Wheatley, P. (2013). *Was the death of Alexander the Great due to poisoning? Was it Veratrum album?* Clinical Toxicology, 52(1), 72–77. doi:10.3109/15563650.2013.870341, достапно на 12.12. 2020 година).

Досегашните сознанија од многуте научни истражувања несомнено ја наметнуваат хипотезата според која труењето со неорганските или органските соединенија, како што се арсен, жива, стрихнин и други растителни ендогени хемикалии (*ip*. алкалоиди од *Atropa belladonna* L., Solanaceae и од *Akonitum* spp., Ranunculaceae), поединечно или во смеса, може да бидат причината за смртта на Александар Македонски.

²¹⁰ Најчесто тоа се сулфиди на арсенот кои се среќаваат во природата, како што се реалгар (As₄S₄), орпимент (As₂S₃), арсенопирит (FeAsS) и енаргит (Cu₃AsS₄).

Во 19. век се употребуваат и други природни пестициди, како што се ротенонот²¹¹, добиен од коренот на субтропското мешункасто растение (*Derris elliptica*) со силно инсектицидно дејство, како и пиретрумот изолиран од цветовите на фамилијата на хризантемите. Во средината на 19. век започнува систематското испитување и употребата на некои хемикалии во заштитата на растенијата, како што се бакар и калциум солите на арсенатната киселина (арсенити) со инсектицидно дејство, цијановодородната киселина за фумигација (за првпат употребена во 1877 година), сулфурните соединенија како фунгициди и др. Во 1880-тите, смесата од бакар(II) сулфат и калциум хидроксид во вода, т.н. Бордовска чорба е употребена како фунгицид во одбрана од мувлите и паразитите, а во 1896 година, бакар(II) сулфатот е употребен за селективното уништување на плевелот во насадите со житарки.

Појавата на првите синтетички пестициди во 30-тите години на минатиот век, како што се нитрофенол, хлорфенол, нафтаген, метил бромид, тирам, DNOC (динитро-орто-крезол) и DDT во однос на неорганските и некои природни соединенија значело помала токсичност за луѓето и животните, а во исто време поголема ефикасност и релативно ниска цена за нивното производство. Во 1950 година за првпат се појавува малатионот, орѓанофосфорен инсектицид, во 1956 година карбарилот, првиот карбаматен инсектицид, во 1958 година атразинот, првиот триазински хербицид, а во 1966 година карбоксинот, првиот системски фунгицид. Во 70-тите години од минатиот век се воведуваат глифосатот (хербицид) и перметринот, првиот фотостабилен синтетички пиретроид (инсектицид). Во 1978 година американската агенцијата за заштита на животната средина (*United States Environmental Protection Agency, US EPA*) ја објави првата листа на пестицидите со органичена употреба.

Употребата на пестицидите во изминативе неколку децении е многу пати зголемена. Се употребуваат голем број хемикалии со различна хемиска структура, физичко-хемиски и токсиколошки карактеристики. Многу често нивното универзално, неселективно дејство е причина за поморот на корисните инсекти и птици со што се нарушува природната рамнотежата во екосистемите. Новите испитувања се насочени кон употреба на селективните пестициди и формулации²¹² со две или повеќе активни супстанции со различен механизам на делување, бидејќи зачестена употреба на една иста хемикалија подолго време може да предизвика појава на резистентност на штетните инсекти кон некои пестициди. Остатоците од пестицидите во почвата и водата може да предизвикаат сериозни здравствени проблеми кај хуманата популација. Нивната долготрајност во животната средина и способноста за биоакмулација и биомагнификација во синџирот на исхраната се главните причини кои многу често влијаат врз нивното постепено елиминирање од употребата и конечно напуштање на производството на некои пестициди. Орѓанофосфорните и карбаматните пестициди не се акумулираат во организмот, бидејќи се

²¹¹ Ги блокира оксидо-редуктивните процеси во митохондриите на клетката. Кај стаорците предизвикува симптоми слични на Паркинсоновата болест. Ротенонот е слабо токсичен за луѓето и другите видови цицачи.

²¹² Формулација на пестицид е смеса на активна супстанција (една или повеќе) и помошни т.н. инертни супстанции. Формулирање на пестицидот е процес на преработка на активната супстанција со било кој метод кој може да ги подобри физичко-хемиските карактеристики на пестицидот во поглед на чување и складирање, производство, употреба, ефикасност и/или безбедност. Формулациите може да бидат цврсти (*ip. прав, гранули, пелети*) или течни (*ip. раствори во вода или во органски растворувачи*).

карактеризираат со силно изразена акутна токсичност која е причина за големиот број труења, многу често со летален исход.

Развојот и употребата на синтетичките пиретроиди, феромоните и некои биолошки методи наменети за контрола на популацијата на штетните инсекти и микроорганизмите, претставуваат сигнификантна опасност по животот и здравјето на луѓето во животната и работната средина. Со исклучок на антибиотиците и цитостатиците, пестицидите се токсични хемикалии специјално дизајнирани за елиминација на определен вид штетници. Но, и покрај сознанијата за нивното несакано и потенцијално токсично дејство врз сите живи организми, употребата на пестицидите е од витално значење и за другите области на човековото живеење, како што се економијата, трговијата, здравството, комуналната хигиена и др. Со ЕУ директивата 2009/1107/ЕС се воспоставува позитивната листа на активните супстанции кои може да се употребуваат во различни формулации во земјите членки на ЕУ, и за кои е утврдено дека не претставуваат опасност и ризик за животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина.

„Идеалниот“ пестицид треба да се карактеризира со висока селективност, да не предизвикува несакани ефекти врз животот и здравјето на луѓето кои доаѓаат во контакт со него во текот на производството и примената, да не е долготраен во животната средина, брзо да се биоразградува во хемиски инертни супстанции, да не се биоакумулира и биомагнифицира во синџирот на исхраната, да не предизвикува нарушување во екосистемите и резистентност на штетните организми, да е релативно евтин и лесно да се применува. Но, во практиката многу тешко може да се најде хемикалија кој ќе ги исполнува сиве овие критериуми.

Механизмот на токсичното дејство на многу пестициди не е познат во целост. Најчесто токсичниот ефект може да биде резултат од:

- инхибицијата на процесот на фотосинтеза;
- инхибицијата на метаболичките процеси неопходни за растот и за развојот на организмите;
- инхибицијата на нервната активност со нарушување на протоколот на нервните импулси;
- оштетувањето на генетскиот материјал (*т.р.* хромозоми, гени, ДНК);
- нарушувањето на функцијата на ендокриниот систем во организмот; и
- нарушувањето на синтезата на протеините и инхибицијата на функцијата на ензимите.

Воведувањето на добрата земјоделска практика, добрата организација во работата со пестицидите, како и појавата на новите методи на органското производство овозможуваат селективна употреба на пестицидите. Пестицидите кои дејствуваат како хормони за контрола на растот на растенијата имаат многу помала можност да предизвикаат несакани ефекти кај луѓето и корисните животни во животната средината. Исто така, постоењето на физиолошките разлики меѓу различните видови организми, како што се различните начини на метаболизирање и елиминирање на хемикалиите од организмот, може да се искористат во дизајнирањето на селективното дејство на пестицидите. Инсектите се ладнокрвни организми и се почувствителни на дејството на пиретрините отколку топлокрвните организми, како што се цицачите, бидејќи пиретрините брзо се разложуваат на повисока температура. Активната супстанција глифосат ја инхибира активноста на ензимот 5-енолпирувилшимат-3-фосфат синтаза

(EPSPS) кој е неопходен за синтеза на аминокиселините во растенијата и бактериите. Овој ензим не постои во организмот на луѓето и животните, а сите неопходни аминокиселини тие ги добиваат преку храната. Инсектите, за разлика од цицачите, имаат многу поголема површина на телото во однос на нивната маса, што ја олеснува апсорпцијата на органохлорните инсектициди и нивното селективно дејство. Во споредба со органохлорните инсектициди, органофосфорните инсектициди се апсорбираат преку кожата и поради тоа се многу потоксични за луѓето. Исто така, селективното дејство на пестицидите може да се постигне и со примената на соодветни формулации во облик на готови мамки обложени со токсични хемикалии наменети за посебен вид штетници.

Класификација на пестициди

Распределбата на пестицидите во соодветни групи е тешка задача, бидејќи постојат голем број пестициди со широк спектар на дејство. Многу пестициди истовремено дејствуват на повеќе начини и поради тоа може да се распределат во неколку различни групи. Некои од нив, како што е парафинското масло делуваат физички, со инхибиција на виталните процеси во клетките. Имено, парафинското масло ги оневозможува процесите на елиминацијата на отпадните метаболитички производи и дишењето на инсектите и/или нивните јајца поставени во растенијата, овошјето и зеленчукот, со што ќе предизвика смрт поради гушење.

Во однос на **местото на дејствување**, пестицидите може да бидат контактни, со локално дејство на местото на контактот и системски, чие дејство се манифестира откако пестицидите ќе се внесат во организмот.

Во однос на нивната **примена** врз одредени целни организми се разликуваат неколку групи пестициди, како што се: *акарициди* (за уништување и контрола на популацијата на паразитите од групата на членконоги, грини и крлежи), *алгициди* (алги), *антихелминтици* (црви), *арборициди* (дрвја и грмушки), *бактерициди* (бактерии), *дефолијанти* (опаѓање на листовите), *десиканти* (апсорпција на водата и сушење на растенијата), *инсектициди* (штетни инсекти), *ларвициди* (ларви), *нематициди* (интестинални црви, глисти), *репеленти* (со непријатен мирис), *регулатори на растој* на *растенијата* (фитохормони), *молусциди* (полжави), *родентициди* (глодари), *фунгициди* (микроскопски габи, мувли), *фумиганти* (хемикалии во гасовита состојба за уништување и контрола на популацијата на инсекти и глодари), *хербициди* (плевели) и др.

Во однос на нивната **хемиска структура**, пестицидите се класифицираат во три групи, и тоа:

- i. *Неоргански пестициди* – бакар сулфат, натриум хлорид, олово арсенит, соединенија на жива, флуор, бариум, сулфур, бакар и талиум, хлорати, борати и други со различна токсичност за цицачите;
- ii. *Органски пестициди* – органофосфорни и органохлорни пестициди, карбамати, синтетички пиретроиди, феноли, динитрофеноли, деривати на морфолин, бипиридили, тријазини, кумарини, фталимиди, деривати на уреа/тиоуреа, анилини, азоли, хлоронитрили и други пестициди со изразено физиолошко дејство; и
- iii. *Пестициди од природно потекло* – пиретрини, антибиотици, фитоциди и други кои се биосинтетизираат во живите организми (пр. растенија, животни, бактерии, габи и др.)

Во однос на **механизмот на дејство**, пестицидите се класифицираат во неколку групи, и тоа: антихолинестерази (инхибитори на холинестеразата), инхибитори на синтезата на хитинот, GABA блокатори (инхибитори на гама-аминобутерната киселина), аналози на јувенилните хормони (регулатори на растот на инсектите), антикоагуланти, инхибитори на синтезата на глутаминот, инхибитори на биосинтезата на ергостеролот, инхибитори на прото-порфириноген оксидазата, инхибитори на РНК-полимеразата, тиол-реактанти, инхибитори на синтезата на протеините, инхибитори на транспортот на електроните во процесот на фотосинтезата, инхибитори на митохондријалната респирација и др.

Во однос на нивната **токсичност**, СЗО ги класифицира пестицидите во пет групи, како што се Ia, Ib, II, III и U (unlikely)²¹³, според акутната орална или дермална токсичност за стаорци и потенцијалната опасност и ризикот што ги претставуваат за луѓето во однос на некои карактеристики, како што се орална, дермална и инхалациска токсичност, невротоксичност, нефротоксичност, репродуктивна токсичност, канцерогеност и др.

Оваа поделба е многу слична на класификацијата на пестицидите според Глобалниот хармонизиран систем за класификација и обележување на хемикалиите (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*, GHS) на Обединетите нации усвоен во 2002 година. Системот се ажурира периодично и обезбедува хармонизирана основа за глобално униформни физичко-хемиски, здравствени, еколошки и безбедносни информации за опасните супстанции и смеси со кој се олеснува глобалната трговија со хемикалиите. GHS е имплементиран во ЕУ во 2008 година со регулативата EU/2008/1272, за класификација, обележување и пакување на супстанциите и смесите (*Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures* или т.н. CLP регулатива).

Поради големиот број познати пестициди, ќе бидат претставени само некои карактеристични претставници од најчесто користените групи пестициди, како што се:

- **Инсектициди** - органохлорни, органофосфорни и карбаматни пестициди, природни хемикалии (никотин, ротенон, лимонен, пиретрини) и нивните синтетички хомолози (пиретроиди), бактериски инсектициди, како што е *Bacillus thuringiensis kurstaki* (ВТК) од групата на биопестициди²¹⁴ и др.
- **Хербициди** - деривати на хлорфеноксоцетна киселина, деривати на амиди, ацетамиди, ацетанилиди, биперидили, динитроанилин, динитрофенол, (тио)карбамати, супституирана уреа, тријазини и др.
- **Фунгициди** - дитиокарбамати, имидазоли, метилжива, фталимиди, хлорфеноли, хексахлорбензен и др.

²¹³ Во превод од англиски јазик, значи неверојатно или малку веројатно, без изгледи да предизвика акутна токсичност.

²¹⁴ Биопестициди е заеднички назив за инсекти, паразити (од групата на членконоги, т.н. грини), бактерии, микроскопски габи, вируси и други природни непријатели на растителните штетници. Се добиваат од растенијата, животните и од некои минерали во животната средина. Се карактеризираат со слаба токсичност, висока ефикасност, брза деградација, ограничено поле на делување, краток рок на употреба и релативно повисока цена на производство од останатите синтетички пестициди. ВТК се спори од бактериите кои се внесуваат во организмот на инсектите и ларвите преку храната. Се размножуваат во нивниот дигестивен систем, предизвикувајќи тешки оштетувања и многу брза елиминација на штетниците.

- **Родентициди** - цинк фосфид, флуорооцетна киселина и нејзини деривати, α -нафтил тиоуреа (ANTU), натриум цијанид, стрихнин и др.
- **Фумиганти** - етилен дибромид, етилен оксид, метил бромид, фосфин и др.

14.1 Органохлорни пестициди

Органохлорните(ОХ) пестициди се голема група синтетички хемикалии кои во минатото интензивно се применувале во земјоделството, шумарството, јавното здравство и во индустријата. Според хемиската структура, ОХ пестициди може да се поделат во неколку подгрупи, како што се:

- соединенија со циклодиенска структура (*ипр.* алдрин, диелдрин, ендрин, хептахлор и хлордан);
- хлорирани терпени (*ипр.* полихлоркамфени);
- халогенирани ароматични соединенија (*ипр.* бисхлорофенил, метоксихлор и DDT); и
- циклопарафини (*ипр.* хексахлорциклохексан и хексахлорбензен).

ОХ пестициди се карактеризираат со голема молекулска маса, мал напон на пареи, добра растворливост во мастите и маслата, нерастворливи во водата, со висока хемиска и микробиолошка стабилност и долготрајност во животната средина, способност за биоакumulација и биомагнификација во синџирот на исхраната, резистентност на штетните инсекти и др. Во животната средина, ОХ пестициди хидролизираат под дејство на алкалиите.

Здравствен ризик

Во организмот, ОХ пестициди се внесуваат перорално или со инхалација, се метаболизираат во црниот дроб и се елиминираат преку урината. Ако не се метаболизираат се депонираат во масното ткиво, серумот или во мајчиното млеко поради нивните липофилни карактеристики. И денес, многу години по забраната за нивното производство и употреба, остатоците од ОХ пестициди може да бидат присутни во ткивата на животните и рибите, во млекото, јајцата, како и во другите прехранбени производи кои примарно се застапени во исхраната на луѓето.

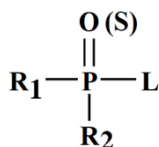
Акутното труење со ОХ пестициди е многу ретко, првенствено поради ненамерна грешка или злоупотреба. Токсичното дејство на овие пестициди најчесто е резултат на хроничната изложеност. Механизмот на дејството на ОХ пестициди не е познат во целост. Се претпоставува дека ја намалуваат или ја инхибираат реполаризацијата на мембраната на нервните клетки, поради тоа токсичните ефекти се најсилно изразени врз периферниот и централниот нервен систем, проследени со конвулзии, гадење, повраќање, главоболка, вртоглавица, дезориентираност, психички нарушувања (со епилептични напади, несоница, вознемиреност), грчење на мускулите, оштетување на црниот дроб и бубрезите, анемија, контактен дерматитис и др. Исто така, предизвикуваат нарушување на имунолошкиот и ендокриниот систем, респираторни проблеми, Паркинсонова болест, појава на одредени форми на рак, вродени дефекти кај новороденчињата и многу други несакани ефекти. Според Стокхолмскиот договор од 2001 година, употребата на ОХ пестициди, денес, е забранета и/или строго ограничена.

Подетални информации за некои претставници на ОХ пестициди се дадени во поглавје 12.3 (Други хемикалии контаминенти).

14.2 Органофосфорни пестициди

Органофосфорните (ОФ) соединенија се голема група синтетички хемикалии кои во минатото се употребувале во земјоделството, шумарството, комуналната хигиена и во домаќинствата, како акарициди, дефолијанти, инсектициди, нематоциди, фунгициди, хербициди и др. Нивната примена, денес е ограничена само во земјоделството. Во оваа хемиска група припаѓаат и нервните бојни отрови (БОт).

ОФ соединенија се естри, анхидриди или халогениди на супституирана фосфорна, фосфонска или фосфинска киселина (слика 78). Кај овие соединенија атомот на фосфорот (P) мора да биде петовалентен, додека атомот на кислородот (O) или сулфурот (S) треба да е ковалентно врзан за атомот на фосфорот. R₁ и R₂ се алкил-, алкокси-, алкилтио-, арил-, арилокси- или диалкил-аминогрупи. L е ацил-радикал, групи со кисел карактер, како што се -Cl, -F, -CN, -SR₃, -OR₃, ароматични, алифатични, хетероциклични и други групи.



Слика 78. Општа хемиска структура на органофосфорни соединенија

Комерцијалните формулации на ОФ пестициди, како што се азинофос, хлорпирифос, диметоат, дихлорвос, паратион, малатион, диазинон и други имаат широка употреба во земјоделството за уништување и контрола на популацијата на различните инсекти. Тие може да се класифицираат во три главни групи, и тоа:

- фосфорни деривати;
- фосфотиоати, со еден сулфурен атом; и
- фосфородитиоати, со два сулфурни атоми.

Естрите на фосфорната киселина со кислородот (P=O) се карактеризираат со релативно висока токсичност за сите цицачи и птици, бидејќи само овие соединенија се ефективни инхибитори на холинестеразите (AChE и BchE). Со замена на атомот на кислород со атомот на сулфур (P=S) се добиваат тиофосфорни соединенија со пониска токсичност и со повисока стабилност. Со воведување на уште еден атом на сулфурот во нивната молекула, се добиваат хемиски стабилни дитиофосфорни соединенија со релативно ниска токсичност. ОФ пестициди се карактеризираат со брзо дејство врз штетниците, непостојаност и биоразградивост во почвата и во животната средина во услови на изложеност и дејство на различни физичко-хемиски фактори и микроорганизми. Не покажуваат хронична токсичност, бидејќи не се биоакумулираат во ткивата и во синџирот на исхраната. Меѓутоа, нивните остатоци многу често може да бидат присутни во храната, доколку ОФ пестициди не се применуваат во согласност со стандардните процедури и законската регулатива.

Здравствен ризик

Токсичноста на ОФ пестициди во организмот на луѓето и животните е резултат од иреверзибилната инхибиција на ензимот холинестераза. Постојат два

вида холинестерази, ацетилхолинестераза (ЕС 3.1.1.7) и бутирилхолинестераза (ЕС 3.1.1.8), кои се разликуваат меѓу себе според физиолошката улога и локацијата во ткивата, афинитетот кон супстратите и токсиколошкото значење. Физиолошката функција на АСhЕ е хидролиза на ацетилхолинот (АСh) во холин и оцетна киселина. АСh е хемиски медијатор и преносител на нервните импулси во нервните и во нервно-мускулните синапси²¹⁵, на холинергичните нервни завршетоци. Инхибицијата на ензимот и на процесот на хидролиза ќе предизвика акумулирање на АСh на постсинаптичката мембрана²¹⁶. Поради тоа, АСh кој се акумулира во нервните завршетоци може да делува врз мускаринските и никотинските холинергични рецептори, со што ќе предизвика парализа на преносот на нервните импулси и појава на карактеристичните симптоми и знаци на акутно троење. Никотинските рецептори или јонските канали се наоѓаат во нервните клетки и во клетките на скелетните мускули. Со отворањето на јонските канали навлегуваат катјони на Na^+ , K^+ и Ca^+ со што мембраната на неврнот се деполаризира. Мускаринските рецептори, врзани за G протеинот²¹⁷, се наоѓаат во ефекторните ткива (мазната мускулатура), органи (срце) и ЦНС. Троењето со ендеген АСh е проследено со:

- *мускарински ефекти* - брадикардија, бронхоконстрикција, хипотензија, абдоминални болки, дијареја, миоза, обилно лачење плунка;
- *никотински ефекти* - општа слабост, хипертензија, треска, тахикардија, парализа на скелетната мускулатура и респираторна инсуфициенција; и
- *централни ефекти* - тремор, вртоглавица, некоординираност на движењата, конвулзии, респираторна депресија, кома и смрт.

Продолжена изложеност на високи концентрации на ОФ пестициди може да предизвика појава на одложени невротоксични ефекти, како што се мускулна слабост, атаксија, сензорни нарушувања и др. Изложеност на ОФ пестициди може да се утврди со мерење на степенот на инхибиција или на активноста на АСhЕ во еритроцитите или на VchE во серумот.

Според IARC, некои ОФ соединенија, како што се тетрахлорвинфос и паратионот се класифицирани во групата 2Б, можен хуман канцероген, а малатионот и дијазинонот во групата 2А, веројатен хуман канцероген.

Примената на ОФ пестициди кои се карактеризираат со релативно ниска токсичност, како во случајот во Пакистан, може да биде проследена со неочекувани и непредвидливи интеракции и истовремено да послужи како предупредување и потврда за опасноста и високиот ризик за животот и здравјето на луѓето во животната и работната средина.

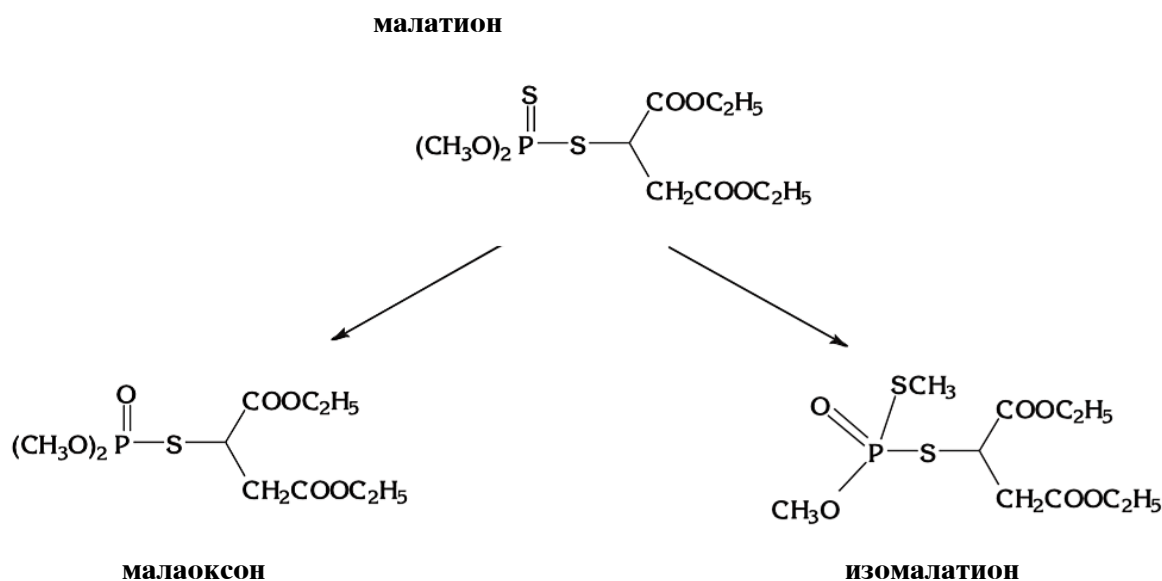
²¹⁵ Синапси се врските преку кои се спроведуваат нервните импулси или електричните сигнали меѓу самите нервни клетки или меѓу нервните и т.н. ефекторните клетки на мускулите и жлездите. Се разликуваат електрични и хемиски синапси или врски. Електричните синапси се застапени во срцето и мазната мускулатура, а хемиските синапси во ЦНС.

²¹⁶ Хемиските синапси се состојат од пресинаптички нервен завршеток (холинергичен неврн), синаптичка празнина и постсинаптичка клетка на чија мембрана се наоѓаат мускаринските и никотинските рецептори.

²¹⁷ Гванин нуклеотид-врзувачки протеин кој учествува во трансмисијата на електричните сигнали (импулси) во клетката.

i. **Случај Пакистан:**

Малатионот (CAS 121-75-5) е првиот дитиофосфорен естер со практична примена, класифициран во групата на пестициди со ниска токсичност. Но сепак, во 1976 година во Пакистан е регистрирана масовна епидемија на труење на работниците и локалното население, поради изложеност на ОФ инсектицид малатион кој бил употребен на широка територија за уништување и контрола на популацијата на комарците, предизвикувачите на маларија. Малатионот се употребувал во облик на концентрирана суспензија. Но, во услови на несоодветно чување/складирање на повисока температура (>30°C) и со процесите на изомеризација и оксидација, поголемиот дел од малатионот се трансформирал во изомалатион (застапен во смеса од четири стереоизомери, како што се S_PS_C, S_PR_C, R_PS_C и R_PR_C), малаоксон и во други супстанции присутни во смесата во трагови (слика 79).



Слика 79. Хемиска трансформација на малатион во малаоксон и изомалатион со процеси на оксидација и изомеризација

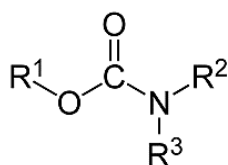
Формираниот производ, изомалатион, хемиски е многу сличен на малатионот, но се карактеризира со многу повисока токсичност (меѓу 40-100 пати) која му овозможува да ги инхибира истите оние ензими кои учествуваат во метаболизмот и неговата инактивација во организмот. На тој начин, смесата од малатион, изомалатион, малаоксон и другите присутни супстанции со синергистичко дејство предизвикала многу посилено изразени токсични ефекти кај луѓето, кои во овој случај се исто така чувствителни, како и инсектите кои се третираат. Регистрирани се повеќе од 2800 хоспитализирани лица со карактеристични симптоми на труење со ОФ соединенија, како и неколку смртни случаи.

Во несоодветни услови на чување и складирање, во комерцијалните формулации на малатионот, може да настане температурна и/или фотохемиска изомеризација и оксидација на активната супстанција, со што се формираат неколку слични супстанции, контаминенти, како што се изомалатион, малаоксон и триалкил фосфороотиоати кои во смеса имаат многу посилено изразено токсично, мутагено, тератогено и канцерогено дејство. Продолжена изложеност на изомалатионот предизвикува оштетување на ендокриниот, репродуктивниот, имунолошкиот и централниот нервен систем, црниот дроб, бубрежите и другите

органи во организмот. По настанот во Пакистан, СЗО ја ограничи концентрацијата на изомалатионот (<0,9%) и на останатите контаминенти во сите формулации на малатионот. Исто така, воведени се многу построги критериуми во производството и складирањето на другите ОФ пестициди.

14.3 Карбаматни пестициди

Карбаматните пестициди или карбамати (слика 80) се органски соединенија, деривати на карбаминската киселина (H_2NCOOH ; CAS 463-77-4). Се применуваат многу често во современото земјоделство и шумарство, бидејќи имаат широк спектар на биолошко дејство како инсектициди, нематоциди, хербициди, фунгициди, акарициди и молусциди. Во комерцијалната употреба, денес, застапени се околу 30 различни карбаматни пестициди, како што се алдикарб, бендикарб, карбарил, карбофуран, метиокарб, метомил, пиримикарб, пропоксур и др.



Слика 80. Општа хемиска структура на карбаматни пестициди (R_1 -алкохол, оксим, фенол; R_2 -водород; R_3 -водород, метил група)

Од 1986 година според IPCS, карбаматите се класифицираат во три групи, и тоа:

- карбаматни естри кои се употребуваат како инсектициди и нематоциди;
- карбаматни хербициди со основна структура $\text{R}_1\text{NHCOOR}_2$, каде R_1 и R_2 се ароматични и/или алифатични групи;
- карбаматни фунгициди кои содржат бензилимидазол група.

Тиокарбамати и дитиокарбамати не се вклучени во оваа поделба, бидејќи имаат различен механизам на дејствување.

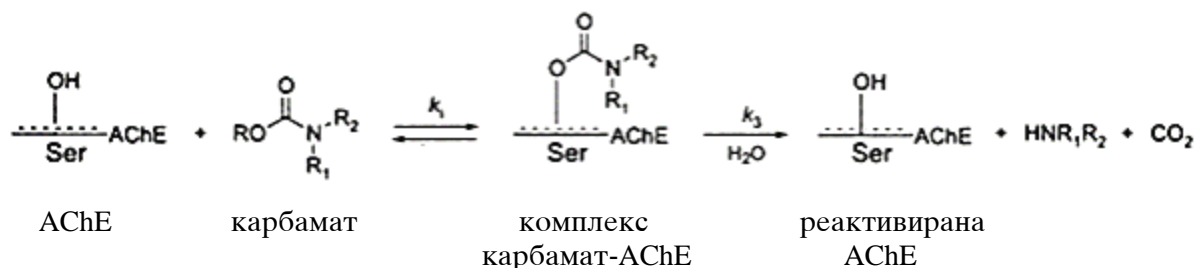
Во однос на хемиската структура, а во согласност со препораките од Меѓународната организација за стандардизација (*International Organization for Standardization*, ISO, 2018), карбаматните инсектициди се поделени во неколку групи, и тоа:

- i. Бензофуранил метилкарбаматни инсектициди;
на пример: бенфуракарб, карбофуран, карбосулфан, декарбофуран, фуратиокарб.
- ii. Диметилкарбаматни инсектициди;
на пример: диметан, диметилан, исолан, пиримикарб, пирамат, пиrolан.
- iii. Оксимкарбаматни инсектициди;
на пример: аланикарб, алдикарб, алдоксикарб, метомил, нитрилакарб, оксамил, тазимкарб, тиокарбоксим, тиодикарб, тиофанокс.
- iv. Фенил метилкарбаматни инсектициди;
на пример: аминокарб, буфенкарб, карбанолат, карбарил, диметакарб, фенетакарб, фенобукарб, изопрокарб, метиокарб, метолкарб, промекарб, пропоксур, триметакарб.

Инсектицидните карбамати се применуваат за заштита на растенијата од инсекти, ларви, глисти, полжави, штетни птици (*нр.* гаврани, чавки) и др. Исто така, се применуваат како репеленти за некои цицачи и птици, против штетниците во домаќинствата за заштита на складираните прехранбени производи, како и во ветеринарството, хуманата медицина и јавното здравство. Контаминацијата на овошјето и зеленчукот со карбаматни пестициди најчесто е резултат од нивната несоодветна употреба во животната средина, од остатоците во почвата, од претходните третмани или од вкрстената контаминација. Исто така, производите од животинско потекло може да се контаминираат поради несоодветната употреба на овие пестициди во домаќинствата, фармите, како и од контаминираната вода и сточната храна. Според ЕУ директивата 2005/396/ЕС, дозволените концентрации на резидуи од карбаматните пестициди во овошјето и зеленчукот се 0,01-0,05 mg/kg.

Здравствен ризик

Механизмот на токсичното дејство на карбаматите е многу сличен на ОФ пестициди, поради тоа и симптомите на труењето ќе бидат слични. Карбаматите предизвикуваат реверзибилна инхибиција на ензимот АСhЕ кој ја регулира невротрансмитерската трансмисија во организмот. Инхибицијата на АСhЕ шематски е претставена на сликата 81, каде што активниот центар на ензимот реагира со функционалната група во молекулата на карбаматот.



Слика 81. Шематски приказ на инхибиција на ацетилхолинестераза (АсhЕ) со карбамат (k_1 -константа на инхибиција; k_3 -константа на спонтан реактивација)

Почетната инхибиција е брз процес, но со текот на времето интензитетот на процесот опаѓа поради брзата реактивација на ензимот и инактивацијата на карбаматот со процесот на оксидација. Инхибицијата е повратен процес и по престанок на дејството на карбаматот, доколку тој не е присутен во летална доза, активноста на ензимот АСhЕ може побрзо да се врати во нормалните физиолошки граници.

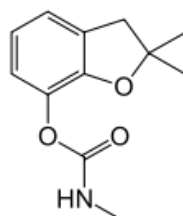
Во зависност од степенот на изложеност се појавува стимулација или парализа на преносот на нервните импулси во ЦНС, во вегетативните ганглии²¹⁸, како и во скелетната и мазната мускулатура, егзокрините жлезди и кардиоваскуларниот систем. Труењето се манифестира со мускулна слабост, главоболки, гадење, повраќање, абдоминални болки, нарушена визуелна

²¹⁸ Ганглија е нервна клетка или група клетки (јазли) кои се посредници во врската меѓу различните невролошки структури во периферниот и централниот нервен систем во организмот. Според морфолошките и структурните карактеристики тие се делат на сензитивни и вегетативни (автономни) ганглии.

перцепција, престанок на дишењето и смрт. Исто така, некои карбамати во организмот може да предизвикаат несакани ефекти врз репродуктивниот систем, развојот на фетусот, појава на некои форми на рак (*ипр.* на белите дробови) и др.

14.3.1 Карбофуран

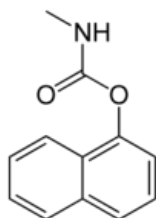
Од групата на карбаматни пестициди, карбофуранот (фурадан) претставен на сликата 82, е најтоксичната хемикалија, инхибитор на ензимот холинестераза. Карбофуранот ($C_{12}H_{15}NO_3$; CAS 1563-66-2) се употребува за уништување и контрола на популацијата на многу штетници (>300 видови) во семињата и насадите на корисните култури, како што се компирот, сојата и пченицата, најчесто преку почвата. Тој е потенцијален контаминент на подземните и површинските води. Исто така, хроничната изложеност може да предизвика нарушување на ендокрината функција во организмот. Леталната доза, LD_{50} , орално за стаорец е 8 mg/kg. Карбофуранот не се употребува во земјите членки на ЕУ.



Слика 82. Хемиска структура на карбофуран

14.3.2 Карбарил

Карбарилот (севин), слика 83, е претставник на фенил метилкарбаматните инсектициди. Карбарилот ($C_{12}H_{11}NO_2$; CAS 63-25-2) се употребува во земјоделството за уништување на штетните инсекти во овошјето и зеленчукот, шумарството, ветеринарството, хуманата медицина за уништување на вошките, како и во јавната хигиена за уништување и контрола на популацијата на мувите, комарците, гасениците, болвите и др. Нема долготрајно дејство во животната средина, меѓутоа се карактеризира со неселективно токсично дејство за корисните инсекти, како што се пчелите и водните членконоги од групата на ракови, школки и др. Не се биоконцентрира во мастите и не се елиминира преку мајчиното млеко.



Слика 83. Хемиска структура на карбарил

Здравствен ризик

Карбарилот е инхибитор на ензимот холинестераза, со изразено токсично дејство за луѓето, некои животни и птиците грабливки. Внесен во организмот

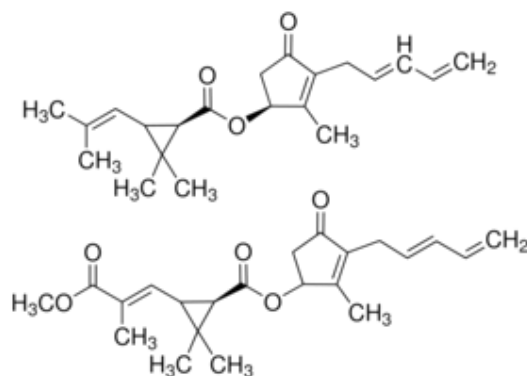
перорално со контаминирана храна или со инхалација може да предизвика гадење, повраќање, абдоминални болки, дијареја, обилно лачење плунка, мускулни грчеви и др. Хроничната изложеност се карактеризира со нарушување на нервниот, репродуктивниот и респираторниот систем, појава на некои форми на рак, дијабетес и други несакани метаболички нарушувања во организмот. Прифатливиот дневен внес за карбарилот е 0,01 mg/kg/ден. Леталната доза, LD₅₀, орално, за стаорец е 250-850 mg/kg и 100-650 mg/kg, орално за глушец. Според американската Агенција за заштита на животната средина, карбарилот е класифициран како веројатно канцероген за човекот.

14.4 Пиретрини

Пиретрините се природни и нестабилни контактни инсектициди, застапени во пиретрум екстрактот, слика 84, кој се добива со екстракција од цветовите на различните видови растенија од фамилијата на хризантемите (*Chrysanthemum cinerariaefolium*, *C. coccineum*, *C. roseum*, *C. cerneum*). Од оваа група природни инсектициди најзначајни се шест активни супстанции, како што се пиретрин I, пиретрин II, цинерин I, цинерин II, јасмолин I и јасмолин II. Тие се естри на пиретринската и хризантемската киселина со три кетоалкохоли, и тоа: пиретролон, цинеролон и јасмолон. Пиретрините се нарастворливи во водата, а добро растворливи во органските растворувачи. Нестабилни се во алкална средина, во воздух и на светлина. Лесно хидролизираат, оксидираат и полимеризираат. Се применуваат за уништување и контрола на популацијата на голем број штетни инсекти, најчесто во комбинација со други инсектицидни синергисти, како што е пиперонил бутоксидот (Piperonyl butoxide, PBO)²¹⁹.

Здравствен ризик

Во организмот, пиретрините се внесуваат перорално или со инхалација. Апсорпцијата преку кожата е релативно ниска. Тие брзо хидролизираат во цревата и ткивата и не се акумулираат. Инхалацијата на високи дози може да предизвика појава на астматичен напад, кивање, обилно лачење плунка, главоболки, гадење, повраќање, тремор, конвулзии, оштетување на црниот дроб, имунолошкиот и централниот нервен систем.



Слика 84. Хемиска структура на смеса на изомери од пиретрум екстракт

²¹⁹ PBO ја зголемува токсичноста на пиретрините, нивниот биолошки ефект и долготрајност во животната средина.

14.5 Синтетички пиретроиди

Синтетичките пиретроиди се синтетички аналози и деривати на пиретрините. Во групата на синтетичките пиретроиди се вбројуваат над 1000 различни соединенија, како што се алетрин, алфаметрин, биоалетрин, цисметрин, циперметрин, ламбда-цихалотрин, делтаметрин, фенвалерат, перметрин, ресметрин, тетраметрин и др. Тие се многу ефикасни инсектициди со широк спектар на дејство во земјоделството и домаќинствата за заштита на растенијата и прехранбените производи од штетните инсекти. Во однос на пиретрините, синтетичките пиретроиди се карактеризираат со подобри физичко-хемиски својства, селективна токсичност и долготрајност во животната средина. Тие не се чувствителни на надворешните влијанија во животната средина и поради тоа некои пиретроиди, како што се делтаметринот, перметринот и циперметринот имаат долго време на распаѓање и до неколку години. Честата употреба може да предизвика резистентност кај инсектите, поради што се употребуваат во комбинација со другите инсектициди со различен механизам на токсично дејство.

Здравствен ризик

Пиретроидите имаат ниска акутна токсичност. Според разликите во хемиската структура и симптомите на труење кај лабораториските животни, сите пиретроидни инсектициди може да се поделат во две групи и тоа:

- **Група I**, инсектициди кои во основната структура не содржат -CN група на α -јаглеродниот атом од алкохолната група во молекулата. Труењето се манифестира со зголемена чувствителност на надворешни дразби, агресивно однесување, активирање на симпатичкиот нервен систем (СНС или т.н. симпатикус)²²⁰, силни невролошки рефлекси, парестезија во контакт со кожата, хипертермија и тремор. Ова труење се нарекува тип I или T-синдром (T, од тремор).
- **Група II**, инсектициди кои во основната структура содржат -CN група. Труењето се манифестира со несакани движења и контракции со извртување на екстремитетите и главата т.н. кореоатетотични движења, обилно лачење плунка, хипотермија, конвулзии, белодробен едем, кома. Овој вид труење се нарекува тип II или CS-синдром (CS, од „Choreoatetosis“ и „Salivation“²²¹).

Хроничната изложеност се поврзува со респираторни заболувања, бронхоспазми, астма, надразнување на очите и кожата, обилно лачење плунка, чувствителност на звук и надворешни дразби, абортус, предвремено породување, оштетување на тироидната жлезда, бубрезите, црниот дроб и ЦНС. Исто така, може да предизвикаат нарушување на имунолошкиот систем, ендокрината функција и растот и развојот на децата. Според американската Агенција за заштита на животната средина, некои пиретроиди се класифицирани во групата можни канцерогени супстанции за луѓето.

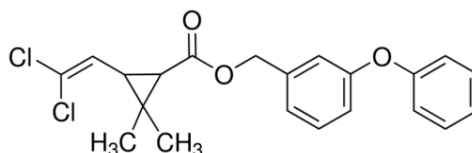
²²⁰ Симпатичкиот нервен систем има важна улога во одговорот на организмот во неочекуваните, стресни животни ситуации предизвикани од надворешни или внатрешни фактори. *На пример*: зголемување на срцевата фреквенција или крвниот притисок за многу краток временски период (секунди), контракција на мускулите, ширење или собирање на зениците, забрзување на метаболизмот и др.

²²¹ Во превод од англиски јазик, значи лачење плунка.

Остатоците од пиретроидите и пиретрините може да се детектираат во прехранбените производи од животинско и растително потекло. Најчесто застапениот пиретроид во храната е перметринот.

14.5.1 Перметрин

Перметринот ($C_{21}H_{20}Cl_2O_3$; CAS 52645-53-1) е синтетички пиретроид и хлорирана синтетичка форма на природниот инсектицид пиретрум, слика 85. Се применува многу ефикасно во земјоделството против инсектите што ги напаѓаат листовите на памукот, за контрола и уништување на лисните вошки, за третирање на зеленчукот и овошјето, во третманот на добитокот и живината, во текстилната индустрија за заштита на волнените производи, во хуманата медицина против вошките и др. Перметринот се карактеризира со широк спектар на дејство и биолошки ефекти, висока токсичност и неселективност, стабилност на дејството на хемикалиите и UV светлината. Во животната средина перметринот може да биде долготраен во текот на неколку години во зависност од надворешните влијанија, како што се температурата и рН на средината. Поради тоа, неговата употреба денес е ограничена.



Слика 85. Хемиска структура на перметрин

Здравствен ризик

Акутната изложеност на перметринот може да предизвика гадење, повраќање, дијареја, главоболка, општа слабост, вртоглавица, тремор на мускулите, конвулзии, хипотермија, забрзана работа на срцето, агресивно однесување, некоординираност на движењата. При инхалациска изложеност се појавуваат различни алергиски манифестации, а во најтешките случаи и анафилактичен шок. Изложеност на кожата предизвикува чешање и алергиски дерматитис. Луѓето со астма и оние чувствителни на поленските алергии се изложени на многу висок ризик од несаканото дејство на перметринот.

Акутната токсичност е посилено изразена кај децата отколку кај возрасните. Перметринот ја инхибира активноста на имунолошкиот систем во организмот и влијае на зголемувањето на црниот дроб. Во високи концентрации, како и сите други пиретроиди, перметринот има невротоксично дејство, предизвикува нарушување на функцијата на ендокриниот систем и намалување на плодноста или стерилност кај жените. Исто така, се поврзува и со зголемен ризик од појава на рак на дојка. Според американската Агенција за заштита на животната средина, перметринот е класифициран како веројатно канцероген за човекот, бидејќи е утврдено дека предизвикува рак на белите дробови и црниот дроб кај експерименталните животни.

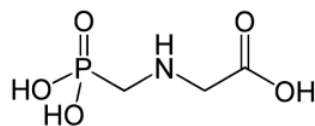
14.6 Хербициди

Хербицидите се голема група синтетички хемикалии, како што се паракват и дикват, 2,4,5-Т и 2,4-D (т.н. хормонски хербициди), ацетамиди,

дијазини, тријазини, глифосат и други. Се употребуваат во земјоделството и шумарството за сузбивање и уништување на плевелите и многу други економски штетни растенија. Имаат различни физичко-хемиски карактеристики и механизми на токсично дејство. Делуваат контактно или системски со тотално или селективно дејство врз некои растителни видови. Во основа хербицидите се карактеризираат со слаба испарливост и растворливост во водата, како и долготрајност во животната средина. Исто така, имаат релативно ниска токсичност за сите цицачи, бидејќи физиологијата на растенијата значително се разликува од онаа на луѓето и животните.

14.6.1 Глифосат

Глифосатот $[(HO)_2P(O)CH_2NHCH_2CO_2H]$; CAS 1071-83-6], слика 86, е неселективен системски хербицид со широк спектар на дејство во земјоделството, лозарството и шумарството, наменет за целосно сузбивање на едногодишните и повеќегодишните плевели. Предизвикува инхибиција на ензимот EPSPS и на тој начин ја оневозможува продукцијата на ароматичните аминокиселини, како што се тирозинот, триптофанот и фенилаланинот кои се неопходно потребни за синтезата на протеините во растенијата. Во контакт со микроорганизмите во почвата, глифосатот брзо се инактивира, но има долготрајно и несакано дејство во водената средина. Остатоците од глифосатот се детектирани во зелената салата, морковите, пченицата, јачменот и др.



Слика 86. Хемиска структура на глифосат

Здравствен ризик

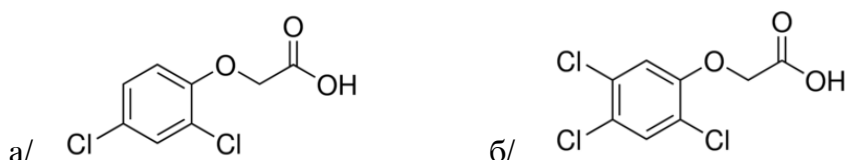
Глифосатот припаѓа на групата на органофосфонати и не ја инхибира AChE. Изложеност на глифосат се манифестира со појава на несакани ефекти, како што се надразнување на кожата и слузокожата, главоболки, мачнина, гадење, повраќање, абдоминални болки, гастроинтестинални крвавења и др. При тешки труења предизвикува конвулзии, едем на белите дробови, хиповолемиски шок²²² и хипотензија. Според IARC, глифосатот е класифициран во групата 2A, веројатен хуман канцероген.

14.6.2 Фенокси карбоксилни киселини

Фенокси карбоксилните киселини или фенокси хербицидите имаат широка примена во земјоделството и шумарството за сузбивање и контрола на плевелите и некои други штетни растенија. Од оваа група хербициди најзначајни се дериватите на хлорфеноксиоцетната киселина, како што се 2,4-дихлорфеноксиоцетна киселина (2,4-D; CAS 94-75-7), слика 87а, 2,4,5-трихлорфеноксиоцетна киселина (2,4,5-T; CAS 93-76-5), слика 87б, 2-метил-4-хлорфеноксиоцетна киселина (MCPA; CAS 94-74-6) и метилхлорфеноксипропионска киселина (MCPP; CAS 93-65-2), сите со слична молекулска структура во која се

²²² Ненадејно и брзо намалување на волуменот на крвта во циркулацијата, поради крвавење или загуба на телесните течности, поради дијареја или обилно потење.

наоѓа ароматичен прстен со карбоксилен страничен синџир. Тие се синтетички аналози на ауксините, растителни хормони на растот кои предизвикуваат забрзан развој на растенијата со зголемена биосинтеза на РНК, ДНК и структурните протеини. Бидејќи коренот не може да ја следи новонастанатата состојба и прекумерната потреба за хранливи супстанции, растението се суши и венее во рок од неколку дена по третманот со фенокси хербицидите. Овие хербициди, најчесто се применуваат за третирање на плевелите во насадите со житарки, во шумите и парковите, на ливадите и пасиштата.



Слика 87. Хемиска структура на а/ 2,4-D; б/ 2,4,5-T

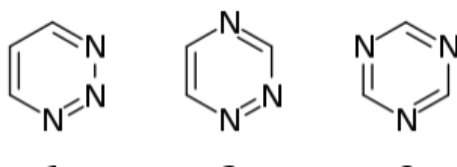
2,4,5-T денес не се употребува во земјите членки на ЕУ и во САД. Овој хербицид не може да се произведе без контаминација со 2,3,7,8-TCDD, што е една од причините за неговата забрана.

Здравствен ризик

Изложеност на фенокси хербицидите предизвикува главоболки, општа слабост, абдоминални болки, гастроинтестинални нарушувања, дијареја, воспаление на кожата, слузокожата и на горните дишни патишта, пулмонарен едем во зависност од дозата и др. Појавата на трите ретки форми на рак, како што се Хочкинова болест, сарком на меките ткива и не-Хочкинов лимфом кај луѓето се поврзуваат со изложеност на овие хербициди. Според IARC, 2,4-D е класифициран во група 2Б, можен хуман канцероген. Кај експерименталните животни забележани се дегенеративни промени на црниот дроб, бубрезите и тироидната жлезда и можно мутагено, ембриотоксично и тератогено дејство. Леталната доза, LD₅₀, за фенокси хербицидите, орално, за стаорци се проценува на 375 mg/kg.

14.6.3 Тријазини

Тријазините се хербициди со широка примена за сузбивање и контрола на широколисните и теснолисните плевели во насадите со житарки, шеќерна трска и шеќерна репа, сончоглед, соја, компири, домати и др. Тие се ароматични хетероциклични соединенија кои содржат три атоми на азот во прстенестата структура. Изомерните форми, слика 88, се разликуваат меѓусебно во однос на позицијата на азотните атоми во прстенот.



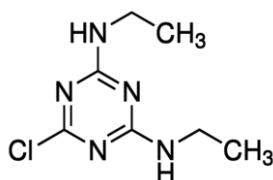
Слика 88. Хемиска структура на три изомерни форми на тријазини

Според хемиската структура тријазините се делат на три групи, и тоа:

- хлортријазини (*ᵱр.* атразин, симазин);
- метокситријазини (*ᵱр.* атратон, прометон); и
- метилтиотријазини (*ᵱр.* аметрин, прометрин).

Тријазинските хербициди го инхибираат процесот на фотосинтеза во хлоропластите. Зачестената употреба во повисоки концентрации може да предизвика појава на резистенција на плевелите, контаминација на почвата, површинските и подземните води. Најзначајни деривати на тријазински хербициди се атразинот и симазинот.

Атразинот е хемиски многу стабилен хербицид, слабо чувствителен на светлина и топлина, растворлив во водата и долготраен во почвата во зависност од условите до 1 година. Слични физичко-хемиски карактеристики има и симазинот (C₇H₁₂ClN₅; CAS 122-34-9), слика 89, кој е забранет за употреба во земјите членки на ЕУ поради неговата токсичност и долготрајност во животната средина во зависност од надворешните влијанија, како што се температурата, рН на средината и др.



Слика 89. Хемиска структура на симазин

Здравствен ризик

Тријазините во организмот се апсорбираат перорално, дермално или со инхалација. Предизвикуваат вртоглавица, гадење, повраќање, надразнување и црвенило на кожата, очите и горните дишни патишта, како и алергиски реакции со различен интензитет.

Кај експерименталните животни, атразинот покажува невротоксичност проследена со нарушување на координацијата на движењето, парализа на екстремитетите, респираторни и ендокрини нарушувања, хипотермија и др. Се трансформира *in vivo* во *N*-нитрозоатразин со мутагено и канцерогено дејство. Според IARC, атразинот е класифициран во група 2Б, може да биде хуман канцероген.

Симазинот не ги надразнува очите и кожата, но предизвикува нарушување на координацијата на движењето, грчеви и парализа на екстремитетите, успорено дишење, гастроинтестинални нарушувања, дијареја и др. Нема тератогено и мутагено дејство.

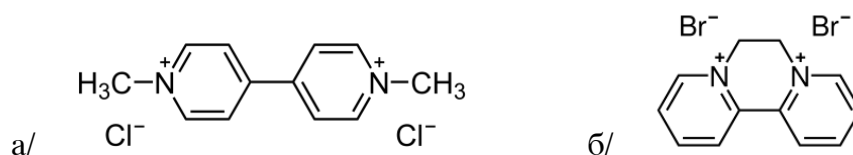
Остатоците од атразинот и симазинот не се среќаваат во храната, бидејќи се применуваат долго време пред жетвата или бербата. Леталната доза, LD₅₀, за тријазините, орално, за стаорци се проценува на >1000 mg/kg.

14.7 Бипиридили

Бипиридилите се хемиски соединенија со општа формула (C₅H₄N)₂ кои содржат два пиридински прстена во молекулата. Познати се шест изомерни форми од кои најзначајни се само две изомерни форми, како што се 4,4'-

бипиридин, прекурзор во производството на паракватот и 2,2'-бипиридин изомерот кој се употребува во производството на дикватот.

Паракватот ($C_{12}H_{14}N_2 \cdot 2Cl$; CAS 1910-42-5, дихлорид), слика 90а, и дикватот ($C_{12}H_{12}Br_2N_2$; CAS 85-00-7, бромид), слика 90б, се хербициди со широка примена во земјоделството, градинарството и домаќинството. Се карактеризираат со контактно, брзо и неселективно дејство кое предизвикува нарушување на процесот на фотосинтезата во плевелите кои се предмет на третирање. Дикватот може да делува како десикант и дефолијант. Се употребуваат во форма на соли, најчесто бромиди и хлориди или во комбинација со други анјони. Паракватот и дикватот се класифицирани во групата на т.н. „виолози“²²³, редокс активни хетероциклични соединенија со слична хемиска структура.



Слика 90. Хемиска структура на а/ паракват; б/ дикват

Здравствен ризик

Во организмот бипиридилите се апсорбираат перорално, со инхалација или дермално. Се карактеризираат со висока токсичност за сите цицачи. Локално, имаат нагрзувачко дејство. Апсорпцијата на паракватот од ГИТ е релативно ниска. Во високи концентрации бипиридилите предизвикуваат оштетување на црниот дроб и бубрезите (првенствено дикватот).

Меѓутоа, токсичниот ефект на паракватот во организмот е силно изразен во белите дробови. Имено, паракватот има силна редокс активност која овозможува формирање на слободен радикал, супероксид ($O_2^{\cdot -}$) кој е анјонска реактивна група на кислородот. Со еден неспарен електрон, супероксидниот анјон може да реагира со молекуларниот кислород во организмот и со помалку присутниот нитроксид (NO^*) анјонот кој е редуцирана група на азотниот оксид (NO), формирајќи притоа нови реактивни видови на кислородот, како што е пероксинитрит ($ONOO^-$) анјонот (силен оксиданс) кој заедно со супероксидните слободни радикали учествуваат во оксидативниот стрес на алвеоларните клетки и во директното уништување на белодробното ткиво. Концентрацијата на паракватот во белите дробови може да биде 6-10 пати повисока од онаа во плазмата. Леталниот исход се појавува во текот на 2-5 дена поради пулмонален едем и бубрежна и хепатална инсуфициенција. При нормални физиолошки услови, заштитните механизми во организмот, како што е ензимот супероксид дисмутаза (EC 1.15.1.1), може да го заштитат клеточниот епител и белодробното ткиво од дејството на слободните радикали. Леталната доза, LD_{50} , за паракват, орално, за стаорец е 100 mg/kg и 10-20 mg/kg интрапентонеално. Леталната доза, LD_{50} , за дикват, орално, за стаорец е 200 mg/kg.

²²³ Органски соединенија со формула $(C_5H_4NR)_2^{n+}$, кои реверзибилно ја менуваат бојата во растворот, минувајќи наизменично низ процесите на оксидација и редукција. Називот доаѓа од виолетовата боја која се појавува, додека позитивниот радикал, катјонот $(C_5H_4NR)_2^{+2}$ се обојува интензивно сино.

Поради високата токсичност за луѓето и непостоењето на антитоти, се прават обиди да се намали опасноста и ризикот од употребата на паракватот и дикватот со подготовка на различни формулации во комбинација со силни еметици, обоени, флуоресцентни и/или други супстанции со силен и непријатен мирис. Нивната употреба, денес е ограничена или забранета, поради големиот број случајни и криминални труења, најчесто со летален исход.

14.8 Фунгициди

Фунгицидите се голема група различни хемикалии кои се употребуваат за спречување и контрола на одредени болести кај некои видови овошје, зеленчук, и семенскиот материјал, предизвикани од микроскопските фитопатогени габи - мувли. Се карактеризираат со општо токсично, мутагено и можно канцерогено дејство. Изложеност на овие хемикалии настанува со директен или индиректен контакт, преку храната. Во минатото, забележани се многу примери на случајни труења, поради примена на семенскиот материјал во исхраната на луѓето, кој претходно бил третиран со некој фунгициден препарат (*ипр.* метилжива во Ирак, и хексахлорбензен во Турција).

Првите едноставни неоргански соединенија или минерални фунгициди кои сè уште се наоѓаат во употреба се т.н. „Бордовска чорба“ (воден раствор на бакар сулфат и калциум хидроксид), и елементарниот сулфур. Елементарниот сулфур е несистемски, контактен фунгицид со заштитно дејство. Се карактеризира со висока стабилност и слабо надразнувачко дејство на кожата и слузокожата. Делува индиректно со инхибиција на процесот на дишење преку блокирање на тиогрупите во ензимите присутни во микроскопските габи. Токсичен е за водните организми.

Бакар оксихлоридот [$\text{Cu}_2(\text{OH})_3\text{Cl}$; CAS 1332-40-7] е системски фунгицид со превентивно и терапевтско дејство. Се користи за сузбивање на габичните заболувања на овошјето, зеленчукот, тутунот, тропските/суптропските култури. Исто така, се применува за третман на почвата и заштита на семенскиот материјал. Штетен е за цицачите, птиците, пчелите, а многу отровен за рибите и другите водни организми. Системскиот ефект на бакар (Cu^{2+}) јонот се должи на цитотоксичното дејство врз спорите на габите, поради инхибиција на ензимските процеси и создавање албуминати на бакарот. Микроскопските габи не можат да развијат резистенција на бакарните препарати, поради нивниот механизам на дејство. Покрај фунгицидното дејство, бакар оксихлоридот има и споредно бактерицидно дејство. Врз кожата и слузокожата Cu^{2+} јонот има локално надразнувачко дејство.

Од комплексните органски фунгициди најчесто се применуваат бензимидазолите, како што се карбендазимот (CAS 10605-21-7) и беномилот (CAS 17804-35-2). Се карактеризираат со заштитно и/или терапевтско дејство, со добра растворливост во органските растворувачи и со долготрајност во животната средина. Може да се биоакумулираат во растенијата и да навлезат во синџирот на исхраната. Се применуваат во заштитата на семенскиот материјал и плодовите по бербата. Резултатите од испитувањата изведени врз експерименталните животни укажуваат на појава на можно репродуктивно и тератогено дејство.

Фунгицидите од групата на фталимиди, како што се каптафол (CAS 2425-06-1), каптан (CAS 133-06-2) и фолпет (CAS 133-07-3) имаат широка примена во третманот на некои габични заболувања кај овошјето и зеленчукот. Имаат контактно и заштитно дејство. Се карактеризираат со добра растворливост во

органиките растворувачи и стабилност на светлина и топлина. Леталната доза, LD₅₀, за овие фталимиди, орално, за стаорци се проценува на >4000 mg/kg. Кај луѓето предизвикуваат надразнување на дишните патишта, кожата и слузокожата. Каптанот покажува мутагено и тератогено дејство.

Дитиокарбаматите и нивните деривати етилен-бис-дитиокарбамати се голема група на фунгициди кои се употребувале од 40-тите години на минатиот век за контрола на габичните заболувања во различни растителни култури. Називите на некои од овие соединенија произлегуваат од металните катјони со кои тие се поврзани. *На пример*, манеб (Mn), цинеб и цирам (Zn), манкозеб (Mn и Zn) и фербам (Fe). Тирам е дитиокарбамат без метален катјон.

Дитиокарбамати, како што се манеб (CAS 12427-38-2), манкозеб (CAS 8018-01-7), цирам (CAS 137-30-4) и цинеб (CAS 12122-67-7) се применуваат за третман на насадите со житарки, винова лоза, овошје, компир, тутун и др. Остатоците од овие фунгициди најчесто се детектираат во овошјето. Имаат слабо изразено акутно дејство со гастроинтестинални нарушувања, вознемиреност и главоболки. Долготрајната изложеност може да предизвика појава на канцерогено и тератогено дејство и многу често антитироиден ефект. Метаболитите на некои фунгициди, како што се манеб (Манган-етилен-бис-дитиокарбамат, Mn-EBDTC), манкозеб (Mn-Zn-EBDTC) и цинеб (Zn-EBDTC) имаат невротоксично дејство.

14.9 Родентициди

Родентицидите се токсични, најчесто синтетички хемикалии коишто се применуваат за уништување и/или контрола на популацијата на голем број глодари, како што се црниот стаорец (*Rattus rattus*), сивиот-норвешки стаорец (*Rattus norvegicus*), домашниот глушец (*Mus musculus domesticus*) и другите видови животни и помалите цицачи кои ги уништуваат земјоделските насади и резервите на храната во складиштата. Исто така, глодарите се преносители на опасни инфективни болести, како што се чума, хеморагична треска, беснило, лептоспироза²²⁴, трихинелоза²²⁵, бруцелоза²²⁶, салмонелоза²²⁷ и др.

Во минатото, многу неорганични и органични соединенија, како што се талиум сулфат, цинк фосфид, соединенија на арсен, соли на цијановодородната киселина, норбормид, стрихнин, тетрамин, флуорацетат (1080) и флуорацетамид (1081) се применувале како родентициди. Нивната примена денес сè повеќе се избегнува и/или напушта, поради неселективното токсично дејство. Некои родентициди се карактеризираат со ниска акутна токсичност, и со многу посилено изразена хронична токсичност во зависност од природата на хемикалијата.

Хемикалиите кои се употребуваат како родентициди се карактеризираат со познати механизми на дејствување. Некои од нив (*уп.* бродифакум, бромадиолон, варфарин, хлорфацинон) го спречуваат нормалното згрутчување на крвта и се нарекуваат антикоагулантни хемикалии. Голем број други хемикалии (*уп.* брометалин, стрихнин, тетрамин, холекалциферол, цинк фосфид) делуваат поинаку од антикоагулантните хемикалии со различни механизми на дејствување.

²²⁴ Акутна инфективна болест која ја предизвикуваат бактерии од родот *Leptospira*. Болеста ја пренесуваат глодарите, домашните и дивите животни.

²²⁵ Паразитска болест на животните која се пренесува и на луѓето. Ја предизвикуваат црви од родот *Trichinella*. Најчест предизвикувач е *Trichinella spiralis*.

²²⁶ Инфективна болест предизвикана со микроорганизми од родот *Brucella*.

²²⁷ Инфективна болест предизвикана со бактерии од родот *Salmonella*.

14.9.1 Родентициди со антикоагулантно дејство

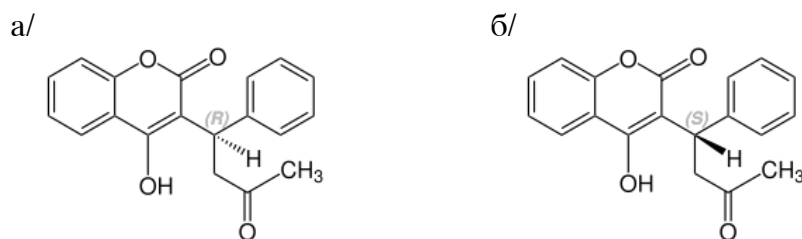
Антикоагулантните родентициди се токсични хемикалии кои предизвикуваат ефективно блокирање на циклусот на витаминот К во организмот и нарушување на производството на основните фактори за згрутчување на крвта, како што се протромбинот (фактор на коагулација II) и проконвертинот (фактор на коагулација VII). Исто така, некои антикоагулантни родентициди (*ипр.* хлорфацинон, 4-хидроксикумарин, 4-тиохроменон) истовремено предизвикуваат оштетување на малите крвни садови (капилари), зголемување на нивната пропустливост и обилно и неконтролирано внатрешно крвавење во организмот кое се манифестира по 8-12 часа од изложеност на организмот. Труењето е смртоносно, како резултат на појавата на хеморагичен шок и/или тешка акутна анемија.

Антикоагулантните родентициди од првата генерација (*ипр.* варфарин) имаат ниска токсичност и кратко полувреме на елиминација од организмот. Ефектот се постигнува со перорален внес на мамките со повисоки концентрации на родентицидите (0,005-0,1%) кои континуирано се внесуваат и акумулираат во организмот на глодарите во текот на неколку денови. Антикоагулантните родентициди од втората генерација (*ипр.* бромадиолон, бродифакум, дифенакум, флокумафен) се карактеризираат со повисока токсичност од антикоагулантните родентициди од првата генерација. Ефектот се постигнува со еднократен перорален внес на специфичните мамки со пониски концентрации на родентицидите (0,001-0,005%).

Антикоагулантните родентициди од првата и втората генерација може да предизвикаат секундарно труење на другите животни, грабежливци или чистачи кои се на повисоко хиерархиско ниво од глодарите во синцирот на исхраната.

14.9.1.1 Варфарин

Варфаринот ($C_{19}H_{16}O_4$; CAS 81-81-2, *RS*-варфарин) е ефикасен родентицид кој континуирано се применува од 50-тите години на минатиот век. Тој е рацемска смеса (1:1) на (*R*) форма (CAS 5543-58-8) и (*S*) форма (CAS 5543-57-7), прикажани на сликата 91. Неговата долготрајна и континуирана употреба предизвикува резистентност кај некои видови глодари, со механизам кој не е познат во целост.



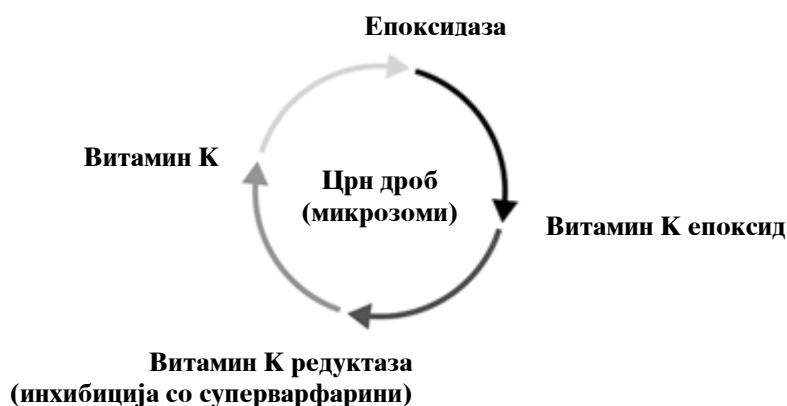
Слика 91. Хемиска структура на енантиомери на варфарин
а/ (*R*) форма; б/ (*S*) форма

Варфаринот ја инхибира активноста на ензимот витамин К 2,3-епокси редуктаза (EC 1.17.4.4) кој е неопходен за реактивацијата на витаминот К во неговиот метаболизам од витамин К-епоксидот. Недостатокот на витаминот К ќе предизвика хеморагии во организмот, поради инхибиција на процесите на

синтеза и активација на коагулациските фактори II, VII, IX и X кои ја регулираат коагулацијата на крвта.

Појавата на резистентност или отпорност на глодарите на дејството на антикоагулантните родентициди од првата генерација е причината за развојот и појавата на втората генерација антикоагулантни родентициди, т.н. **суперварфарини**, како што се бродифакум, хлорофацинон, бромадиолон и др. Сите претставници на суперварфарините може да се класифицираат во три главни групи, и тоа: (i) хидроксикумарински деривати со 4-бромо(1,1 бифенил) страничен синџир, (ii) куматетрили и (iii) индандиони. Тие се синтетички токсични хемикалии со сличен механизам на дејствување и приближно 100 пати посилено изразен ефект во однос на варфаринот. Внесени перорално во организмот се концентрираат во црниот дроб.

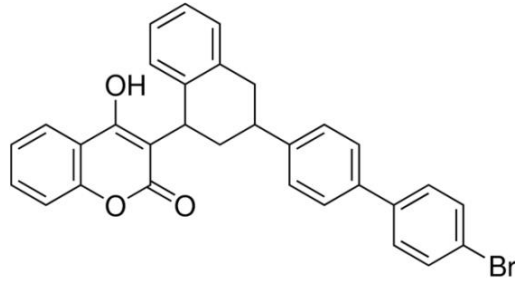
Во споредба со варфаринот, суперварфарините се карактеризираат со подобра растворливост во мастите, релативно долго полувреме на елиминација од организмот (24,2 дена) и многу повисока ефикасност. Витаминот К во црниот дроб под влијание на ензимот епоксидаза се трансформира во неговата неактивна форма, витамин К епоксид. Суперварфарините, како што е бродифакумот ја инхибираат активноста на витамин К 2,3-епокси редуктазата со што се зголемува количеството на витамин К епоксидот. Истовремено тие ја инхибираат и синтезата на витамин К зависните коагулациски фактори, како што се II, VII, IX и X во црниот дроб, слика 92. Суперварфарините се многу токсични хемикалии кои предизвикуват појава на несакани летални труење на луѓето, како и на животните кои не се предмет на третирање.



Слика 92. Метаболизам на витамин К во организмот

14.9.1.2 Бродифакум

Бродифакум ($C_{31}H_{23}BrO_3$; CAS 56073-10-0) е бромиран 4-хидроксикумарински дериват, слика 93, индиректен антикоагулант од втората генерација на родентициди. Механизмот на токсичното дејство е резултат од инхибицијата на процесот на синтезата и активацијата на коагулациските фактори, како што е протромбинот. Исто така, предизвикува оштетување на сидот на капиларите и неконтролирани хеморагии во организмот. Бродифакум е екстремно токсичен за голем број различни видови глодари и помали цицачи, поради кумулативното дејство, липофилните карактеристики и бавната елиминација од организмот. Леталната доза, LD_{50} , за бродифакум, орално, за стаорец е $0,27 \text{ mg/kg}$ и $0,40 \text{ mg/kg}$ за глушец.



Слика 93. Хемиска структура на бродифакум

14.9.2 Родентициди со различни механизми на дејствување

Во оваа група родентициди се вбројуваат голем број токсични хемикалии, како што се брометалин, стрихнин, тетрамин, холекалциферол и цинк фосфид.

Брометалин (CAS 63333-35-7) е невротоксичен родентицид чиј ефект се постигнува со една доза на изложеност. За прв-пат е регистриран како родентицид во САД во 1984 година. Брометалинот предизвикува намалување на синтезата на аденозин трифосфатот (Adenosine Triphosphate, АТР)²²⁸ и инхибиција на активноста на ензимот Na/K АТПаза. Дејството е проследено со собирање на цереброспиналната течност и зголемување на притисокот во ’рбетната комора кој трајно ги оштетува нервните клетки на ЦНС. Се појавува парализа или тешки невролошки ефекти и смрт на организмот. Не постои познат антидот при труење со оваа хемикалија.

Стрихнин (CAS 57-24-9; база) за прв-пат е регистриран како родентицид во 1947 година. Во зависност од дозата и начинот на изложеност, стрихнинот може да предизвика силни конвулзии на мускулите, парализа на дишењето и смрт на организмот. Стрихнинот се карактеризира со висок ризик за секундарно труење на другите животни, грабежливци или чистачи.

Тетраметилендисулфотетрамин (TETS) или тетрамин (CAS 80-12-6) е органско соединение и дериват на сулфамидот кој се употребувал како родентицид од 40-тите години на минатиот век. И покрај тоа што е забранет за употреба од 1984 година во САД, Кина и повеќето други држави во светот тој сè уште е лесно, иако нелегално, достапен во одредени формулации, најчесто во смеса со 6-20% TETS.

Тетраминот има невротоксично и силно конвулзивно дејство, поради блокирање на рецепторите на GABA во ЦНС. Знаците и симптомите на труење кај хуманата популација се појавуваат во текот на 1-5 минути во зависност од дозата на изложеност, најчесто со главоболка, вртоглавица, замор, анорексија, вкочанетост и губење на свест. Во потешки случаи настапува кома и смрт поради респираторна инсуфициенција. Леталната доза, LD₅₀ за тетраминот е 0,1 mg/kg или 6-12 mg за возрасен човек. Не постои познат противотров за тетраминот. Во 2002 и 2004 година во Кина се евидентирани неколку масовни намерни и случајни труења со тетрамин со голем број смртни случаи.

²²⁸ Органско соединение кое обезбедува енергија за сите неопходни процеси во живите клетки.

Холекалциферол (витамин D₃; CAS 67-97-0) за прв-пат е регистриран како родентицид во САД во 1984 година. Витаминот D₃ заедно со витаминот D₂ (ергокалциферол) влијаат врз хомеостазата на калциумот и фосфатите во организмот преку подобрување на нивната апсорпција од ГИТ и бубрезите. Високите дози на холекалциферолот во организмот ја зголемуваат концентрацијата на калциумот во крвта (хиперкалцемија) што се манифестира со системска калцификација на меките ткива и силно оштетување на бубрезите, белите дробови, срцето, кардиоваскуларниот и централниот нервен систем. Леталната доза, LD₅₀, за витаминот D₃, орално, за посум е 16,8 mg/kg или 9,8 mg/kg во смеса со калциум карбонат во мамките. Труењето кај луѓето со холекалциферол е многу ретко.

Цинк фосфид (Zn₃P₂; CAS 1314-84-7) за прв-пат е регистриран како родентицид во 1947 година. Се додава во мамките за глодари во концентрации од 0,75% до 2%. Во реакцијата на цинк фосфидот со водата или желудочната киселина во организмот се ослободува многу токсичен гас фосфин кој има силно влијание врз ензимите коишто учествуваат во транспортот на кислородот и неговото искористување во клетките. Предизвикува оштетување на виталните органи, како што се ЦНС, срцето, бубрезите и црниот дроб и смрт поради појавата на белодробен едем. Цинк фосфидот не се акумулира во ткивата на затруените глодари и не претставува ризик за секундарно труење на другите животни.

14.10 Фумиганти

Фумигантите се високо реактивни хемикалии кои во форма на токсични гасови, како што се етилен дибромид, етилен оксид, дибром хлорпропан, метил бромид и фосфин се употребуваат против различни штетници, инсекти, црви, микроскопски габи (мувли) и глодари во складиштата и магацините за храна (*ἱр.* житарки, семенски материјал, зачини, овошје). Хемикалиите што се користат како фумиганти може да бидат:

- течности, кои лесно испаруваат (*ἱр.* етилен дибромид);
- цврсти супстанции, кои во реакција со водата или киселините ослободуваат токсичен гас (*ἱр.* фосфин); и
- гас (*ἱр.* метил бромид).

Фумигантите се карактеризираат со неселективно и цитотоксично дејство и висока токсичност за луѓето. Поради тоа, некои фумиганти, денес не се употребуваат. *На ἱример:* јаглород дисулфид (се карактеризира со несакано невротоксично дејство), јаглород тетрахлорид (со хепатотоксично дејство), 1,2-дибром-3-хлорпропан (со репродуктивна токсичност за мажи), етилен дибромид (со канцерогено дејство) и др.

Етилен оксид (C₂H₄O; CAS 75-21-8) е ароматична, лесно запалива и експлозивна хемикалија која е во гасна состојба на собна температура, 25°C, или во течна состојба на 0°C. Оваа хемикалија, според Регулативата EC/396/2005 е смеса на етилен оксид и 2-хлоретанол. Се карактеризира со висока хемиска стабилност на температура до 300°C, висока реактивност и токсичност. Се раствора во вода, алкохол и други органски растворувачи. Водениот раствор на

етилен оксид е стабилен подолго време, а во кисела средина се преведува во етилен гликол.

Во хемиската индустрија етилен оксидот се користи во синтезата на некои органски соединенија, како што се акрилонитрил, етаноламин, етилен гликоли (*ἱр.* моноетилен гликол, полиетилен гликол, диетилен гликол, триетилен гликол), нејонски површински активни супстанции за производството на детергенти, растворувачи, лубриканти и други хемикалии со широка примена во фармацевтската и козметичката индустрија и во домаќинствата.

Етилен оксидот се употребува како инсектицид и фумигант за сузбивање на различни видови штетници, микроорганизми, микроскопски габи-мувли и нивните спори, паразити, црви и инсекти во силосите за прехранбени производи (*ἱр.* житарки, семенски материјал, зачини), во складиштата за хартија, тутун, текстил, облека, крзно и др. Исто така, се применува за стерилизација на материјалите за пакување храна, хируршките инструменти, пластичните шприцеви за еднократна употреба и другата медицинска опрема (*ἱр.* гума, пластика, оптички и електронски системи-сонди) чувствителни на висока температура, водена пареа и нагризувачки хемикалии. Стерилизацијата на производите се врши на температура од 45°C до 65°C во посебни, затворени комори со методот на дифузија на гасот етилен оксид под низок притисок. Процесот на стерилизација може да трае до 12 часа. Потоа следи задолжително проветрување на производите во подолг временски период.

Изложеност со етилен оксид најчесто се појавува во индустриските погони каде се употребува. Дозволената вредност за етилен оксид во воздухот од работната средина е 1 ppm во текот на 8 работни часа или 5 ppm во текот на 15 минути. Во концентрација од 200 ppm предизвикува надразнување на слузницата на носот и грлото, главоболка, гадење, повраќање, оштетување на бронхиите и колапс на белите дробови. Повисоки концентрации на етилен оксид во работната средина предизвикуваат кардиоваскуларни оштетувања и белодробен едем по 72 часа од изложеност. Леталната доза, LD50, орално за стаорец е 72 mg/kg.

Долготрајната, хронична изложеност на етилен оксид, првенствено со инхалација, кај работниците во индустријата се поврзува со висок ризик за појава на лимфоми²²⁹, рак на дојка, желудник и панкреас, различни видови леукемии и др. Има докажано мутагено и генотоксично дејство. Меѓународната агенција за рак го класифицирала етилен оксидот во групата 1, хуман канцероген. Во земјите членки на ЕУ, етилен оксидот е класифициран во групата 2A, веројатен хуман канцероген. Според ЕУ регулативата EC/396/2005, максимално дозволената вредност за резидуи на етилен оксид во прехранбените производи за хумана употреба и во храната за животни од растително или животинско потекло е 0,05 mg/kg и 0,1 mg/kg за зачини. Употребата на етилен оксид во прехранбената индустрија во земјите членки на ЕУ е забранета од 2011 година. Исто така, етилен оксидот не се наоѓа на листите на активни супстанции дозволени за заштита на растителните насади. На глобално ниво сè уште се употребува како фумигант и инсектицид за дезинфекција на зачини, житарки и површини кои доаѓаат во контакт со храната.

Во септември 2020 година од единствениот пазар на земјите членки на ЕУ е повлечено семето од сусамот, увезено од Индија, во кое е утврдено присуство на етилен оксид во концентрации многу повисоки од дозволените. Исто така, во

²²⁹ Малигни заболувања на лимфоцитите, клетки на лимфниот систем кој е дел од имунолошкиот одбранбен систем на организмот.

јули 2021 година од трговската мрежа во ЕУ повлечени се одредени серии на сладоледи, приближно 60 различни видови, како што се Twix, Snickers, Bounty, M&M, Mars, KitKat, Milka и др. Причината за повлекување на производителите е присуството на етилен оксидот во адитивот E410²³⁰ кој се употребува во прехранбената индустрија како супстанција за згуснување, желирање, емулгатор и стабилизатор во процесите на производство на сладоледот и други производи. Утврдените концентрации на етилен оксид во испитуваните производи се повисоки од дозволените концентрации, но се далеку пониски од токсичните концентрации и поради тоа не претставуваат ризик по животот и здравјето на потрошувачите.

Метил бромидот (CH₃Br; CAS 74-83-9) е токсичен гас, без боја и мирис кој се употребува за фумигација на објектите и складиштата за храна, како и за стерилизација на почвата и амбалажата од цврсто дрво (*нр.* палети, гајби), бидејќи ги елиминира сите присутни инсекти, термити и црви. Случајна инхалација на гасот може да предизвика вртоглавица, главоболки, ментална конфузија, повраќање, абдоминални болки, мускулни конвулзии и белодробен едем. Продолжената изложеност може да предизвика нарушување на функцијата на бубрезите, респираторниот и централниот нервен систем. Метилбромидот ја осиромашува озонската обвивка²³¹ во атмосферата.

Фосфинот (PH₃; CAS 7803-51-2) е токсичен гас кој се ослободува при реакцијата на металните фосфиди, како што се алуминиум фосфид (AlP), магнезиум фосфид (Mg₃P₂) или цинк фосфид (Zn₃P₂) од формулацијата на пелети (мамки) со влагата од воздухот или во киселата средина на желудникот кај глодарите. Гасот фосфин ги инхибира специфичните ензимите и синтезата на протеините во клетките. Случајната изложеност на гасот предизвикува силно надразнување на белите дробови, гадење, повраќање, главоболка, жолтица и други несакани ефекти.

Изложеност на луѓето и животните со пестициди во животната и во работната средина, во процесите на производство на активните супстанции или нивните формулации, во процесите на мешање, полнење или директна примена, може да се манифестира со акутно или хронично труење. Во согласност со начелото на Парацелзиус, треба да се нагласи дека не постојат безбедни пестициди или хемикалии, туку само безбедни начини за нивна употреба. Во тој контекст се препорачува да се почитуваат и спроведуваат безбедносните мерки и препораките од производителот во однос на нивната употреба, начини на транспорт, складирање, чување и ракување. Пестицидите може да предизвикаат несакани ефекти во организмот, како што се нарушување на имунолошкиот, нервниот, ендокриниот и кардиоваскуларниот систем, стерилитет кај жените и мажите, дефекти кај децата, нарушување на интелектуалната способност, агресивно однесување и др. Голем број хербициди, фунгициди и инсектициди

²³⁰ Адитивот E410 (*Caruba guma*) се добива од семето на плодот од дрвото рогач, *Ceratonia siliqua* L.

²³¹ Со фотолиза на метил бромидот во атмосферата се ослободува елементарен бром во активна форма кој го разградува озонот многу поефикасно отколку хлорот. Со Монреалскиот договор за супстанции кои ја осиромашуваат озонската обвивка од 1987 година, метил бромидот повеќе не се употребува.

имаат докажано канцерогено дејство кое се манифестира многу често со рак на дојка, простата или на другите органи и системи.

Употребата на пестицидите во животната средина многу често е проследена со несакани ефекти кои може да бидат катастрофални за опстанокот на човештвото. Некои претставници од групата на неоникотиноидите се најдобар пример за ова предвидување.

14.11 Неоникотиноиди

Пестицидите од групата на неоникотиноидите, како што се ацетамиприд, динотефуран, имидаклоприд, клотианидин, нитенпирам, тиаклоприд и тиаметоксам се системски инсектициди со изразено невротоксично дејство, кои од почетокот на 90-тите години на минатиот век се употребуваат за уништување и контрола на популацијата на различните видови инсекти, ларви и црви во семенскиот материјал и земјоделските култури (*ūp.* пченка, сончоглед и маслодајна репка). Неоникотиноидите се карактеризираат со долготрајност, висока стабилност и мобилност во почвата, водата и животната средина. Исто така, тие се многу ефикасни против болвите кај домашните миленичиња (*ūp.* мачки, кучиња). Некои неоникотиноиди, како што се имидаклопридот и тиаклопридот се токсични за птиците и рибите. Леталната доза, LD₅₀, за неоникотиноидите, орално, за стаорец е 180-2000 mg/kg или 2000-5000 mg/kg, дермално, за стаорец. Според досегашните научни сознанија неоникотиноидите не се класифицирани во групата на мутагени, канцерогени или тератогени хемикалии.

Употребата на имидаклоприд, клотианидин и тиаметоксам последните две децении се совпадна со појавата на масовното изумирање на медоносните и дивите пчели во многу држави во светот особено во Европа, Азија и САД. Само во Франција во овој период рапидно е намален бројот на пчелните семејства и производството на медот. Поради тоа во Франција е забранета употребата на инсектицидот имидаклоприд за третирање на семенскиот материјал на сончогледот од 1999 година и на пченката од 2003 година. Новите препарати на неоникотиноидите кои се појавија покасно на пазарот не беа регистрирани во Франција. Исто така, бројот на пчелните семејства во САД во 2007 година е намален за приближно 40%. Поради несаканите ефекти, препаратите на неоникотиноидите беа забранети и во Германија од мај 2008 година. Европската Унија од 2013 година ја ограничи употребата на неоникотиноидите поради заштита на биодиверзитетот и животната средина.

Според американската Агенција за заштита на животната средина, неоникотиноидите се карактеризираат со висока акутна токсичност за пчелите и другите запрашувачи, како што се инсектите и малите птици, поради транслокацијата на нивните резидуи од растенијата преку поленот и нектарот во организмот на сите запрашувачи. Покрај тоа, неоникотеноидите го нарушуваат имуниот систем на пчелите со што се намалуваат одбранбените механизми против инфекциите. Хроничната изложеност на неоникотиноидите предизвикува уништување на ларвите и појава на репродуктивна токсичност на матицата, проследено со масовно уништување на пчелните семејства. Нивната улога во запрашувањето на растенијата, овошјето и во производството на медот е незаменлива. Поради тоа, европската Агенција за безбедност на храната во март 2018 година, донесе заклучок од научната проценка на ризикот при употребата на неоникотиноидите според кој активните супстанции имидаклоприд, клотианидин и тиаметоксам претставуваат опасност за опстанокот на пчелите и

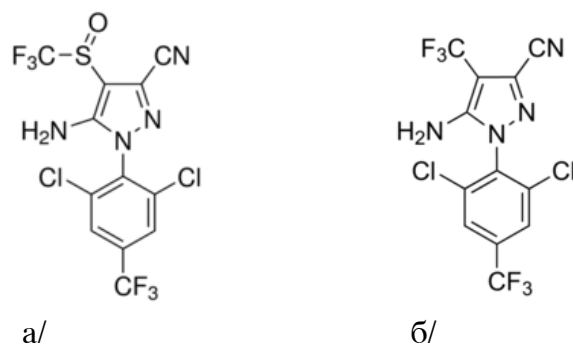
репродукцијата на растенијата. Се очекува во некој нареден период Европската Комисија да донесе конечно решение за целосна забрана за нивната употреба.

По случувањата во 2017 година, во фокусот на вниманието и интересот на потрошувачите, научната и стручна јавност и регулаторните агенции ширум Европа, се најде и инсектицидот фипронил, пред сè поради неговата (не)намерна злоупотреба и потенцијалниот ризик за животот и здравјето на луѓето, и секако потребата за континуирано следење, дејствување и унапредување на системот за безбедност на храната.

14.12 Фипронил

Фипронилот ($C_{12}H_4Cl_2F_6N_4OS$; CAS 120068-37-3) е инсектицид од групата на *N*-фенилпиразоли со широк спектар на дејство, кој се применува за уништување и контрола на популацијата на болвите, вошките, крлежите, лебарките, мравките, термитите и другите инсекти во заштита на семенскиот материјал во земјоделството и во комуналната хигиена. Предизвикува нарушување на централниот нервен систем на инсектите преку инхибиција на GABA хлоридниот јонски канал и глутамат-хлоридниот јонски канал (Glu-Cl) што се манифестира со долготрајна стимулација на нервното и мускулното ткиво проследено со парализа и/или смрт на инсектите. Фипронилот е многу токсичен за пчелите, птиците, рибите и другите водни организми. Исто така, може да се применува и во ветеринарната медицина за третман и заштита на домашните миленичиња од некои паразити. Неговата употреба кај животните чии производи се користат во исхраната на луѓето, како што се јајцата и млекото, не е дозволена.

Фипронилот, слика 94а, под дејство на UV светлината се трансформира во фипронил десулфинил, слика 94б, примарен фотодеградациски продукт, кој е 10 пати потоксичен за луѓето во однос на фипронилот. На тој начин се намалува селективноста меѓу инсектите и луѓето, изложени на оваа супстанција.



Слика 94. Хемиска структура на а/ фипронил; б/ фипронил десулфинил

Здравствен ризик

Фипронилот покажува умерена акутна токсичност кај експерименталните животни кога се внесува во организмот перорално, дермално или со инхалација. Не предизвикува алергиски реакции и не ја надразнува кожата и слузокожата на очите. Се карактеризира со невротоксично дејство, а во услови на продолжена изложеност и со хепатотоксично дејство.

Симптомите на акутната токсичност кај луѓето се изразени со болки во стомакот, гадење, повраќање, главоболка, вртоглавица, потење, вознемиреност,

општа слабост на организмот, епилептични т.н. тонично-клонични напади²³², оштетување на бубрезите, црниот дроб и тироидната жлезда. Клиничките знаци на изложеност на фипронил се реверзибилни и исчезнуваат спонтано. Леталната доза, LD₅₀, за фипронил, орално, за стаорец изнесува 92 mg/kg, додека LD₅₀, за фипронил десулфинил, орално, за стаорец е 15 mg/kg.

Податоците добиени од студиите за испитување на акутната и хроничната токсичност со фипронил кај стаорците, зајците, глвците и кучињата не укажуваат на промени во активноста на ендокриниот систем. Фипронилот може да ги намали нивоата на тироидните хормони кај стаорците, но ова намалување не е резултат на директното токсично дејство врз тироидната жлезда. Исто така, според досегашните научни сознанија фипронилот не е класифициран во групата на мутагени или канцерогени хемикалии. Меѓутоа, испитувањата спроведени врз експерименталните животни третирани со високи дози на фипронил покажале појава на тумори на тироидната жлезда само кај стаорците. Поради тоа американската Агенција за заштита на животната средина го класифицирала фипронилот во групата C, можен хуман канцероген.

Во август 2017 година од пазарите во неколку европски држави, како што се Австрија, Белгија, Велика Британија, Германија, Данска, Ирска, Италија, Луксембург, Полска, Ромунија, Словенија, Франција, Холандија, Шведска и Швајцарија, како и од Хонг Конг и Либан, повлечени се неколку милиони кокошкини јајца откако било откриено дека јајцата произведени во Данска и Холандија содржат остатоци од инсектицидот фипронил. Се претпоставува дека фипронилот кој е забранет за третман на живината, намерно е додаден во средството за дезинсекција (Dega 16)²³³ со цел ефикасно уништување на ектопаразитите на кокошките несилки, како и на другите инсекти во околината на објектите, опремата и производните линии на живинарските фарми.

Проценката на ризикот врз здравјето на луѓето е направена според концентрацијата на фипронилот и неговиот метаболит, фипронил сулфон, утврдена во кокошкините јајца (0,0031 - 1,2 mg/kg) и месото (0,0015 - 0,0156 mg/kg) и нивната поврзаност со акутната референтна доза (0,009 mg/kg, тм)²³⁴ утврдена од страна на EFSA. Според директивата 2014/1127/ЕС, максималниот резидуален лимит утврден за фипронил во храната од анимално потекло е 0,005 mg/kg. Оттаму произлегува и можноста за појавата на акутен здравствен ризик со внес на контаминираните јајца и месото. Хроничната референтна доза за фипронилот изнесува 0,0002 mg/kg/ден и се темели врз вредноста за NOAEL за хроничната токсичност (0,5 ppm или 0,019 mg/kg/ден), која е утврдена со вредноста за факторот на безбедност од 100.

Во практиката, пестицидите се применуваат во одредени цели откако ќе се изврши проценка на резултатите добиени од физичко-хемиските, токсиколошки

²³² Епилепсија е зеднички назив за голема група анатомски и/или функционални нарушувања на мозокот кои се манифестираат со повторувачки напади поради ненадејна или прекумерна активност на нервните клетки. Нападите се одвиваат во неколку фази: I тонична фаза со губиток на свест и грчење на сите мускули во организмот; II клонична фаза со брзи контракции на сите мускули поради наизменичните промени во тензијата и мускулната релаксација, и III фаза на исцрпеност со постепена релаксација на мускулите и враќање на свеста.

²³³ Dega 16 е комерцијален растителен производ во чиј состав се наоѓаат етерични масла на ментол и еукалиптус во раствор.

²³⁴ Максималната дневна доза за фипронил, внесен во организмот преку храната, за возрасен човек со тежина од 80 kg изнесува 0,72 mg.

и екотоксиколошки испитувања и нивното влијанието врз животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина. Покрај соодветната законска регулатива, треба да се развие систем за евиденција на видот и количеството на применетите пестициди на секоја третирана површина, постојано следење на ефикасноста на пестицидите и можните несакани ефекти, нивната концентрација во животната и работната средина, како и во производите наменети за исхраната на луѓето и животните. Исто така, неопходна е континуирана едукација и усовршување на експертите и стручните служби и подигнување на јавната свест за важноста на овој проблем.

Несоодветниот третман и одложувањето на индустрискиот отпад кој содржи органохлорни, органофосфорни и други синтетички хемикалии, многу често, може да предизвика директно загадување на храната и водата во животната средина, и истовремено индиректно намалување на приносот на сите земјоделските култури во регионот, поради намалувањето на популацијата на црвите, пчелите и другите корисни инсекти и птици, неопходни за запрашување на цветовите и репродукцијата на растенијата.

Долготрајната употреба на еден ист производ за заштита на растенијата или во јавната и комуналната хигиена може да предизвика зголемување на популацијата на штетните инсекти поради уништувањето на нивните природни предатори, како што се птиците. Покрај тоа, штетните инсекти може да станат резистентни, поагресивни и со продолжен животен и репродуктивен циклус. Појавата на резистентност кај инсектите се намалува или елиминира со комбинирање нови методи и формулации, со примена на биопестицидите и другите производи со селективно и краткотрајно дејство и со примена на природните предатори. Производството на органската храна е еден од начините за намалување на изложеност на потенцијално штетните хемикалии. Меѓутоа, добиените производи на овој начин многу често се карактеризираат со променлив квалитет и повисока концентрација на ендегените токсични супстанции. Исто така, глобалното затоплување и климатските промени имаат силно влијание на помалите приноси во органското производство во однос на конвенционалното. Но, и покрај сè, храната денес е поразновидна, поквалитетна и секако побезбедна, отколку во минатото.

15. КОНТАМИНЕНТИ КОИ СЕ ФОРМИРААТ НЕНАМЕРНО ВО ПРОЦЕСИТЕ НА ПРЕРАБОТКА И ЧУВАЊЕ НА ХРАНАТА

Процесите на преработка на храната во основа ја зголемуваат нејзината безбедност, трајност, вкус и квалитет. За да се зачуваат хранливите и сензорните својства на храната, во минатото се користеле различни методи за примарна преработка, како што се сушење, солење, ферментација и др. Истиот ефект денес може да се постигне со примената на новите технологии, како што се пастеризацијата и стерилизацијата со висок хидростатски притисок, јонизирачкото зрачење, како и со воведувањето на новите адитиви и материјали за пакување на храната. Но, со секоја применета постапка, во исто време, може да се активираат безброј хемиски процеси кои ќе предизвикаат делумно или целосно разложување и/или отстранување на хранливите и други супстанции со што се намалува квалитетот на храната и нејзината искористливост. Исто така, во процесите на преработка на храната со примена на топлина, пареа, зрачење, непосреден контакт со материјалите за пакување и амбалажата, може да се формираат или ослободуваат нови супстанции, вклучувајќи и некои токсични супстанции, како што се етанолот, метанолот, бактериските токсини, биогените амини, полицикличните ароматични амини, нитратите, нитритите, акриламидот, хлорпропанолите, фураните и др.

15.1 Алкохол

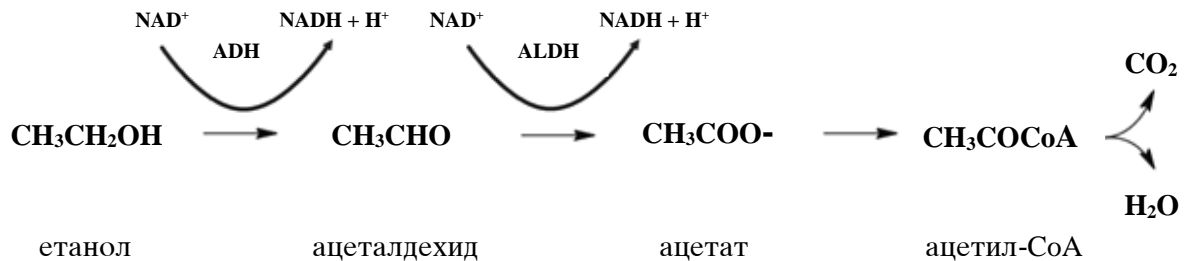
Етилалкохолот, етанолот или едноставно алкохолот (C_2H_5OH) го следи човекот низ историјата од најраното време на развојот. Не постојат народи или племиња во светот кои не го применувале алкохолот во религиозни, медицински и други цели или како средство за уживање. Вообичаено, алкохолот се произведува со ферментација на шеќерите од овошјето, зеленчукот или житарките и дестилација на смесата. Се консумира во вид на различни пијалаци, како што се пивото, виното, ракијата и др. Во чиста состојба е безбојна течност со карактеристичен мирис, лесно испарлив и растворлив во вода. Има широка примена во индустријата како органски растворувач.

Здравствен ризик

Акутната изложеност на алкохолот е многу честа појава, пред сè поради неговата лесна достапност и неконтролираната употреба. Етанолот брзо се апсорбира од ГИТ. Ефектот во организмот ќе зависи од конзумираното количество, психо-физичката состојба на организмот, телесната маса, видот и количеството на храната во желудникот, ефикасноста на организмот во елиминирање на штетните супстанции, физичката активност, метаболизмот, полот, возраста и др. Во присуство на алкохол дехидрогеназата (Alcohol dehydrogenases, ADH; EC 1.1.1.1), етанолот се метаболизира во црниот дроб до ацеталдехид, кој понатаму со алдехид дехидрогеназата (Aldehyde dehydrogenases, ALDH; EC 1.2.1.3) се преведува во оцетна киселина (ацетат), која се разложува до конечни продукти, јаглерод диоксид и вода, слика 95.

Ацеталдехид е генотоксично соединение кое може да реагира со ДНК. Исто така, алкохолот има тератоген ефект врз ембрионот во развој. Ефектот се манифестира со состојба на т.н. фетален алкохолен синдром (ФАС), специфичен облик на физички абнормалности и ментална ретардираност кај децата чии

мајки во текот на бременоста консумирале прекумерни количества алкохол. Последните години, ФАС се среќава и дијагностицира многу често меѓу новороденчињата, најверојатно поради подброто проучување на синдромот и сè поголемиот број бремени жени, хронични уживатели на алкохолот.



Слика 95. Шематски приказ на ензимска оксидација на етанол

Хроничната изложеност на алкохолот се поврзува со оштетување на ЦНС, црниот дроб и бубрезите, губење на апетитот, слабост на организмот, чести инфекции, импотенција кај мажите, менструални проблеми кај жените и др. Оштетувањата на црниот дроб и другите органи при акутната или хроничната изложеност, најчесто се предизвикани од зголемената продукција на реактивните видови на кислородот и намаленото ниво на клеточните антиоксиданси, што се манифестира со зголемен оксидативен стрес на многу ткива. Нормалното ткиво од црниот дроб, кое е оштетено, постепено се заменува со колагенско, фиброзно ткиво, а со тоа се намалува и неговата функција. Долготрајната употреба на алкохолните пијалаци предизвикува алкохолна зависност или алкохолизам, сериозна форма на хронично труење со алкохолот. Алкохолизмот е значаен медицинско-биолошки и психо-социјален проблем во современиот свет. Не постои безбедна граница или концентрација на етанолот која нема влијание врз организмот и однесувањето на човекот. Леталната доза, LD₅₀, за етанолот, орално за стаорец е 10 g/kg.

Храната и пијалациите подготвени со ферментација во присуство на квасците, како што се лебот, јогуртот, соја сосот, овошните сокови, алкохолните пијалаци (*нр.* пиво, вино, ракија, виски, саке и др.), многу често содржат ниски концентрации на некои штетни супстанции, како што се етилкарбаматот (уретан, C₃H₇NO₂), метилкарбаматот (C₂H₅NO₂), биогените амини и др. Етилкарбаматот се добива во реакцијата на етанолот со уреата или со цијанидите од овошјето. Цијановодородната киселина и нејзините соли-цијаниди, се главните прекурзори во формирањето на етилкарбаматот. Уреата настанува со разградба на аминокиселината аргинин под дејство на некои видови квасци.

Реакцијата на формирањето на етилкарбамат е многу брза ако се одвива на повисока температура. Поради тоа алкохолните пијалаци кои се добиваат со загревање во текот на преработката или со дестилација, содржат повисоки концентрации на етилкарбамат. Ненамерното загревање на производите по амбалажирањето или во текот на транспортот, дополнително може да ја зголеми концентрацијата на етилкарбаматот. Во согласност со препораките на FAO/WHO експертскиот комитет, дозволената концентрација на етилкарбаматот во безалкохолните пијалаци е <10 µg/L, а во алкохолните пијалаци од 30-400 µg/L. Етилкарбаматот брзо се апсорбира од ГИТ и преку кожата. Во организмот се метаболизира во реактивен епоксид на винил карбаматот кој има силно изразен

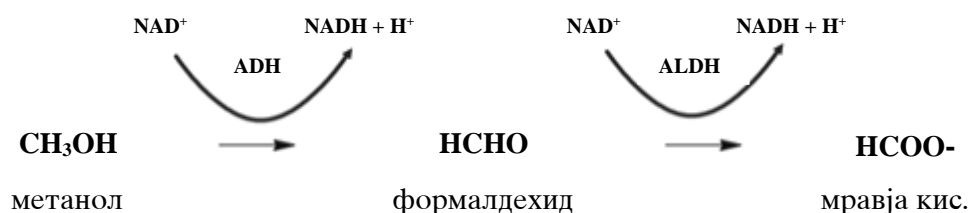
афинитет кон ДНК и генотоксично дејство. Поради докажаното канцерогено дејство врз експерименталните животни, IARC, го класифицирала етилкарбаматот во групата 2A, веројатен хуман канцероген.

15.2 Метанол

Метанолот или метилалкохолот (CH_3OH) е наједноставниот алкохол. Се употребува како погонско гориво, органски растворувач во хемиската индустрија за производство на лакови, бои, антифриз, денатуриран етанол и др. Во ниски концентрации може да се детектира во алкохолните пијалаци.

Здравствен ризик

Акутната изложеност на метанол предизвикува надрознување на очите, кожата и респираторниот систем со појава на главоболки, гадење, повраќање, летаргија, конфузија, депресија на ЦНС, оштетување на очниот нерв и фотофобија²³⁵. Труењето со метанол многу често е проследено со слепило, бидејќи мравјата киселина (формијат) која е производ од ензимската оксидација на метанолот, слика 96, предизвикува иреверзибилно оштетување на очниот нерв. Формалдехидот (метанал) предизвикува коагулација на протоплазмата. Доза од 30 mL чист метанол е смртоносна за возрасен човек. Леталниот исход е резултат од појавата на метаболичката ацидоза и парализата на центарот за дишење во организмот.



Слика 96. Шематски приказ на ензимска оксидација на метанол

15.3 Бактериски токсини

Ентеробактериите или цревните бактерии се голема група аеробни и анаеробни бактерии, широко распространети во организмот на човекот, во водата, почвата, растителниот и животинскиот свет. Некои од нив се среќаваат нормално во ГИТ и цревната микрофлора, но во зависност од условите може да бидат предизвикувачи на различни заболувања.

Токсичното дејство на ентеробактериите се должи на присуството на две групи ентеротоксини или бактериски токсини, и тоа: егзотоксини и ендотоксини. Егзотоксините се излучуваат од бактериите во непосредната околина, а ендотоксините се ослободуваат од бактериите со разградба на нивната структура. Присуството на ентеробактериите во храната е индикатор на фекалната контаминација во текот на нејзиното производство, чување или обработка. Во согласност со правилникот 2005/2073/ЕС на земјите членки на ЕУ, во прехранбените производи од животинско потекло мора да се врши задолжителна контрола на присуството на некои видови бактерии од следните

²³⁵ Висока чувствителност на светлина или страв од изложеност на светлина која кај некои лица предизвикува силна болка и/или солзење во очите.

родови, и тоа: *Camphylobacter*, *Salmonella* spp., *Listeria* spp., *Shigella*, *Serratia*, *Escherichia*, и *Proteus* кои може да предизвикаат гастроинтестинални нарушувања, гадење, повраќање, дијареја и др. Некои бактерии, како што е *Staphylococcus aureus* се среќаваат во составот на нормалната микрофлора на респираторните органи и кожата кај човекот, но при определени услови продуцираат неколку егзотоксини, опасни по животот и здравјето на луѓето и животните. Бактериските токсини се отпорни на некои физички влијанија (*ūp.* топлина) и дејството на ензимите протеази (пептидази) кои ги разградуваат протеините.

15.3.1 Егзотоксини

Егзотоксините се токсични антигенски протеини кои ги лачат најчесто Грам-позитивните бактерии, како што се *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* и др.

15.3.1.1 Ботулин токсин

Бактеријата *Clostridium botulinum* и некои други видови, како што се *C. baratii* и *C. butyricum*, се анаеробни, спорогени, грам-позитивни бактерии широко распространети во почвата и растителниот свет и во ГИТ на луѓето и животните. *C. botulinum* се среќава најчесто во контаминирани месни конзерви, сушеното и чаденото месо, ферментирани и сувомеснатите производи кои се конзумираат директно, најчесто без термичка обработка. Бактеријата *C. botulinum* го лачи невротоксичниот ботулин токсин (полипептиден синџир од 150 kDa) кој предизвикува тешки и многу често летални труења.

Познати се седум различни ботулински невротоксини коишто се означуваат со буквите А, В, С, D, Е, F и G. Ботулизмот кај луѓето го предизвикуваат невротоксините А, В, Е и F. Видовите А, В и Е предизвикуваат ботулизам поврзан со храната. Видот Е е карактеристичен и специфичен за производите од риби. Невротоксинот С предизвикува ботулизам или парализа на вратот кај птиците, а невротоксинот D ботулизам кај другите цицачи. Невротоксинот G не предизвикува несакани ефекти кај луѓето. Бидејќи не е достапен антитоксинот за најсмртоносниот невротоксин H кој е откриен во 2013 година, деталните информации за него сè уште не се познати.

Појавата на оваа токсична супстанција за првпат е забележана во 18. век во Германија, кога се евидентирани многу смртни случаи, поради конзумирање на контаминирани колбаси. Болеста била наречена ботулизам од *botulus* кој во превод од латински јазик, значи колбас.

Здравствен ризик

Труењето со *C. botulinum* се манифестира со гастроинтестинални и нервни нарушувања во организмот. Ботулин токсинот го спречува ослободувањето на ацетилхолинот кој е невротрансмитер во нервните завршетоци. Предизвикува релаксација и слабост на мускулите, тешкотии во голтањето и дишењето. Леталниот исход е честа појава, ако не се употреби антидот, антитоксин. Ако затруеното лице преживее, може да се појави парализа на организмот, поради иреверзибилното оштетување на моторните нерви во мускулите. Леталната доза, LD₅₀, за ботулин токсин, орално, за стаорец е 0,01 µg/kg. За возрасен човек леталната доза за ботулин токсинот, орално, се проценува на 30 ng, со инхалација 0,8-0,9 µg, и 0,09-0,15 µg, интравенозно.

Ботулин токсинот е екстремно токсична супстанција, но и покрај тоа, од 80-тите години на минатиот век се применува во медицински цели во лекувањето на неконтролираните контракции на мускулите на лицето и вратот кај пациентите со церебрална парализа²³⁶, мозочен излив и страбизам²³⁷. Инјектирањето на токсинот во мускулот предизвикува негова парализа и релаксација. Во комерцијална форма, токсинот, најчесто се употребува во козметичко-естетски цели како Ботокс препарат од тип А токсин, за отстранување на брчките од кожата поради стареењето. Продолжената изложеност може да предизвика несакани ефекти во организмот.

15.3.2 Ендотоксини

Ендотоксините се комплексни соединенија, производ на Грам-негативни бактерии застапени како паразити во цревата на рбетниците. Надворешната мембрана на Грам-негативните бактерии е заштитна обвивка која го контролира влезот на макромолекулите и ја штити клетката од потенцијалните штетни супстанции. Важна компонента на надворешната мембрана е липополисахаридот (LPS), комплексна глуколипидна молекула која не е најдена на ниедно друго место во природата. LPS е карактеристична и значајна, структурна и функционална компонента на надворешната мембрана од клеточниот ѕид. Функцијата на LPS во бактерискиот ѕид во целост не е позната. Заедно со присутните протеини и двовалентните катјони, LPS придонесува за одржување на стабилноста на надворешната мембрана, како и во регулацијата на нејзината пермеабилност. Сите супстанции во молекулата на LPS сочинуваат три посебни, ковалентно поврзани региони, и тоа:

- i. *Надворешен полисахариден синџир* (О-специфичен синџир), кој ја определува антигеноста и сероспецифичноста на LPS молекулата. Се состои од серија повторувачки секвенци, а секоја секвенца може да содржи до седум различни шеќери. Составот и структурата на О-специфичните синџири од LPS зависат од видот на бактеријата.
- ii. *Полисахаридно јадро*, содржи 3-деокси-D-мано-2-октулосонска киселина (кето-деоксиоктулосонат, KDO) и L-глицеро-D-мано хептоза. KDO структурата заедно со присутните фосфати, пирофосфати и фосфорилетаноламинските остатоци ја стабилизираат мембранската структура.
- iii. *Внатрешен дел*, липидна компонента (Липид А), чиј состав зависи од видот на бактеријата. Составот на Липид А ја определува хидрофобноста на LPS молекулата. Основната структура ја сочинува β 1→6 поврзан D-глукозамин дисахарид (GlcN) и еден глукозидно врзан полисахариден синџир. Липид А компонентата е одговорна за токсичниот ефект.

LPS се карактеризира со широк спектар на биолошки активности, како што се намалување на крвниот притисок, индукција на леукоцитоза²³⁸, агрегација

²³⁶ Состојба која влијае на контролата на мускулите и движењето кај некои лица, предизвикана од инфекција, абнормален развој или повреда на мозокот пред, за време или по раѓањето.

²³⁷ Неправилна положба на очите предизвикана поради проблеми со очните мускули. Оттаму, двете очи не може да се фокусираат на еден предмет во исто време.

²³⁸ Состојба која се карактеризира со зголемен број леукоцити (бели крвни клетки) над нормалните физиолошки вредности во организмот поради инфекции, болести или дејството на некои хемикалии.

на крвните клетки, имуностимулативна активност, активација на макрофагите²³⁹, пирогеност²⁴⁰ и летална токсичност. Токсичниот ефект може да биде резултат на комбинираното дејство од неколку истовремени активности на LPS. О-специфичните полисахариди и полисахаридното јадро се одговорни за поврзувањето со антителата, лектините и бактериофагите.

Бактериите го ослободуваат ендотоксинот во големо количество во процесите на делба и активниот раст или по клеточната смрт. Една *Escherichia coli* содржи околу 2 милиони LPS молекули. Ендотоксините се термостабилни и хидрофобни соединенија. Предизвикуваат инфективни болести, како што се бактериска дезинтерија, тифус и салмонелози. Вообичаено, извори на инфекции во организмот се прехранбените производи, како што се јајцата и нивни производи, замрзната живина, меленото говедско месо, слатките или какаото. Некои видови салмонели, како што се *Salmonella enteritidis* и *S. typhimurium* се најпознати бактерии кои продуцираат ендотоксини. Салмонелите се среќаваат во различни видови храна и во водата. Застапени се во животната средина и во микрофлората на организмот. Растат на различни супстрати во аеробни и анаеробни услови. Се уништуваат со термичка обработка на храната со варење, пржење и пастеризација. Предизвикуваат гастроинтестинални нарушувања, абдоминални болки и дијареја. Во многу случаи на изложеност најчесто не е потребна медицинска терапија.

Појавата на бактериите во храната и во водата е резултат од лошите хигиенско-санитарни и епидемиолошки мерки во текот на нивното производство, несоодветна температура на чување и термичка обработка на прехранбените производи, контаминирана опрема и лоша лична хигена. Храната и водата, особено нехлорираната вода се погодни медиуми за раст и развој на бактериите. Спроведувањето на законската регулатива за хигиенска исправност е еден од основните услови за хемиската безбедност на храната и водата.

15.4 Биогени амини

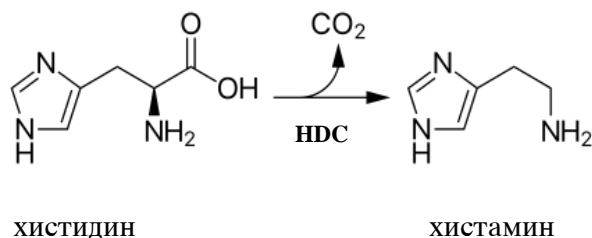
Биогените амини се биолошки активни соединенија кои се формираат во храната која содржи протеини или слободни аминокиселини во присуство на ензими и други поволни услови кои обезбедуваат микробиолошка или биохемиска активност. Тие се неиспарливи, алифатски, алициклични и хетероциклични нискомолекуларни органски бази, како што се хистамин, кадаверин, путресцин, β -фенилетиламин, спермин, спермидин, тирамин, триптамин и други, кои се формираат најчесто со декарбоксилација на слободните аминокиселини во текот на чувањето и подготовката на храната. Голем број претставници од фамилијата на ентеробактерии, како што се *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Clostridium perfringens*, *Hafnia alvei*, *Lactobacillus buchneri*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Morganella morganii* и *Vibrio* spp., учествуваат во синтезата на биогените амини.

Хистаминот ($C_5H_9N_3$; CAS 51-45-6) е најзначајниот биоген амин, нормално присутен во организмот на цицачите. Се формира со декарбоксилација од α -аминокиселината хистидин (His) во присуство на бактерискиот ензим L-хистидин декарбоксилаза (HDC, EC 4.1.1.22), слика 97. Хистаминот се карактеризира со силно изразено физиолошко дејство врз кожата, гастроинтестиналниот тракт,

²³⁹ Вид на леукоцитни макроклетки со одбранбена улога во организмот. Ги отстрануваат туѓите честички и старите изумрени клетки со фагоцитоза.

²⁴⁰ Способност на некои соединенија да предизвикаат покачена телесна температура.

кардиоваскуларниот, респираторниот и имунолошкиот систем во организмот. Токсичноста на хистаминот се зголемува во присуството на кадаверинот и путресцинот.



Слика 97. Трансформација на аминокиселината хистидин во хистамин со ензим L-хистидин декарбоксилаза (HDC)

Многу прехранбени производи, како што се рибите, месото, сирењето, виното и алкохолните пијалаци содржат хистамин во концентрации до 500 mg/kg или го поттикнуваат неговото ослободување во организмот. Во ферментираниите производи, како што се колбасите, концентрацијата на хистаминот може да се покачи до 2000 mg/kg производ, што претставува потенцијален ризик за здравјето на чувствителните лица. Овошјето и зеленчукот, исто така, содржат хистамин.

Труењето со хистаминот најчесто се јавува како резултат на пероралниот внес на храната (*нр.* риби) која содржи големо количество хистамин, или поради нарушување на регулаторните механизми кои се одговорни за формирањето на хистаминот во организмот. Исто така, присуството на некои лекови, алкохолот и други супстанции може да ги инхибираат ензимите, како што се ацеталдехид дехидрогеназата, хистамин-*N*-метилтрансферазата и диамин оксидазата кои го разложуваат хистаминот во организмот.

Во литературата, труењето со хистаминот е познато како скомброидно труење со храна или скомброидна интоксикација, именувано по рибите од фамилијата *Scombridae* во која спаѓаат туната, скушата, сината риба, сардините, лососот, инчуните и рибите сардели од фамилијата *Clupeidae*. Труењето се манифестира со силно изразени несакани ефекти, како што се вазодилатација на крвните садови, црвенило и исфрлање по кожата слично на контакт со копривата, црвен осип по кожата, болка и чешање поради стимулација на моторните и сензорните неврони, црвенило околу очите и устата, печење во грлото, главоболка, вртоглавица, гастроинтестинални нарушувања, гадење, повраќање, дијареја, абдоминални болки, хипотонија и др. Симптомите на труење може да се појават со перорален внес на 70-1000 mg хистамин во организмот од само еден оброк и многу често се поистоветуваат со алергиската реакција на храната. Во случај на труење, серумската концентрација на ензимот триптаза (EC 3.4.21.59) е пониска од 11,5 ng/mL, што е нормална физиолошка вредност, но при алергиска реакција оваа вредност е значително покачена.

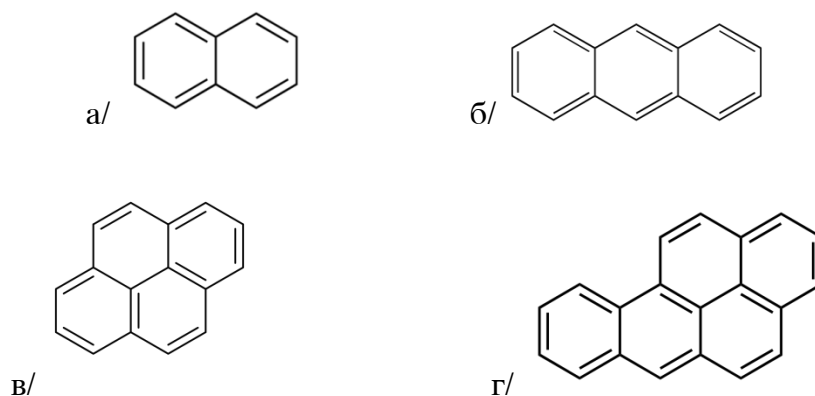
Изложеност на хистаминот е еден од најзначајните хигиенско-санитарни проблеми кој се поврзува со високиот удел на биогените амини во храната, особено рибите и нивните производи. Присуството на биогените амини е сигурен показател за квалитетот на храната, бидејќи нивната концентрација се зголемува во услови на неадекватно чување или складирање. Во земјите членки на ЕУ,

МДК за хистаминот во свежата риба е 200 mg/kg. Ризикот од изложеност со хистамин се намалува со чување на ниска температура и соодветна подготовка.

15.5 Полициклични ароматични јаглеводороди

Полицикличните ароматични јаглеводороди (РАН) се голема група (>100) органски хемикалии кои се формираат при непотполно согорување или пиролиза (анаеробно разградување) на органските соединенија во текот на некои природни или индустриски процеси. Во животната средина, РАН се ослободуваат во процесите на согорување на нафтата, природниот гас, моторното масло и јагленот, дрвата и отпадот, како и во пожарите и емисијата на гасовите од моторите со внатрешно согорување. Во присуство на азотни оксиди во атмосферата загадена со РАН се формираат нитродеривати на РАН, кои се карактеризираат со многу повисока токсичност од првичните супстанции кои учествуваат во реакцијата.

РАН се состојат од повеќе меѓусебно кондензирани ароматични прстени, исклучиво од С и Н атоми, без супституенти или хетероатоми во молекулата, слика 98. Наједноставниот член од групата РАН, нафталенот, има два ароматични прстени. Соединенијата кои содржат два или три кондензирани ароматични прстени, како што се нафталенот и антраценот се класифицирани во групата на т.н. „лесни“ РАН, слика 98а/б, додека соединенијата со четири или повеќе кондензирани прстени, како што се пиренот и бензо[α]пиренот се класифицирани во групата на т.н. „тешки“ РАН, слика 98в/г.



Слика 98. Хемиска структура на РАН: а/ нафтален; б/ антрацен; в/ пирен; г/ бензо[α]пирен

Во основа сите познати РАН се липофилни хемикалии со висока тенденција за адсорпција на органските соединенија. Наједноставните, „лесни“ РАН се слабо испарливи и слабо растворливи хемикалии во водата. Во животната средина тие се разградуваат со биолошките, хемиските или фотохемиските процеси. Како хемикалии и прекурзори, РАН се употребуваат во индустријата за производство на фармацевтски производи, пластика, бои, пестициди и други видови производи.

Здравствен ризик

Присуството на РАН во животната средина, воздухот, почвата и водата, претставува висок токсиколошки ризик за луѓето поради опасноста од директна

или индиректна хемиска контаминација на храната. Концентрацијата на PAH во земјоделските производи во непосредна близина на индустриските комплекси и сообраќајници, може да биде десет пати повисока отколку во руралните области, бидејќи честичките на овие хемикалии од атмосферата се таложат директно на листовите на овошјето и зеленчукот.

Храната многу често може да се контаминира во процесите на термичката обработка, *на пример* со чадење или печење на месото, рибите и нивните производи над хоризонтална скара со отворен оган. Точниот механизам на формирањето на PAH во потполност не е познат, но се претпоставува дека тие настануваат со пиролиза на растопените маснотии од храната. Во директен контакт на масните капки со жешката површина на јагленот, органските слоеви делумно се разградуваат на помали и нестабилни фрагменти или радикали, кои понатаму реагираат меѓусебно во процесот на пирозинтеза, создавајќи релативно стабилни и добро познати PAH. Тие преку чадот се таложат потоа на површината на производот. Поради тоа, храната богата со масти треба да се подготвува на пониска температура (100-150 °C), во подолг временски период на обработка и без можност таа да биде во директен контакт со огнот. Применетата постапка на термичка обработка треба да обезбеди сигурна елиминација и/или инактивација на сите присутни бактерии и ендогени токсични супстанции. Исто така, месото кое се подготвува на вертикална скара содржи помалку PAH, бидејќи масните капки во овој случај не паѓаат директно врз топлотниот извор.

Растителните масла многу често може да бидат контаминирани со PAH поради тоа што сушењето на семето се изведува директно со жешкиот гас добиен од согорувањето на дрвата или јагленот. Нивната концентрација се намалува со рафинирање на маслото. Литературните податоци за присуството на PAH во чадените производи се многу различни, најверојатно поради разликите кои постојат во процесите на чадење на храната. На содржината на PAH влијаат повеќе фактори, како што се видот на дрвото, температурата на создавање на чадот, времетраењето на чадењето на производите и др. Високите концентрации на овие хемикалии во кафето се резултат на применетите процеси на сушење и пржење. Исто така, присуството на PAH е утврдено во масните и маслата, морската храна, некои пијалаци и во соиниот сос. PAH се формираат и во процесите на конзервирање на храната богата со протеини, во подготовката на шеќерниот карамел, во процесите на маринирање и ферментацијата. Во организмот, PAH се внесуваат перорално, дермално или со инхалација. Тие и нивните епоксиди во зависност од хемиската структура се карактеризираат со токсично, мутагено и канцерогено дејство.

15.5.1 Бензо[α]пирен

Бензо[α]пиренот (B[α]P) е претставник на групата PAH, слика 98г. B[α]P (C₂₀H₁₂; CAS 50-32-8) наоѓа во составот на катранот и асфалтот или се создава како нуспроизвод во процесите на непотполното согорување во природата, индустријата, моторните возила, во чадот од цигарите, како и во храната подготвена со печење или чадење. B[α]P нема специфична употреба или директно токсично дејство. Во организмот се внесува перорално со контаминираниите производи или со инхалирање. Може да реагира со кислородот во присуство на некои ензими, формирајќи различни соединенија и прекурзори на канцер предизвикувачките метаболити кои се врзуваат за структурата на ДНК. Поради тоа се карактеризира со силно изразено мутагено и канцерогено

дејство. Предизвикува репродуктивни и кожни нарушувања и други несакани ефекти во организмот.

B[α]P е најзначајниот канцероген од оваа група хемикалии кој може да се користи како биомаркер на изложеност на PAH во чаdot или во чадените и печените производи. Неговиот стереоизомер, бензо[e]пирен (B[e]P), нема канцерогено дејство. Дозволената концентрација на B[α]P во некои производи е 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Во колбасите кои се чадени или печени, утврдени се концентрации од 6-86 $\mu\text{g}/\text{kg}$ во зависност од начинот на подготовката на производот. Леталната доза, LD₅₀, за B[α]P, орално за стаорец е 1600 mg/kg.

15.6 Нитрати и нитрити

Нитратите и нитритите се неорганички супстанции, соли на азотната и азотестата киселина, кои се применуваат во хемиската и фармацевтската индустрија за производството на вештачки ѓубрива, експлозиви, лекови и др. Некои алкил нитрити (*ѝр.* амил-, бутил-, изобутилнитрит) и органските нитрати (*ѝр.* глицерилтринитрат, изосорбидмононитрат и изосорбиддинитрат) се применуваат во медицината во терапија на срцеви заболувања, бидејќи се карактеризираат со вазодилататорно дејство врз крвните садови. Поради тоа, овие соединенија многу често се злоупотребуваат како дрога за „уживање и рекреација“.

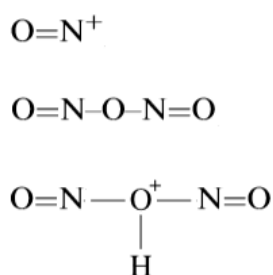
Здравствен ризик

Нитратите и нитритите се составен дел од секојдневната исхрана. Се наоѓаат во храната од растително потекло, како што се зелена салата, спанаќ, кел, карфиол, зелка, магнонос, репка и др. Со варење на зеленчукот се намалува концентрацијата на нитратите, но не и на нитритите. Поради тоа нитратите се додаваат во прехранбените производи, кои не се обработуваат термички. Исто така, нитратите во присуство на бактериите се редуцираат во нитрити. Присуството на нитритите во храната од животинско потекло е резултат на метаболизмот на азотниот моноксид кој е важен трансмитер во организмот. Во готовите производи од месо, нитритите се застапени во концентрација од 10-30%. Во текот на складирањето, концентрацијата на нитритите се намалува. Леталната доза, LD₅₀, орално за нитритите е 22 mg/kg, а прифатливиот дневен внес изнесува 0,07 mg/kg телесна маса.

Додадени како прехранбен адитив во храната, нитритите ја менуваат бојата на конзервираните производи од месо и риби. Во концентрација од 200 mg/kg производ, нитритите имаат бактериостатско и бактерицидно дејство. На тој начин ја спречуваат контаминацијата на месото и месните производи со опасните бактерии, како што се *Staphylococcus aureus* и *Clostridium botulinum*. Се користат како хомогена смеса со готварската сол која содржи најмногу 0,5-0,6% натриум нитрит. Во текот на конзервирањето, еден дел од нитритите се преведуваат во азотоксид кој се врзува за протеинот миоглобин во месото, при што се создава нитрозил-миоглобин, поради кој конзервираното месо, како што е шунката, ќе добие бледоцрвена боја. Нитритите го спречуваат формирањето на токсичниот малондиалдехид (MDA), кој се создава при вжегнување на мастите во храната, поради липидна пероксидација на полинезаситените масни киселини. Повисоки концентрации на нитрити во организмот може да предизвикаат

формирање на метхемоглобин²⁴¹, *N*-нитрозамини и *N*-нитрозамиди, и појава на несакани ефекти кои се манифестираат со гадење, повраќање, дијареја, абдоминални болки, слабост на организмот, метхемоглобинемија²⁴², ментална конфузија и кома.

N-нитрозамините се формираат во повеќе прехранбени производи кои се конзервираат со нитрити, како што се сирењето, рибите и месото. Во реакцијата на нитритите со секундарните и терциерните амини во кисела средина се формираат многу реактивни нитрозо супстанции, слика 99. Тие реагираат со амините и амидите присутни во храната, со што се создаваат различни нитрозо соединенија. Исто така, овие соединенија се формираат со пржење на храната која содржи високи концентрации на нитрити или со чадење на прехранбените производи поради реакцијата на алдехидите од чадот со протеините од месото во присуство на нитритите. Мали количества нитрозо соединенијата се формираат и во замрзнатите производи. Во текот на термичката обработка тие се распаѓаат или испаруваат. Нивното присуство е утврдено во козметичките производи, тутунот, чајот, пивото и други производи.

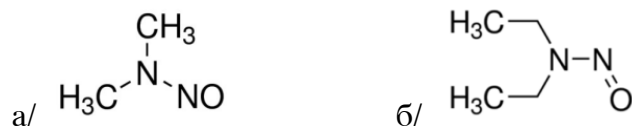


Слика 99. Формирање на нитрозо супстанции

Нитрозо соединенијата се карактеризираат со системска токсичност и мутагено и канцерогено дејство. Во групата на можни хуман канцерогени, IARC досега класифицирала само две специфични нитрозо соединенија, и тоа: *N*-нитрозодиметиламин (NDMA), слика 100а, и *N*-нитрозодиетиламин (NDEA), слика 100б. Нитрозамините се секундарни канцерогени, бидејќи во организмот се трансформираат во алкилирачки соединенија со висок афинитет кон ДНК. За разлика од нив, нитрозамидите се примарни канцерогени со директно дејство.

²⁴¹ Метхемоглобинот е форма на хемоглобинот во кој железото во хем групата се наоѓа како Fe³⁺ јон наместо како Fe²⁺ јон. Поради тоа, метхемоглобинот не може да се врзе со кислородот. Ако метхемоглобинот е присутен во вишок, над нормалните физиолошки вредности (1-2%), крвта ќе добие невообичаена кафеноцрна боја, кожата од светлосина до темносина (индиго) боја, а во ткивата ќе се појави аноксија (хипоксија) или „глад“ за кислород. Хипоксија е медицински назив за намалено количество на кислород во организмот или состојба при која заситувањето на артериската крв со кислород е помало од 90%.

²⁴² Метхемоглобинемијата е честа појава кај доенчињата на возраст од 3 до 4 месеци и е позната како „синдром на сини бебиња“. Се јавува поради недостаток на ензимот метхемоглобин редуктаза кој учествува во преведувањето на метхемоглобинот во хемоглобин. Истовремено, поради намалената киселост во желудникот се развиваат многу повеќе бактерии кои ги трансформираат присутните нитрати од храната во нитрити. Поради тоа, доенчињата имаат сина боја на кожата. Дозволените концентрации за нитритите во плазмата се 0,2 mg/L и 1,2 mg/L за нитратите. При смртен случај, концентрацијата на нитритите во крвта е повисока од 0,5 mg/L.



Слика 100. Хемиска структура на а/ *N*-нитрозодиметиламин;
б/ *N*-нитрозодиетиламин

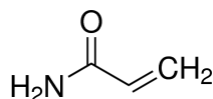
Поефикасен алтернативен начин со кој може да се спречи развојот на патогените бактерии во храната, без употреба на нитрати и/или нитрити, сè уште не постои. Формирањето на *N*-нитрозамините од нитритите во конзервираните месни производи може да се спречи со додавање на аскорбинска киселина (Е300), изо-аскорбинска киселина (Е315), цистеин, танини, гална киселина, натриум сулфит и други адитиви.

15.7 Акриламид, хлорпропаноли и фурани

Со термичка обработка на храната, особено на висока температура се формираат некои супстанции, како што се акриламидот, хлорпропаноли и фураните кои предизвикуваат несакани ефекти во организмот на луѓето.

15.7.1 Акриламид

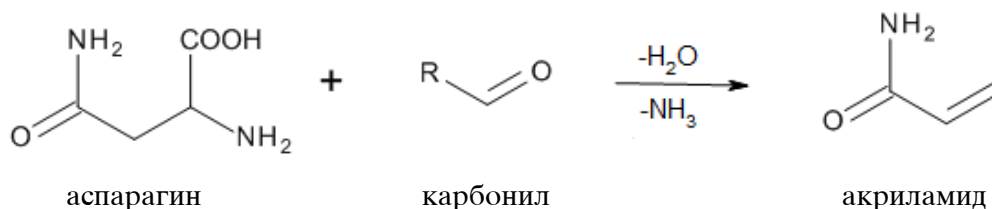
Акриламидот (C_3H_5NO ; CAS 79-06-1) е органско соединение и несатуриран амид, слика 101, со широка употреба во индустријата за производството на полиакриламидот, полимерната амбалажа и хартијата за пакување, при третман на отпадните води, како атхезив во градежништвото и др. Тој е стабилен на собна температура, растворлив во водата и алкохолот, нерастворлив во бензенот и другите органски растворувачи. Лесно полимеризира на температура на топење или под влијание на UV светлина. Се среќава во чадот од цигарите.



Слика 101. Хемиска структура на акриламид

Присуството на акриламидот во храната не е резултат на контаминацијата од животната средина или од амбалажата. Вниманието на научната и стручната јавноста за оваа супстанција се зголеми по 2002 година кога шведската Национална агенција за храна (*Swedish National Food Administration*, NFA) ги објави резултатите од испитувањата на акриламидот кој бил откриен во прехранбените производи. Имено, акриламидот се создава секогаш како нуспроизвод од присутните составни супстанции во текот на термичката обработка на прехранбените производи, како што се производите од компир (*ip.* чипс, пржени компирчиња), препечен леб, двопек, тост, бисквити, крекери, кафе и другите растителни производи богати со јаглехидрати. Акриламидот не се создава при термичката обработка на млекото, месото или рибите и во производите за кои суровините во предтреманот се обработуваат во топла вода или со водена пара, при што температурата не е повисока од 100 °C.

Во текот на термичката обработка на храната со сушење, печење или пржење на температура повисока од 120 °C може да настане хемиска реакција, позната како Милардова реакција²⁴³, слика 102. Реакција се изведува меѓу реактивната карбонилна група од редуцирачките шеќери (алдози и кетози) и нуклеофилната аминокиселинска група од присутните протеини, пептиди или аминокиселини, како што е аспарагинот, со што се добива *N*-супституиран глукозиламин (Шифова база) со нестабилна структура, кој се трансформира во 1-амино-1-деокси-2-кетоза (кетозамин). Кетозаминот, понатаму може да реагира на повеќе начини при што се добиваат различни соединенија кои последователно реагираат меѓусебно со што се формира комплексна смеса од различни хетероциклични соединенија, како што се фурани, аминокарбонили, алкилпиридини, пирозини, пиридини, оксазоли, секундарни амини, тиофени и други соединенија одговорни за кафеавата боја, специфичниот вкус, аромата и текстурата на печениот производ. Крајните производи од оваа реакција се меланоидините, долги хетерогени полимерни соединенија познати како кафеави пигменти. Тие ја даваат интензивната кафеава боја на храната. Милардовата реакција е реакција на неензимско потемнување, бидејќи меланоидините се формираат без учество на ензими. Видот на аминокиселината го одредува вкусот на производот. Највисока реактивност во реакцијата покажуваат некои пентози (рибоза), додека хексозите и лактозата реагираат поспоро. На повисока температура (140-160°C) процесот се интензивира со формирање на акриламид. Концентрацијата на акриламидот во храната зависи од температурата и времето на топлотниот режим, содржината на влагата, составот на храната и применетите услови на обработка (*нр.* печење или пржење).



Слика 102. Општ шематски приказ на Милардовата реакција

Здравствен ризик

Во организмот, акриламидот се внесува перорално најчесто преку контаминираниот производ. Се трансформира во црниот дроб со учество на цитохром P450 ензимите во потоксичен и реактивен епоксид метаболит, глицидамид, кој е способен да иницира биохемиски процеси кои доведуваат до појава на рак на различни ткива кај цицачите. Двете супстанции брзо се врзуваат *ин vivo* со хемоглобинот, серумските албумини, ДНК, ензимите или протеините од нервниот систем, но не се биоакумулираат во ткивата, поради релативно брзата елиминација преку урината.

Изложеност на акриламид може да се манифестира со хепатотоксично, невротоксично и канцерогено дејство, појава на дерматитис, алергија, мускулна

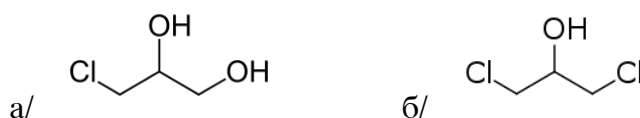
²⁴³ Во чест на францускиот хемичар и физичар Луис Камил Милард (Louis Camille Maillard, 1878-1936) кој во 1912 година прв ја опишал реакцијата меѓу шеќерите и аминокиселините, која се одвива преку низа реакции и предизвикува неензимско потемнување на производот.

слабост, замор и други несакани ефекти во организмот. Кај експерименталните животни изложени на високи концентрации на акриламид преку храната, предизвикува појава на тумори на тироидната жлезда, ендокрините жлезди, белите дробови, тестисите и др. Сè уште не е утврден потенцијалниот ризик за здравјето на луѓето при употреба на храна со ниски концентрации на акриламид. Според препораките на IARC, акриламидот е распределен во групата 2A, веројатен хуман канцероген. Во согласност со достапните податоци од истражувањата на заедничкиот FAO/WHO експертски комитет, дневниот внес на акриламидот се проценува на 0,3-2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ телесна маса. Во земјите членки на ЕУ предложени се индикативни вредности за акриламидот во храната (директива 2013/647/EU), врз основа на податоците добиени од истражувањата кои ги реализирала EFSA во период од 2007 до 2012 година. Присуството на акриламид во храната е јавен здравствен проблем со висок ризик за развој на рак во организмот на луѓето од сите старосни групи.

15.7.2 Хлорпропаноли

Хлорпропанолите или хлорирани пропаноли се контаминенти во слободна или врзана, најчесто естерифицирана форма, кои настануваат при термичка обработка на различните видови храна. Нивното присуство, како нуспроизводи за првпат е докажано во прехранбените производи, како што е соиниот сос, добиен индустриски со киселинска хидролиза на растителен протеин, на висока температура, во краток временски период без ферментациски процес²⁴⁴. Растителниот протеин²⁴⁵ добиен со киселинската хидролиза го обезбедува карактеристичниот вкус на сосот. Најважните претставници од оваа група се 3-монохлорпропандиол (3-MCPD; CAS 96-24-2) и 1,3-дихлор-2-пропанол (1,3-DCP; CAS 96-23-1), слика 103а/б.

Сосот од соја добиен индустриски со киселинска хидролиза содржи високи концентрации на 3-MCPD, додека сосот добиен на традиционален начин со ферментација на сојата не содржи хлорпропаноли. 1,3-DCP присутен во сосот во пониски концентрации се добива со биотрансформација на 3-MCPD во соодветни услови на реакцијата.



Слика 103. Хемиска структура на а/ 3-монохлорпропандиол (3-MCPD); б/ 1,3-дихлор-2-пропанол (1,3-DCP)

Механизмот на создавање на хлорпропанолите во храната не е познат во целост. Се претпоставува дека 3-MCPD се добива при хидролиза на глицеролот со хлороводородната киселина на температура повисока од 100 °C. Исто така, може да се добие и во реакција на глицеролот со натриум хлоридот во присуство

²⁴⁴ Методот е брз и релативно евтин. Добиениот сос има послаб вкус кој се коригира со додаток на бои и ароми, а може да содржи и некои токсични супстанции. Ако соиниот сос се произведува на традиционален начин, процесот на ферментација ќе се одвива во текот на 6-8 месеци на температура од 25-30 °C.

²⁴⁵ Хидролизиран протеин на соја.

на органските киселини, како што се лимонската или оцетната киселина. 3-MCPD може да се најде во термички обработена храна, без кисела хидролиза, како што се некои производи од житарки и сирење, подготвени со пржење. Високи концентрации се утврдени во јачменот во производството на пивскиот слад, во печениот леб и бисквитите, варената риба или месото. 3-MCPD може да биде присутен во ферментираниите производи и во производите кои не се термички обработени, како што се преработките од месо, шунка, салама, солената риба и ферментираното сирење, најверојатно како резултат на интеракцијата меѓу хлоридните јони од готварската сол и присутните липиди. Присуството на хлорпропанолите е докажано, исто така, во млечните производи, додатоците на исхраната, модифицираниот скроб, сосовите и слични производи, месото и месните екстракти, кафето и замена за кафето, производите од компир или храната за доенчиња и деца.

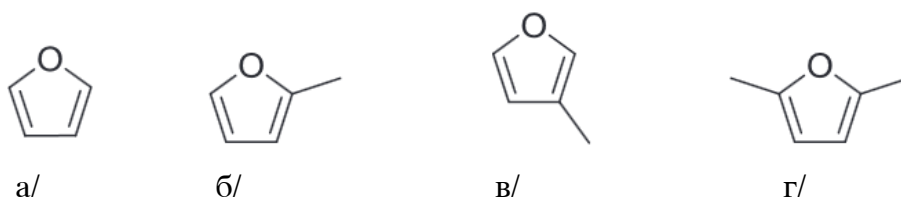
Здравствен ризик

Хроничната изложеност на 3-MCPD може да предизвика нарушување на функцијата на бубрезите, црниот дроб и репродуктивниот систем. Се карактеризира со генотоксично и канцерогено дејство врз експерименталните животни. Според IARC, хлорпропанолите се класифицирани во групата 2Б, можен хуман канцероген. Леталната доза, LD₅₀, за 3-MCPD, орално за стаорец е 150 mg/kg.

15.7.3 Фурани

Во храната која се обработува термички, на пример со печење, пржење, пастеризација и стерилизација, се формираат голем број хемикалии, како што се алкил фурани, дихидрофурани, фуранони и тетраhydroфурани.

Фуранот (C₄H₄O; CAS 110-00-9) е хетероциклично органско соединение, добро растворливо во мастите и органските растворувачи, а слабо во водата. Фуранот и неговите аналози, метилфурани, како што се 2-метилфуран, 3-метилфуран и 2,5-диметилфуран, слика 104, се лесно испарливи соединенија кои се формираат со: (i) термичка деградација само на јаглехидратите или на јаглехидратите во присуство на аминокиселините, (ii) термичка деградација само на аминокиселините, *ипр.* серин и цистеин, (iii) оксидација на аскорбинската киселина на висока температура и (iv) оксидација на незаситените масни киселини и каротеноидите, застапени во составот на храната. Се наоѓаат во различни видови производи, најчесто во печеното и инстант кафето, конзервираното месо и зеленчукот, во преработената храна за доенчињата и децата, соја сосот, лебот, печивата и др.



Слика 104. Хемиска структура на а/ фуран; б/ 2-метилфуран; в/ 3-метилфуран; г /2,5-диметилфуран

Здравствен ризик

Изложеност со високи дози на фуран кои се 2000 пати повисоки од маргината на изложеност²⁴⁶ на луѓето со храната, го зголемува ризикот за појава на туморите на црниот дроб утврдени кај стаорците и глувците и туморите на жолчните канали утврдени кај стаорците. Според IARC, фуранот е класифициран во групата 2Б, можен хуман канцероген.

15.8 Хетероциклични ароматични амини

Хетероцикличните ароматични амини (*Heterocyclic Aromatic Amines*, HAA) се токсични, мутагени и канцерогени соединенија кои се формираат како нуспроизводи²⁴⁷ со печење или пржење на прехранбените производи богати со протеини, како што се месото или рибите, на висока температура (120-250 °C) во текот на подолг временски период. Врз формирањето на овие соединенија во храната, влијаат повеќе фактори, како што се методот, температурата и времето на топлотниот режим, видот на месото, рН на средината, како и присуството на некои аминокиселини, двовалентни јони, прекурзори на HAA и некои други супстанции со инхибиторно или забрзувачко дејство во процесите на формирање на HAA. Тие не се формираат во производите кои во предтретманот се обработуваат со топла вода или со водена пареа, каде температурата не е повисока од 100 °C. Изолирани се повеќе од 24 деривати на HAA, кои се поделени во неколку групи според хемиската структура, како што се: аминокарболини, имидазокинолини, имидазокиноксалини и имидазопиридилини.

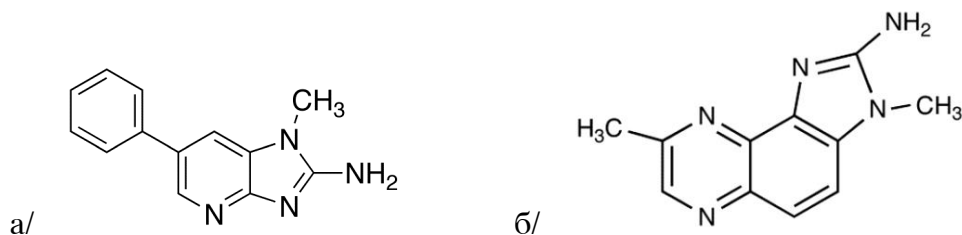
Некои соединенија, како што се 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо [4,5b] пиридин (PhIP; CAS 105650-23-5), слика 105а, и 2-амино-3,8 диметилимидазо[4,5f] киноксалин (MeIQx; CAS 77500-04-0), слика 105б, се карактеризираат со докажано мутагено и канцерогено дејство кај експерименталните животни. Тие се поврзуваат со зголемен ризик за појава на аденом на дебелото црево, рак на дојка, простата, црниот дроб и белите дробови кај хуманата популација. Според IARC, неколку HAA се класифицирани во групата 2А (веројатен) и во групата 2Б, можен хуман канцероген.

²⁴⁶ Маргина на изложеност (*Margin of Exposure*, MOE) на една супстанција претставува однос од вредноста NOAEL добиена од токсиколошките студии на животните со нејзината теоретска, предвидена, проценета доза или концентрација на изложеност на луѓето, претставена со релацијата:

$$\text{MOE} = \text{NOAEL} / \text{проценка на дозата на изложеност}; \text{NOAEL: mg/kg/ден или ppm}$$

MOE е однос на два фактори за одредена популација со која се проценува дозата која ќе предизвика првпат мерлив несакан ефект со изложеност на супстанцијата. MOE најчесто се употребува во проценката на ризикот за здравјето на луѓето за супстанции присутни во козметичките производи или за супстанции кои како контаминенти се присутни во храната.

²⁴⁷ HAA се формираат со Милардовата реакција помеѓу протеини (аминокиселини), креатин (креатинин) и хексози (глукоза). На овој начин во месото, печено на жар на температура од околу 300°C се формираат соединенија, како што се имидазокинолини и имидазокиноксалини кои се карактеризираат со изразено мутагено и можно канцерогено дејство.



Слика 105. Хемиска структура на а/ 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо [4,5b] пиридин (PhIP); б/ 2-амино-3,8 диметилимидазо[4,5f] киноксалин (MeIQx)

15.9 Полинезаситени масни киселини

Полинезаситените масни киселини кои се присутни во храната, многу често во текот на чувањето или термичката обработка подлежат на различни промени со процесите на автооксидација, термичка оксидација и полимеризација. Процесот на автооксидација се одвива во присуство на ензими, како што се липоксигенази, циклооксигенази и цитохром P450 епоксигеназа, на соодветна температура или во присуство на слободни радикали.

Примарните оксидациски продукти, оксипипините се разложуваат понатаму на секундарни оксидациски продукти, како што се хидропероксидите, алканите, алдехидите и кетоните од кои потекнува непријатниот, карактеристичен мирис на расипан производ. Примарните и секундарните оксидациски продукти се физиолошки активни супстанции кои интерферираат со нервната трансмисија во организмот и го зголемуваат ризикот за појава на рак, атеросклероза, и оштетување на црниот дроб. Високите концентрации на оксидираните масти (>5%) може да предизвикаат губење на апетитот, дијареја, леукопенија, слабеење на организмот, опаѓање на косата и др. Исто така, во месните производи со висока содржина на масти (особено со линолна киселина) кои се чуваат на несоодветно место и во присуство на кислород, се формираат леукотоксини (*Leukotoxin*, LTX), група на егзотоксини кои предизвикуваат инактивација или уништување на леукоцитите и нарушување на имунолошкиот систем кај експерименталните животни.

Со загревање на растителните масла со висока содржина на линолна и линоленска киселина на температура повисока од 200 °C се формираат различни соединенија, како што се полимери на масните киселини, оксидирачки соединенија, изомери на транс масните киселини, мономери на цикличните масни киселини (*Cyclic Fatty Acid Monomers*, CFAM) и др. Токсичното дејство на цикличните масни киселини се манифестира со зголемување на црниот дроб и пролиферација на некои ензими во организмот.

15.10 Транс-масни киселини

Транс-масните киселини или транс масните (*Trans Fatty Acids*, TFA) се интермедиерни продукти кои се добиваат со делумно хидрогенирање на незаситените масни киселини присутни во растителните масла. Процесот претставува адиција на гасот водород на незаситените двојни врски во присуство на никел како катализатор. Во хемиската реакција со познат механизам, соодветен број на двојни врски во незаситените масни киселини од природната *цис* положба ќе поминат во термодинамички постабилната *транс* положба. На овој процес влијаат многу фактори, како што се концентрацијата на катализаторот, притисокот на гасот водород, температурата и времето на

загревање. Транс-масните киселини се формираат и во текот на делумното хидрогенирање на растителните масла и добивањето на цврсти растителни масти.

Рафинираните растителни масла содржат околу 2 g/kg транс-масни киселини, додека делумно хидрогенираните растителни масла содржат од 10 до 60 g/100 g. Маргаринот содржи околу 200 g/kg транс-масни киселини, вкупно. Делумно хидрогенираното растително масло и маргаринот имаат значајно место во исхраната на луѓето, пред сè поради широката употреба на индустриски произведената т.н. брза храна.

Концентрацијата на транс-масните киселини може да се намали со намалување на температурата и времето на загревање во процесот на рафинирање и хидрогенирање на маслата, со примена на алтернативни техники или други алтернативни масти и масла за добивање цврсти растителни масти.

Здравствен ризик

Транс-масните киселини се внесуваат во организмот со консумирање на печива, пржен помфрит, чипс, пуканки, слатки бисквити или со производите слични на сирењето и маргаринот. Тие ја намалуваат активноста на имунолошкиот систем и го зголемуваат ризикот за појава на рак на дојка и на дебелото црево, алергии, кардиоваскуларни заболувања, зголемување на телесната маса, дијабетес и други хронични заболувања. Се вградуваат во фосфолипидниот двослој на клеточната мембрана поради што може да предизвикаат воспаление и дегенерација на миелинската обвивка на нервните клетки.

Проблемите кои се поврзани со безбедноста на храната, последниве години, силно се изразени. Храната која секојдневно ја консумираме содржи неопходни есенцијални, но и многу други несакани супстанции со кои таа е контаминирана природно од почвата, животната средина, процесите на производството, транспортот или обработката. За да се намали концентрацијата на овие супстанции во храната треба да се воведат соодветни мерки и услови во подготвувањето, обработката и чувањето на храната и истовремено добро да се проучат механизмите со кои се формираат токсичните соединенија, нивните интеракции со другите соединенија и нивната стабилност во текот на чувањето и/или складирањето на храната. Со термичката обработка треба да се обезбедат оптимални сензорни својства на храната, но во исто време треба да се изберат и соодветните услови и начини на подготовка на храната за да се намали влијанието на потенцијалните токсични хемикалии, како и ризикот од нивното несакано дејство врз животот и здравјето на луѓето и нивната благосостојба.

16. ТОКСИЧНИ СУПСТАНЦИИ ВО МАТЕРИЈАЛИТЕ ЗА ПАКУВАЊЕ ХРАНА

Пакувањето на храната е значаен и неопходен елемент во современото живеење. Пакувањето или амбалажата²⁴⁸ се дефинира како координиран систем на подготовка на храната за транспорт, дистрибуција, складирање, трговија на мало и крајна употреба за задоволување на потребите на потрошувачот. Со пакувањето се овозможува подобро складирање и заштита на храната од физички, хемиски и биолошки опасности. На тој начин може да се зачува нејзината нутритивна вредност, да се спречи губењето на водата, мирисот и вкусот, а во исто време да се продолжи рокот на траење на храната. Амбалажата за храната може да биде изработена од различни видови материјали, во зависност од потребите и видот на храната. Материјалот мора да биде нетоксичен и не смее да претставува опасност за здравствената исправност и стабилноста на храната при одредени услови на чување и користење.

Развојот на хемиската индустрија и сè поголемиот избор на материјали за изработка на амбалажата за храната го наметнуваат и прашањето за нивната безбедност и ризикот по животот и здравјето на луѓето. Супстанциите и додатоците во составот на материјалите не претставуваат опасност по здравјето на луѓето, сè додека нивните физичко-хемиски и функционални карактеристики во контакт со храната се постојани. Меѓутоа, ако истите тие супстанции мигрираат од материјалот во медиумот-храната, може да предизвикаат промени во нејзиниот квалитет, како и бројни несакани ефекти во организмот.

Пластиката–полимерите се најчесто употребуваниот материјал за амбалажа. Содржи мономерни и олигомерни супстанции и голем број адитиви, како што се пластификатори, стабилизатори, антиоксиданси, лубриканти, пигменти и бои, како и други супстанции неопходни за производство и стабилност на материјалот за пакување. Сите супстанции кои не се хемиски врзани со полимерните молекули, пред сè мономерите или адитивите, може да мигрираат од полимерниот материјал директно во храната. Здравствената исправност на храната ќе зависи од присуството на потенцијалните токсични супстанции кои потекнуваат од материјалот и производите кои се во непосреден контакт со храната. Идентификацијата на супстанциите кои мигрираат во храната, како и оценката за нивниот токсиколошки потенцијал се клучните елементи во следењето и проценката на опасностите врз јавното здравје. Исто така, определувањето на концентрацијата на мономерите и адитивите, присутни во полимерниот материјал и во храната, овозможува да се дефинираат факторите кои влијаат на миграцијата на овие супстанции. На тој начин ќе може да се процени максимално дозволената концентрација на супстанциите кои ќе се внесат во организмот преку храната, која била во непосреден контакт со полимерниот материјал за пакување.

16.1 Миграција на супстанциите од полимерните материјали во храната

Изминативе години, изведени се безброј испитувања со кои се следи миграцијата на супстанциите и адитивите од полимерните материјали во храната, кои се карактеризираат со потенцијално токсично дејство врз хуманата популација. Проценките за изложеност на овие супстанции преку храната се

²⁴⁸ Во превод од француски јазик, *emballage*, значи пакување.

утврдени со комбинирање на податоците за миграцијата со податоците за употреба на полимерните материјали кои може да содржат потенцијално токсични супстанции и/или адитиви. Податоците за миграцијата на супстанциите од полимерните материјали и производите кои доаѓаат во контакт со храната се добиваат од испитувањата изведени со тест моделите (симуланти на храната) со ознаки од А до Е, претставени во табелата 8, кои се спроведуваат при дефинирани параметри, како што се температурата и времето, во согласност со регулативата EU/10/2011, дополнета со EU/37/2019. Изборот на тест моделот за испитување на потенцијално токсичните супстанции ќе зависи од видот на храната која доаѓа во непосреден контакт со полимерниот материјал.

Табела 8. Тест модели на храна за испитување на миграцијата на супстанциите од пакувањето (EU/10/2011)

Тест модели (симуланти на храна) ^а	Ознака ^б	Употреба
Етанол 10% (v/v)	Модел А	Водеста (течна) храна
Оцетна киселина 3% (w/v)	Модел В	Кисела храна
Етанол 20% (v/v)	Модел С	Алкохолна храна
Етанол 50% (v/v)	Модел D1	Масна храна
Растително масло	Модел D2	Масна храна
Поли(2,6-дифенил- <i>p</i> -фенилен оксид); Тенах или МРРО	Модел Е	Сува храна

- а. Симуланти на храна - раствори и супстанции со слични карактеристики на различните видови храна (вода, киселина, алкохол, масти и сува храна). Се користат за симулирање на реалната храна во тестовите за миграција.
- б. Моделите на растворите А, В и С се одредени за храната со хидрофилни својства, со кои може да се екстрахираат хидрофилните супстанции. Моделот на растворот В се употребува за храната со рН <4,5. Моделот на растворот С се употребува за алкохолната храна која содржи до 20% алкохол, како и за храната која содржи поголемо количество органски супстанции кои ја прават храната полифилна. Моделите на растворите D1 и D2 се одредени за храната која има липофилни својства и со кои може да се екстрахираат липофилните супстанции. Моделот на растворот D1 се употребува за алкохолната храна која содржи повеќе од 20% алкохол и за емулзиите од типот масло во вода. Моделот на растворот D2 се употребува за храната која содржи слободни масти на површината. Моделот на растворот Е е одреден за испитување на специфичната миграција во сувата храна.

Исто така, за определување на граничната вредност на вкупната миграција се изведуваат следните испитувања и тоа за:

- i. Сите видови храна, испитувањата се изведуваат во дестилирана вода или во модели на растворите А, В и D2.
- ii. Сите видови храна, освен за кисела храна, испитувањата се изведуваат во дестилирана вода или во модели на растворите А и D2.
- iii. Сите видови водеста и алкохолна храна, како и млечните производи со рН вредности $\geq 4,5$, испитувањата се изведуваат во модел на растворот D1.

- iv. Сите видови водеста, кисела и алкохолна храна, како и млечните производи со рН вредности <4,5, испитувањата се изведуваат во модели на растворите В и D1.
- v. Сите видови водеста храна и алкохолна храна која содржи до 20% алкохол, испитувањата се изведуваат во модел на растворот С.
- vi. Сите видови водеста и кисела храна, и алкохолна храна која содржи до 20% алкохол, испитувањата се изведуваат во модели на растворите В и С.

Миграцијата на супстанциите и адитивите од полимерниот материјал во храната е дифузишки процес кој се изведува со пренос на маса низ полимерната матрица, преку контактна површина полимер-храна и крајно завршува со дисперзија во храната. Брзината на миграцијата зависи од физичко-хемиските карактеристики на полимерот, како што се густината, структурата, степенот на вкрстено поврзување и/или разгранување и др. Исто така, на брзината на миграција влијаат големината, обликот и бројот на празнините помеѓу молекулите од полимерната мрежа низ кои супстанциите мигрираат во процесот на дифузија. Термодинамичките својства, како што се растворливост и поларност влијаат на брзината на миграција поради интеракциите кои владеат помеѓу полимерот, мигрирачките супстанции и храната. Ако мигрирачките супстанции имаат слаба растворливост во храната тие ќе останат во полимерот. Брзината и степенот на миграција на супстанциите од полимерниот материјал во храната, зависат од многу фактори, како што се:

- концентрацијата и својствата на супстанциите кои мигрираат од полимерниот материјал;
- својствата на полимерите кои се користат во производството на материјалите за пакување на храната;
- остатоци од растворувачите во полимерниот материјал;
- времето и температура на складирање и/или подготовка на храната;
- карактеристиките на храната, пред сè концентрацијата на мастите и нивното ослободување, вредноста на рН и концентрацијата на алкохолот; и
- контактната површина на полимерниот материјал со храната.

За испитување на супстанциите кои мигрираат од полимерниот материјал во храната т.н. мигрирачки супстанции, неопходно е адекватно стручно знаење и секако, релативно скапа и високо софистицирана опрема за детекција, идентификација и квантификација на многу ниски концентрации во сложениот медиум-храната, во најкраток можен временски период. За надминување на многу други аналитички проблеми, треба да се воспостават ефикасни стандардни оперативни процедури. Тие во почетокот се темелат само на теоретските предвидувања. Со користење на податоците добиени од испитувањата за мигрирачките супстанции под контролирани услови, може да се воспостават математички модели, специфични за различните полимерни материјали и за различните видови храна. Овие тест модели се од суштинско значење за регулаторните агенции во предвидувањето на степенот на миграцијата, како и за подготовката на соодветните водичи за употреба на различните материјали кои доаѓаат во непосреден контакт со храната.

Испитувањата и можноста за ефикасна контрола и следење на процесите на миграција на потенцијално токсичните супстанции од материјалите во храната се спроведуваат со определување на граничната вредност на вкупната миграција

(*Overall Migration Limit, OML*)²⁴⁹, и со граничната вредност на специфичната миграција (*Specific Migration Limit, SML*)²⁵⁰. Овие ограничувања го одредуваат максималното количество на супстанции кои можат да мигрираат во храната.

Поради заштита на животот и здравјето на луѓето, сите материјали кои доаѓаат во контакт со храната, од амбалажата на производителите до садовите и приборот за јадење, садовите за складирање/чување на храната, стакларијата и керамиката се испитуваат под стандардни услови за да се утврди нивниот квалитет и безбедност. Испитувањата на овие материјали во земјите членки на ЕУ се спроведуваат во согласност со следните прописи (1-3), и тоа:

1. Материјали кои доаѓаат во контакт со храната:

- Регулатива ЕС/1935/2004; и
- Регулатива ЕС/2023/2006 (Добра Производствена Практика, ДПП).

Регулативата ЕС/1935/2004 обезбедува усогласена правна рамка на ЕУ која ги поставува општите принципи за безбедност и инертност за сите материјали кои доаѓаат во контакт со храната. Според регулативата овие материјали не смеат да ослободуваат супстанции во храната во концентрации штетни за здравјето на луѓето и/или да го менуваат составот, вкусот и мирисот на храната на неприфатлив начин. Исто така, правната рамка обезбедува:

- посебни правила за активни и интелигентни материјали;
- донесување на дополнителни мерки на ЕУ за специфични материјали (*ipr.* пластика);
- процедури за изведување на безбедносни проценки за супстанциите што се користат во производството на материјалите кои доаѓаат во контакт со храната;
- правила за етикетање и индикации за употреба; и
- документација за усогласеност и следливост.

Регулативата ЕС/1935/2004 е изменета/дополнета со регулативата ЕУ/2019/1381 за транспарентност и одржливост на проценката на ризикот во синџирот на исхраната со важност од март 2021 година.

Регулативата ЕС/2023/2006 за ДПП гарантира добра контрола на производниот процес. Исто така, обезбедува сигурност и гаранција дека под нормално прифатените услови на користење на материјалите и производите што доаѓаат во контакт со храната нема да настане миграција на нивните составни супстанции во храната во количества кои може да го загорзат животот и здравјето на луѓето или да предизвикаат несакани промени на органолептичките својства, а со тоа и на квалитетот на храната. Правилата за ДПП важат за сите фази во синџирот на производството на материјалите кои доаѓаат во контакт со храната.

2. Специфични материјали кои доаѓаат во контакт со храната:

- Пластични материјали, регулатива ЕУ/10/2011, дополнета со ЕУ/37/2019;

²⁴⁹ Граничната вредност на вкупната миграција (OML) означува максимално дозволено количество за сите неиспарливи супстанции кои мигрираат од контактниот материјал или предметот во тест моделот на храната. OML ја определува инертноста на материјалот со што се спречуваат потенцијалните промени во составот на храната.

²⁵⁰ Граничната вредност на специфичната миграција (SML) означува максимално дозволено количество за една индивидуална, специфична супстанција која мигрира од контактниот материјал или предметот во храната или тест моделот на храната. Вредноста на SML за сите дозволени супстанции во ЕУ ги утврдува и воспоставува EFSA врз основа на податоците за токсичност на секоја специфична супстанција.

- Рециклирани пластични материјали, регулатива ЕС/282/2008;
- Активни и интелигентни материјали, регулатива ЕС/450/2009;
- Керамички материјали, директива 84/500/ЕЕС, дополнета со директива 2005/31/ЕС;
- Материјали и производи од регенериран целулозен филм, директива 2007/42/ЕС; и
- Епоксидни смоли, регулатива ЕС/1895/2005.

Регулативата ЕУ/10/2011 е специфична и сеопфатна мерка на ЕУ за пластичните материјали и производи кои доаѓаат во контакт со храната. Со оваа регулатива се воспоставува позитивната листа на дозволените мономери и другите почетни супстанции, како и листата на дозволените адитиви со соодветните ограничувања на нивната употреба. Ако поинаку не е пропишано за сите супстанции кои мигрираат од контактниот материјал и производите, директно во храната, може да се воспостави граничната вредност на вкупната миграција од 60 mg/kg храна или 10 mg/dm² од контактниот материјал. Исто така, регулативата ЕУ/10/2011 ги утврдува постапките за усвојување, ревидирање и комплетирање на листите на дозволените супстанции. Оваа регулатива редовно се менува и усогласува.

Регулативата ЕС/450/2009 се однесува на активните и интелигентни материјали кои доаѓаат во контакт со храната. Тие материјали го продолжуваат рокот на траење и го одржуваат или подобруваат квалитетот на пакуваната храна со ослободување или со апсорбирање на супстанциите во или од храната или од нејзината непосредна околина. Активните и интелигентни материјали треба да се произведуваат во согласност со прописите на ЕУ и добрата производна практика. Исто така, со регулативата ЕС/450/2009 се воспоставува листата на супстанции кои се дозволени во производството на активните и интелигентни материјали и се дефинира нивната специфична употреба, *на пример*:

- апсорпција на супстанциите од внатрешноста на пакувањето на храната (*нр.* течност и кислород);
- ослободување на некои супстанции во храната (*нр.* конзерванси); и
- промена на бојата како резултат на изминатиот рок на траење на храната или несоодветната температура на складирање/чување.

Активните материјали не вклучуваат системи што апсорбираат супстанции кои навлегуваат од атмосферата, како што се активните кислородни бариери.

3. Специфични супстанции

За специфичните супстанции во составот на материјалите кои доаѓаат во контакт со храната се применуваат посебни регулативи, како што се:

- Регулатива ЕУ/213/2018 (употреба на бисфенол А во лакови и премази за материјали и производи кои доаѓаат во контакт со храната);
- Регулатива ЕУ/321/2011 (ограничување на употреба на бисфенол А во поликарбонатни шишиња за хранење на доенчиња);
- Регулатива ЕС/1895/2005 (ограничување на употреба на некои епоксидни смоли во материјали и производи кои доаѓаат во контакт со храната, како што се: BADGE, BADGE-H₂O, BADGE-2H₂O, BFDGE и NOGE)²⁵¹;

²⁵¹ BADGE, 2,2-bis(4-хидроксифенил)пропан bis(2,3-епоксипропил) етер; BFDGE, bis(хидроксифенил)метан bis(2,3-епоксипропил) етер; NOGE, новолак глицидил етер. Епоксидните деривати (BFDGE и NOGE) се токсични и забранети за употреба во земјите членки на ЕУ. Употребата на BADGE и неговите деривати е строго ограничена.

- Директива 93/11/ЕЕС (регулирање на ослободување на N-нитрозамини и други заситени N-нитросупстанции, присутни во составот на гумени цуцли и слични производи наменети за доенчиња);
- Директива 2004/1935/ЕС и поединечните директиви 78/142/ЕЕС, 80/766/ЕЕС и 81/432/ЕЕС (регулирање на ослободување на мономерот на винил хлоридот, VCM);
- Регулатива ЕУ/284/2011 (процедури за увоз на пластичен прибор за јадење од полиамид и меламин со потекло од Кина и Хонг Конг); и
- Препорака на Комисијата ЕУ/794/2019 (координиран план за контрола на некои супстанции кои може да мигрираат од материјали и производи кои доаѓаат во контакт со храната).

Во отсуство на конкретни мерки, земјите членки на ЕУ можат да ги применуваат сопствените национални одредби за материјалите и производите кои доаѓаат во контакт со храната во согласност со регулативата ЕС/1935/2004.

Во нашата национална регулатива, испитувањата на материјалите и производите што доаѓаат во контакт со храната се спроведуваат во согласност со следните прописи:

- i. Правилник за општите барања за безбедност на материјалите и производите што доаѓаат во контакт со храната („Службен весник на РМ“ бр.160/12);
- ii. Правилник за посебните барања за безбедност на пластични материјали и производи што доаѓаат во контакт со храната („Службен весник на РМ“ бр.144/13);
- iii. Правилник за посебните барања за безбедност на керамичките производи што доаѓаат во контакт со храната („Службен весник на РМ“ бр.1/13);
- iv. Правилник за посебните барања за безбедност на производите и материјалите што доаѓаат во контакт со храната направени од филм регенерирана целулоза („Службен весник на РМ“ бр.147/14);
- v. Правилник за посебните барања за безбедност на активните и интелегентни материјали и производи што доаѓаат во контакт со храната („Службен весник на РМ“ бр.64/14); и
- vi. Решение за проверка и преглед на пратки пластичен кујнски прибор од полиамид и меламин кои потекнуваат или се испорачани од Кина и Хонг Конг при увоз во РМ („Службен весник на РМ“ бр.195/14).

16.2 Полимери и нивни додатоци – адитиви

Полимерите – пластичната амбалажа е најчест и најзастапен материјал кој доаѓа во непосреден контакт со прехранбени производи. Според директивата 2002/72/ЕС²⁵² под поимот „пластика“ се подразбираат органски макромолекуларни соединенија добиени од молекулите со ниска молекулска маса со примена на процесите на полимеризација, поликондензација, полиадиција или со кој било друг сличен процес, како и со хемиска измена на природните полимерни молекули. Во макромолекуларните соединенија може да се додаваат додатоци – адитиви. Во групата на пластичната амбалажа не се

²⁵² Дополнета со регулативата ЕУ/10/2011.

вклучени целулозните филмови, еластомерите, природните и синтетичките гуми, хартијата и картонот, без разлика дали тие се (не)изменети со додавање на полимерните материјали и на површинските премази добиени од парафински восоци, смеса на восоци, јоноизменувачки смоли и силикони.

Хемиската индустрија во глобални рамки произведува многу полимерни материјали, од кои најчесто се употребуваат: поли(етилен-нафталат) – PEN, поли(етилен-терефталат) – PET, поли(винил-хлорид) – PVC, полипропилен – PP, полистирен – PS, линеарен полиетилен со ниска густина – LLDPE, полиетилен со ниска густина – LDPE и полиетилен со висока густина – HDPE. За подобрување на нивните функционални карактеристики се додаваат различни видови адитиви, како што се емулгатори, сурфактанти, лубриканти, антистатички, антиоксиданси, пластификатори, термички и UV стабилизатори и др. Поради тоа, пластичната амбалажа може да ги успори или целосно да ги инхибира штетните влијанија од околината, светлината, кислородот или микроорганизмите. Пластичната амбалажа ги намалува загубите на водата, органските киселини и пигментите кои може да влијаат врз вкусот и аромата на храната, и истовремено ја одржува здравствено исправна подолго време.

Полимерните материјали се класифицираат во две групи, и тоа: термопластични и термостабилни.

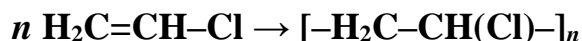
Термојластичниите полимери уште познати како „пластични“, може повеќекратно да се обликуваат, цврсти се на ладно или меки под дејство на топлина. Карактеристични претставници на термо-пластичните материјали се: полимери и кополимери на стирен, акрилати, целулоза, полиетилен, полипропилен, винил, најлон и др. Термопластичните материјали лесно се калапат и обликуваат во различни производи, како што се шишиња, садови и пластични филмови, што ги прави идеални за пакување на храната.

Термостабилниите полимери во хемиска реакција под дејство на топлина, притисок, катализатори или UV светлина може да поминат во течна состојба. Со стврдување добиваат цврстина и неповратен облик. Карактеристични претставници на оваа група се: амини (меламин, уреа), полиестери, алкиди (полиестри), епоксиди, полиуретани и некои феноли. Најчесто користени термостабилни соединенија се епоксидните смоли, кои се добиваат при реакција на бисфенол А со епихлорхидрин.

Полимерните додатоци кои се применуваат во производството на пластичната амбалажа наменета за непосреден контакт со храната, лековите или материјалите за медицинска употреба, претставуваат најголем проблем од аспект на здравствената исправност, бидејќи тие со дифузија може да мигрираат непосредно во самиот медиум. Исто така, присутните остатоци од реактивните мономерни и олигомери кои не се хемиски врзани со полимерните молекули, се движат во рамките на полимерната решетка и при тоа можат да мигрираат во храната. Многу често овие супстанции се карактеризираат со токсично дејство. Во пластичната амбалажа може да бидат присутни и т.н. ненамерно додадени супстанции, кои се формираат како нуспроизводи во реакцијата на полимеризација или како продукти на разградбата на амбалажата. Најчесто, тие супстанции се наоѓаат во составот на боите за печатење на амбалажата или во состав на соединенијата за врзување на повеќеслојните материјали и не се во директен контакт со храната. Меѓутоа, со текот на времето може да мигрираат на површината на материјалите или производите кои доаѓаат во непосреден контакт со храната, и потоа да мигрираат во храната, предизвикувајќи сериозни здравствени проблеми.

16.2.1 Поли(винил-хлорид)

Поли(винил-хлорид), PVC (CAS 9002-86-2) е најчесто употребуваниот полимерен материјал кој се добива со полимеризација на мономерот винил-хлорид, слика 106. Својствата на PVC може да се менуваат со додавање на други мономерни во текот на полимеризацијата, како што се винил-ацетат, винилиден-хлорид, многу други стабилизатори, пластификатори и полнила.



Слика 106. Хемиска структура на PVC

PVC во комбинација со некои пластификатори, најчесто естри на фталната киселина, како што е DEHP, се употребува во индустријата за изработка на рамки за прозорци, ролетни, линолеум, електрична изолација, одводни цевки, обувки, играчки, филмови, делови за опрема, системи за трансфузија, амбалажа која доаѓа во непосреден контакт со храна и др. PVC се применува за изработка на вештачка кожа, материјали за мебел и галантерија во возилата, патни торби и др. Во процесот на производството на PVC се формираат диоксини како нуспроизводи.

На пример:

- i. Испитувањата спроведени во земјите членки на ЕУ, Канада и Велика Британија во 90-тите години на минатиот век, покажале присуство на естри на фталната киселина особено DEHP, DBP и BBP во млекото и млечните производи. Изложеност на DEHP е резултат на примена на PVC системите за молзење на кравите и PVC цевките кои се употребуваат за транспорт на млекото во млечната индустрија. Присуството на овие пластификатори е регистрирано и во производите кои се пакуваат во стаклени тегли и се затвораат со метални капачиња со PVC фолија од внатрешната страна, како што се мајонез, сос, ајвар, маслинки, печурки и други производи во чиј состав е вклучено маслото за јадење. Поради миграцијата на фталатите од PVC фолијата во масната храна, евидентирани се дваесет пати повисоки концентрации од максимално дозволените. Во последниве години се користат пластификатори на база на поли-адипат кои се карактеризираат со помал вискозитет, и со помала можност за миграција.
- ii. Од сите естри на фталната киселина кои се употребуваат како пластификатори, неколку од нив, како што се DEHP, DBP, BBP, DIDP и DINP имаат ограничена употреба во производството на материјалите и предметите кои доаѓаат во непосреден контакт со храната поради нивната репродуктивна токсичност. Естрите на фталната киселина со кратки алкилни групи, како што е метил групата се растворливи во вода, додека останатите со долги алкилни групи и/или ароматско јадро се растворливи во масти.

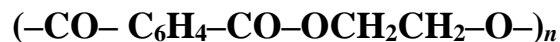
PVC производите, покрај канцерогените додатоци, содржат реактивен мономер на винил-хлоридот, VCM. Според IARC, VCM е класифициран во група 2Б, можен хуман канцероген. Во согласност со рамковната директива

2004/1935/ЕС и поединечните директиви (78/142/ЕЕС, 80/766/ЕЕС и 81/432/ЕЕС), концентрацијата на резидуалниот VCM во полимерот и во прехранбените производ е ограничена на 1 mg/kg. Максимално дозволената концентрација за специфичната миграција на мономерот винил-хлорид во храната (пијалак) е 0,01 mg/kg. Денес, во производството на материјалите и предметите кои доаѓаат во непосреден контакт со храната, PVC се заменува со PET или со полиолефините, заеднички назив за полиетилен и полипропилен.

16.2.2 Поли(етилен-терефталат)

Поли(етилен-терефталат), PET (CAS 25038-59-9), слика 107, е термопластичен полимер од групата на заситени полиестри кои се добиваат на два начини, и тоа со процесите на:

- полиестерификација на терефталната киселина ($C_6H_4(CO_2H)_2$) и етиленгликолот со ослободување на вода како нуспроизвод; и
- трансестерификација на диметилестерот на терефталната киселина и етиленгликолот со ослободување на метанол како нуспроизвод.



Слика 107. Хемиска структура на поли(етилен-терефталат)

Покрај овие мономери во производство на PET се употребуваат и други, најчесто 1,4-бис(хидроксиметил) циклохексан, диетиленгликол, изофтална киселина и диметил естер на изофтална киселина.

PET се употребува во облик на влакна и монофиламенти со голема цврстина, во облик на филмови и фолии и најчесто во облик на пластична амбалажа за еднократна употреба за газирани, негазирани и алкохолни пијалаци, минерална вода, пиво, млеко, масло за јадење, храна и други прехранбени производи. Тој е хемиски инертен, релативно термостабилен и не се деформира на температура до 220°C. Поради тоа се употребува за изработка на различни садови и подлоги за подготовка на храната во микробранова или електрична печка. Се карактеризира со мала маса, добра просирност и тврдина и поради тоа може да ја замени стаклената амбалажа за пакување на хемикалии, козметички, фармацевтски и прехранбени производи. Исто така, се применува и во производството на чевли, торби, текстилни влакна, фолии, филмови и други производи.

PET е биолошки инертен материјал и не предизвикува надразнување на кожата или слузокожата во работната средина. Изложеност на PET преку храната и воздухот кај експерименталните животни не предизвикува несакани ефекти. Исто така, изложеност на мономерите и меѓупроизводите на PET не се манифестира со токсични ефекти и поради тоа не претставуваат потенцијална опасност и ризик за животот и здравјето на луѓето. Летална доза, LD₅₀, за терефталната киселина и нејзиниот диметилестер, орално за стаорец е 1 g/kg. Супстанциите кои се употребуваат во производство на PET не покажуваат естрогенска активност.

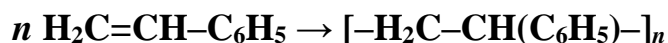
Меѓутоа, условите за чување и складирање на готовите производи, како што е минералната вода во PET амбалажа, се важен параметар за одржување на квалитетот и здравствената исправност на водата. Испитувањата покажуваат

присуство на мутагени, канцерогени и други соединенија во минералната вода, како што се ди(2-етилхексил)фталат, бис-(2-хидрокси-етил)терефталат (ВНЕТ), монохидрокси етилен-терефтална киселина (МНЕТ), формалдехид, ацеталдехид, ацетон и метални катализатори антимион, германиум и титан, поради нивната миграција од амбалажата, кога производот е директно изложен на сончева светлина или при други неповолни услови на чување и складирање.

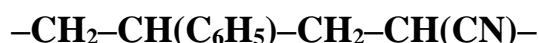
Во производството на PET амбалажата, антимионот се употребува како катализатор во форма на антимион триоксид (Sb_2O_3) или антимион(III) ацетат [$Sb(CH_3CO_2)_3$]. Според СЗО дозволената концентрација на антимионот во пакуваната-амбалажирана вода е 20 $\mu g/L$. Минералната вода во PET амбалажата има пократок рок на траење отколку во стаклената амбалажа. Дифузијата на гасовите, како што се јаглерод диоксидот од амбалажата и кислородот во амбалажата, може да предизвика промена на вкусот на водата. PET амбалажата наменета за непосреден контакт со храната, содржи високомолекуларни соединенија кои немаат или имаат многу слаб миграциски потенцијал.

16.2.3 Полистирен

Полистиренот, PS (CAS 9003-53-6), слика 108, е полимерен материјал од групата на стирени кои имаат широка примена во производството на амбалажа, играчки, предмети за општа употреба, садови за еднократна употреба за топли пијалаци и готова храна и др. Се применува за производство на амбалажа за чување на храна со краток рок на траење, како што се млеко, јогурт, свежи сирења, сладолед и други производи. PS има извонредни физичко-хемиски својства и може да кополимеризира со другите мономери, како што е акрилонитрилот во производството на стирен/акрилонитрил кополимерот (SAN), слика 109, и на акрилонитрил/бутадиен/стирен терполимерот (ABS).



Слика 108. Хемиска структура на полистирен



Слика 109. Хемиска структура на стирен/акрилонитрил кополимер

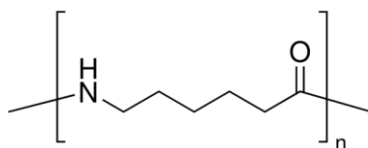
Во споредба со PS, SAN се карактеризира со подобри механички својства и хемиска стабилност кон некои хемикалии, масти и масла. Се употребува за производство на делови за апарати и инструменти, канцелариски, козметички, медицински прибор и др. ABS е хемиски стабилен и се карактеризира со добри механички, топлински и електрични својства.

Потенцијалниот ризик за здравјето на луѓето претставува специфичната миграција на стирен мономерите, димерите и тримерите во храната, кои може да предизвикаат промена на вкусот и/или расипување на храната. Акутната изложеност на мономерот стирен се манифестира со надразнување на кожата и/или слузокожата. Дозволената концентрација на стирен мономерот во производите кои доаѓаат во непосреден контакт со храната е ограничена на 500 mg/kg. Според IARC, PS е класифициран во групата 2Б, можен хуман канцероген.

Димерите и тримерите на PS може да предизвикаат ендокрини нарушувања во организмот. Последниве години, според толкувањата на многу научници, PS се заменува со полипропилен (PP) првенствено поради неговата пониска цена, а не поради неговата потенцијална опасност и ризикот за појава на несакани ефекти во организмот на луѓето.

16.2.4 Полиамид

Полиамидот, PA (CAS 63428-83-1) е полимер кој е уште познат под комерцијален назив најлон или перлон, слика 110. Се користи во производството на материјалите и предметите кои доаѓаат во непосреден контакт со храната, бидејќи се карактеризира со добри механички, хемиски и термички својства. Во облик на вештачко црево овие материјали се применуваат за пакување на производите од месо, како што се колбаси, салами и др. Полиамидот се добива од цикличните мономери и олигомери на капролактамот и лауролактамот со ниска молекулска маса и висок дифузиjsки потенцијал, чии резидуи лесно може да мигрираат во храната, особено при обработка на храната на повисока температура, со врела вода или со пареа. Капролактамот може да предизвика промена на органолептичките својства на храната со карактеристичен горчлив вкус. Специфичната миграција за капролактамот не смее да биде поголема од 15 mg/kg храна, а за лауролактамот не повеќе од 5 mg/kg храна.



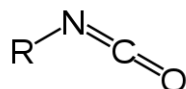
Слика 110. Хемиска структура на полиамид

Приборот за готвење или предметите кои доаѓаат во непосреден контакт со храната, на пример лажици и вилушки, се произведуваат од полиамид кој се добива во реакција на хексаметилен-диамин и адипинска киселина. Забележана е специфична миграција на примарните ароматични амини, како што се анилин и 4,4'-метилendiанилин (MDA). Максимално дозволената специфична миграција за примарните ароматични амини во храната, според барањата на ЕУ директивата 2002/72/EC е 0,02 mg/kg.

Повеќеслојната амбалажа, исто така, може да биде потенцијален извор на контаминација со примарните ароматични амини. Атхезивното средство во оваа амбалажа е полиуретан, кој се добива од поли- и ди-изоцијанатите. Слободните нереактивни изоцијанатни мономери во зависност од условите може да мигрираат на контактната површина од амбалажниот материјал каде што реагираат со водата од храната, со што се формираат примарните ароматични амини. Специфичната миграција на амините и изоцијанатите во храната може да се спречи со засилена контрола и адекватен стручен надзор на индустриското производство на полиамид, а со тоа да се намали потенцијалната опасност и ризикот од овие соединенија врз животот и здравјето на луѓето. Анилилот е токсиколошки најзначаен амин.

16.2.4.1 Изоцијанати

Изоцијанатите се голема група органски соединенија со карактеристична изоцијанат функционална група, слика 111. Се употребуваат во производството на полиуретанските полимери и лепила.



Слика 111. Изоцијанат функционална група

Изоцијанатите се токсични соединенија чија употреба во производството на полимерните материјали и предметите кои доаѓаат во контакт со храна е регулирана со директивата 2011/10/ЕС. Во готовата пластична амбалажа, концентрацијата на резидуите од изоцијанатите не смее да биде поголема од 1,0 mg/kg. Во производството на повеќеслојните полимерни материјали се применува смеси од реактивни лепила кои содржат ароматични изоцијанатни мономери. Во случај на непотполн процес, во реакцијата на резидуите од ароматичните изоцијанати со водата, се формираат примарни ароматични амини, кои може да мигрираат од материјалот директно во храната. Во согласност со ЕУ директивата, вкупната концентрација на примарните ароматични амини кои може да мигрираат во храната не треба да биде поголема од 20 mg/kg. Според IARC, примарните ароматични амини, како што се 2,4-диаминотолуен (CAS 95-80-7) и 4,4'-метилendiанилин (CAS 101-77-9) се класифицирани во групата 2Б, можен хуман канцероген.

16.2.4.2 Анилин

Анилино (C₆H₅NH₂; CAS 62-53-3) е индустриска хемикалија со широка примена во производство на бои, гуми, полиуретани, антиоксиданси, пестициди и др. Во организмот може да се внесе перорално, со инхалација или дермално. Предизвикува изразена метхемоглобинимија проследена со цијаноза и други несакани ефекти.

i. Токсично масло

Појавата на т.н. „токсично масло“ во Шпанија во 1981 година е еден во низата примери на неодговорно однесување и намерно контаминирање (и/или фалсификување) на храната во трка за висок профит. Имено, причината за труењето која е утврдена покасно, е увезеното евтино масло од маслена репка, наменето за техничка употреба во индустријата, кое било денатурирано односно онечистено со 2% анилин како контаминент. Маслото е рафинирано со цел да се отстрани анилино, а потоа е помешано со маслиново масло и како домашен производ е пласирано на пазарот за хумана употреба. Регистрирани се повеќе од 1000 смртни случаи и голем број хоспитализирани лица (>25000), со трајни последици по животот и здравјето на луѓето. Ваков случај на труење со храна со катастрофални последици не е забележан во модерната светска историја до денес.

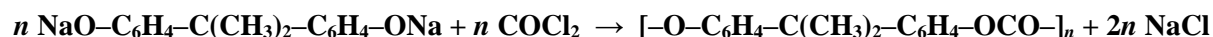
Долги години по овој трагичен настан, механизмот на токсичното дејство на анилино е предмет на понатамошни испитувања. Симптомите и клиничката слика на труење во почетокот биле неразбирливи. Белите дробови се примарни органи изложени на токсичното дејство на анилино. Акутната изложеност

предизвикува појава на белодробен едем (оток) со летален исход за релативно краток временски период. Хроничната изложеност на маслото предизвикува нарушување во крвната циркулација и оштетување на крвните садови, белите дробови, бубрезите, мускулите и ЦНС со што дополнително се влошува состојбата на организмот. Забележана е појава на зголемување во бројот на белите крвни клетки, промени во имунолошкиот систем, мускулна слабост, кома и смрт. Анилиноот од маслото при определени услови може да реагира со масните киселини со што се формираат анилиди. Утврдена е висока корелација меѓу количеството на анилидите од маслото и симптомите на труењето. Меѓутоа, кај многу поединци за кои со сигурност се знае дека го употребувале маслото во исхраната, симптомите и знаците на труење не се евидентирани.

Мистеријата е решена многу години покасно со испитувањата со кои е потврдена хипотезата за влијанието на генетските разлики меѓу луѓето, особено во метаболичките процеси на детоксикација на анилиноот и другите слични хемикалии. Имено, анилиноот и неговите деривати се метаболизираат во организмот во присуство на ензимот *N*-ацетилтрансфераза и се преведуваат во помалку токсични метаболити. Испитувањата покажале дека генетските разлики и отсуството на овој ензим кај повеќето од половина жители на земјите членки во ЕУ се причините поради кои анилиноот не се метаболизираше и елиминираше од организмот. Поради тоа токсичните ефекти при изложеност со контаминираното масло кај овие поединци биле посилно изразени.

16.2.5 Поликарбонат

Поликарбонатот, РС (CAS 25037-45-0) е линеарен полиестер на јагленовата киселина. Се добива со меѓуфазна поликондензација на 2,2-бис(4-хидрокси-фенил)пропан со бисфенол А и фозген, слика 112. Тој е безбоен, просирен, со висок површински сјај и добри механички и термички својства, стабилен до 120 °С. Има широка примена во градежништвото, електронската, автомобилската и прехранбената индустрија, во изработката на апарати за домаќинствата, спортска и медицинска опрема, системи за трансфузија, материјали и предмети кои доаѓаат во непосреден контакт со храната, како што се шишињата за млеко и вода за пиење, како и за изработка на цевки за водовод, прибор, опрема или садови за домаќинството.



Слика 112. Општа реакција на добивање на поликарбонат

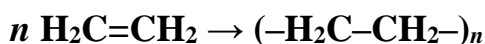
Несаканите ефекти од РС во организмот, најчесто се препишуваат на присутниот бисфенол А. Тој е основна суровина за производството на РС, реактивно соединение со две фенолни групи кој се применува како стабилизатор и антиоксиданс. Предизвикува оштетување на ЦНС, бубрезите и црниот дроб. Се карактеризира со мутагено и канцерогено дејство и естрогенска активност. Според ЕУ директивата 2002/72/ЕС, специфичната миграција на бисфенолот А изнесува 0,6 mg/kg храна.

16.2.6 Полиетилен и полипропилен

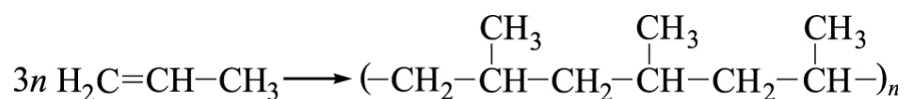
Полиетилен, РЕ (CAS 9002-88-4) и полипропилен, РР (CAS 9003-07-0) се полимерни материјали со широка примена поради нивната хемиска инертност,

стабилност и еластичност. Се применуваат за подготовка на внатрешните повеќеслојни материјали кои доаѓаат во непосреден контакт со храната.

Полиетиленот, слика 113, е термопластичен полимер кој се применува за производство на предмети, садови, прибор, опрема и уреди кои се наменети за непосреден контакт со храната, за амбалажа, ќеси, торби, фолии за текстилна и фармацевтска индустрија, филмови, влакна и играчки, како и за производство на електрични кабли во автомобилска, железничка, авионска индустрија. Најчесто се применуваат полиетилен со ниска густина (LDPE), линеарен полиетилен со ниска густина (LLDPE) и полиетилен со висока густина (HDPE).



Слика 113. Хемиска структура на полиетилен



Слика 114. Хемиска структура на полипропилен

Во однос на полиетиленот, полипропиленот чија структура е претставена на сликата 114, се карактеризира со поголема тврдина, еластичност, прозирност и сјај. РР применува за добивање полипропиленски влакна, предмети, садови, шишиња кои се стерилизираат, просирни фолии, цевки и др. Шишето за јогурт е најпопуларната употреба на полипропиленот.

Во полимерните материјали, РЕ и РР, наменети за непосреден контакт со храната се додаваат различни додатоци, како што се антиоксидансите со кои се подобруваат нивните физичко-хемиски својства и го продолжуваат рокот на употреба на амбалажата.

Денес, полимерните материјали за пакување на прехранбените производи, сè уште немаат алтернативна замена. Пластиката која се користи како амбалажа за храната е хемиски инертна и стабилна, меѓутоа мали количества на токсични адитиви и неврзаните мономери и олигомери од полимерот, може да мигрираат во храната. Миграцијата може да настане во текот на складирањето на храната во пластичните пакувања. Изложеност на луѓето со мигрирачките супстанции од пластичниот материјал, како што е ди(2-етилхексил) фталат преку храната, може да предизвикаат репродуктивни нарушувања во организмот. На ист начин, изложеност на мономерот на винил хлорид и бисфенолот А преку храната, може да предизвикаат појава на канцерогени, мутагени и тератогени ефекти.

Безбедноста на полимерниот материјал кој доаѓа во контакт со храната е проблем кој постојано се следи и испитува насекаде во светот. Ризикот поврзан со пластичната амбалажа може да се зголеми поради однесувањето или начинот на живеење на луѓето. Хроничната изложеност на т.н. „брза храна“ или готов оброк спакуван во пластична амбалажа и подготвен за загревање во микробранова печка може да предизвика многубројни несакани ефекти во организмот. За решавање на овој проблем, неопходно е адекватно стручно

знаење и разбирање на механизмите на интеракциите меѓу полимерните материјали од пакувањето и храната, и секако, поригорозна законска регулатива или модификација на постојната која ја третира оваа проблематика, а врз основа на досегашните научни сознанија.

17. АДТИВИ ВО ХРАНАТА

Употребата на адитивите во храната потекнува уште од древните времиња. Во најстарите методи за конзервирање на храната се вбројуваат сушењето, чадењето, солењето и саламурењето. Во стариот Египет рибите се конзервирале со ферментација во сол²⁵³, а од времето на Римската империја постојат записи за употреба на конзервираното сирење. Некои супстанции, како што е арсенот, во форма на сол, се додавал во храната како „конзерванс“ за да го прикрие лошиот вкус на храната или квалитетот на храната. Голем придонес во развојот на методот за конзервирање на храната има францускиот научник Луј Пастер (Louis Pasteur, 1822-1895) чија експериментална постапка позната како пастеризација се применува и денес во современото индустриско производство на храната. Исто така, во тој период се применуваат и природните бои и ароми за одржување на сензорните карактеристики на храната. Во почетокот на 20. век во САД и во Европа се воведуваат првите закони со кои се регулира употребата на адитивите во храната, а во 60-тите години на минатиот век СЗО ги воведува токсиколошките испитувања за прехранбените адитиви.

Адитивите кои се применуваат во производството на храната или прехранбените адитиви се хемикалии со познат хемиски состав кои не се користат како храна, ниту пак се нејзини карактеристични составни компоненти без оглед на прехранбената вредност, а кои намерно се додаваат во храната за да се одржи или подобри нејзиниот изглед, арома, боја, текстура, вкус и хранлива вредност, како и да се спречи расипувањето на храната предизвикано од микроорганизмите (регулатива 2008/1333/ЕС). Во храната, тие најчесто се додаваат во процесот на производство, обработка, пакување, транспорт или чувањето со цел подобрување на нејзините технолошки и сензорни карактеристики. Од оваа регулатива се исклучени помошните супстанции кои се додаваат во процесот на производството, и тоа: ензимите (регулатива 2008/1332/ЕС), аромите (регулатива 2008/1334/ЕС) и некои нутриенти-хранливи супстанции, како што се витамините и минералите. Во согласност со директивите 2008/60/ЕС (критериуми за квалитет на засладувачи), 2008/128/ЕС (критериуми за квалитет на бои), 2008/84/ЕС (критериуми за квалитет на останати адитиви) и 2009/163/EU (засладувачи за употреба во храната), се подготвува позитивната листа на адитивите со познати МДК, кои може да се додаваат во соодветните прехранбени производи (регулатива 2012/231/EU). Во случај кога количеството на адитивот не е пропишано, во согласност со добрата производствена практика (ДПП) се употребува начелото *quantum satis* (*qs*)²⁵⁴, но само за адитивите кои се безбедни и не покажуваат несакани ефекти врз животот и здравјето на луѓето. Забрането е додавање адитиви во прехранбените производи, како што се путер, павлака, мед, кафе, тестенини, шеќер и природни минерални и изворски води.

²⁵³ Некои видови риби, како што се „мелуха“ (*Meluha*) и „фисик“ (*Fesikh*), (*Mugil cephalus*, *Mugilidae*) се конзервирале со сушење изложени на сончева светлина, а потоа со ферментација во морска сол (NaCl) од неколку месеци до една година. Начинот на подготовката и чувањето на рибите и денес е традиција во Египет и се карактеризира со висок ризик од труење, ботулизам, поради изложеност на бактеријата, *Clostridium botulinum*, преку производите.

²⁵⁴ Во превод од латински јазик, значи количество колку е потребно или доволно за да се постигне бараниот ефект.

Во зависност од технолошката функција која ја имаат во прехранбените производи, адитивите се класифицираат во неколку функционални групи и тоа: конзерванси, антиоксиданси, стабилизатори, засладувачи, бои, регулатори на киселост, киселини и зацврстувачи. Како потврда за нивната токсиколошка евалуација, идентификација и класификација, секој адитив, природен или синтетички, во составот на храната мора да биде соодветно деклариран (регулатива 2011/1169/EU) и обележан вообичаено со ознаката Е (Европа) и со соодветен број во земјите членки на ЕУ, или со нумерички кодови во САД. Во адитивите се вбројуваат и некои супстанции кои немаат ознака Е, како што се ензимите, аромите и помошните супстанции во процесот на производство, кои се означуваат на друг начин. На листата на дозволените адитиви во ЕУ се наоѓаат повеќе од 350 адитиви со Е броеви.

Употребата на прехранбените адитиви се контролира со меѓународна и национална регулатива. Заедничката експертска комисија на FAO/WHO за контрола на адитивите и контаминентите во храната (JECFA) ги донесува хемиските спецификации и врши проценка на здравствената безбедност на адитивите. Врз основа на овие податоци комисијата на *Codex Alimentarius* ги донесува стандардите и препораките за нивната употреба според кои земјите членки на ООН може целосно да ги прифатат или со соодветни модификации да ги вклучат во националната легислатива. Исто така, во САД се употребува позитивната листа или т.н. листа GRAS (*Generally Recognized as Safe*)²⁵⁵, на која се наоѓаат повеќе од 600 супстанции или групи супстанции, познати и дозволени адитиви поделени во 8 групи, како што се средства против згрутчување, конзерванси од хемиско потекло, емулгатори, стабилизатори, вештачки ароми, диететски додатоци и различни други адитиви. Позитивната листа претставува листа на адитиви кои според досегашните сознанија може безбедно да се употребуваат во храната во согласност со законските прописи. На пазарот во САД во употреба се наоѓаат повеќе од 2000 различни адитиви кои не се вклучени во листата GRAS, но нивната употреба е дозволена во согласност со т.н. листа NON-GRAS (*not Generally Recognized as Safe*), со посебно одобрение на FDA.

Карактеристичен пример за токсичното дејство на некои вештачки ароми:

- i. И покрај тоа што аромите ѝ припаѓаат на групата, општо признаени како безбедни хемикалии, испитувањата покажуваат дека некои од нив, како што се диацетил, ацетоин и 2,3 пентандион имаат силно изразена инхалациска токсичност со неповратни оштетувања на респираторниот систем и белите дробови и појава на хронична кашлица, плитко и забрзано дишење, астма и хроничен опструктивен бронхиолитис. Кај работниците од индустријата за производство на пуканки, хронично изложени на овие ароми, додадени во маслото за пржење, предизвикуваат оштетувањето на бронхиолите чија внатрешност многу наликува на пуканки (анг. *popcorn*). Оттаму, несаканите ефекти врз белите дробови (анг. *lang*) и специфичната состојба од инхалациската изложеност во научната и стручната литература се познати како „*popcorn lang*“. Сличен ефект овие ароми (присутни во е-растворот) може да предизвикаат и кај корисниците на електронските цигари (е-цигари), кои како нова „дизајнерска дрога“ без посебни ограничувања и соодветна законска регулатива им се нудат на пушачите како замена за пушењето тутун.

²⁵⁵ Во превод од англиски јазик, значи општо признат или признаен како безбеден. Листата GRAS е листа на безбедни хемикалии на Агенцијата за безбедност на храната и лековите (FDA) на Министерството за земјоделство на САД.

Последниве неколку десетици години употребата на адитивите во храната, еноормно е зголемена. Поради тоа, многу чести се критиките на широката јавност и размислувањата, особено меѓу поборниците за здравата храна, според кои многу болести и состојби во организмот се резултат од нивното присуство во храната. Употребата на адитивите се карактеризира со предности и недостатоци, и тоа:

- *Предности:* адитивите го олеснуваат производството на прехранбените производите, ги одржуваат и/или подобруваат квалитативните својства, пред сè, текстурата, органолептичките особини, функционалните својства и хранливата вредност на производот, и го продолжуваат рокот на траење.
- *Недостатоци:* адитивите предизвикуваат одредени здравствени проблеми, како што се алергии, мигрена, состојби на хиперактивност и дефицит на внимание кај возрасните и децата кои се чувствителни на специфични хемикалии, астма, поленска треска и одредени реакции, како што се осип по кожата, егзема, повраќање, главоболка, неподносливост на храната и др.

На пример:

- бензоатите може да предизвикаат надразнување на кожата со појава на алергиски реакции со карактеристичен осип и црвенило по кожата, астма и др.;
- броматите ги разложуваат и/или уништуваат хранливите супстанции во храната предизвикувајќи гадење, повраќање, дијареја и други симптоми;
- бутилатите (бутилхидроксианизол, ВНА и бутилхидрокситолуен, ВНТ), предизвикуваат високи концентрации на холестерол во крвта и нарушување на функцијата на црниот дроб и бубрезите во организмот;
- кофеинот има диуретично и стимулантно својство, а со предозирање може да предизвика срцебиење, изразена нервоза и други здравствени проблеми;
- сахаринот предизвикува токсични и алергиски реакции кои се манифестираат на кожата, гастроинтестиналниот тракт и срцето, како и појава на тумори и рак на мочниот меур;
- црвената боја 40 (FD&C Red 40 или E129), е азо боја која може да предизвика одредени дефекти на плодот кои настануваат во првите неколку недели од бременоста²⁵⁶, хиперактивност кај децата и појава на рак;
- моно- и диглицеридите предизвикуваат одредени дефекти на плодот кои настануваат во првите неколку недели од бременоста, генетски промени и појава на рак;
- карамелот може да предизвика дефицит на витамин B₆, некои генетски дефекти и рак;

²⁵⁶ Дефектите на плодот се физиолошки нарушувања кои настануваат во текот на развојот на фетусот најчесто во првите неколку недели од бременоста како резултат на генетските фактори, изложеност на лекови, хемикалии (*нр.* алкохол и фетален алкохолан синдром), вирусни инфекции, недостаток од некои хранливи супстанции (*нр.* фолна киселина и дефекти во развојот на невралната туба-вроден деформитет на 'рбетниот столб и 'рбетниот мозок) или од непозната етиологија.

- натриум хлорид може да предизвика покачување на крвниот притисок, бубрежна инсуфициенција, мозочен излив, срцев удар и др.

Некои смеси од адитивите имаат силно изразени несакани ефекти, кои може да се манифестираат со појава на вкрстена реактивност, состојба при која едниот адитив може да ја зголеми чувствителноста на организмот на другиот адитив. Во организмот, дејството на адитивите може да биде директно, токсично или индиректно, кое се манифестира преку интеракцијата со другите супстанции или преку секундарните продукти и нивните метаболити. Биолошките ефекти од изложеност на адитивите, најчесто се манифестираат со нарушување на метаболизмот, со директно токсично дејство врз некои органи и системи, со алергиски реакции или појава на некои форми на рак. Исто така, самиот назив „адитиви“ кај консументите може да предизвика многу недоразбирања поврзани со употребата на овие супстанции, при што се наметнуваат многу прашања и дискусии во врска со нивната ефикасност, квалитетот и прифатливото ниво на безбедност.

Проценката на ризикот и безбедната употреба на секој адитив се врши врз основа на сознанијата и заклучоците од испитувањата на акутната и хроничната токсичност, мутагеност, канцерогеност, тератогеност, нивниот метаболизам во организмот на експерименталните животни, појавата на алергии и влијанието врз лековите и другите супстанции во храната. Врз основа на добиените резултати, експертската комисија на ЈЕСФА го определува прифатливиот дневен внес за секој адитив и неговото ограничување за употреба во некои прехранбени производи. За одредени групи производи, како што се месото, млекото и нивните производи или за пијалациите, со посебни правилници се дефинираат соодветните адитиви од позитивната листа кои може да се употребуваат.

Во ова поглавје претставени се некои од групите на адитивите со нивните карактеристични претставници.

17.1 Бои

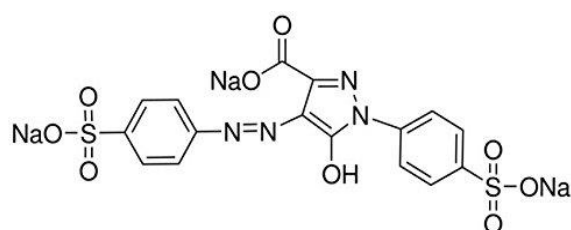
Како боја може да се употреби секоја супстанција, природна, синтетичка, органска или неорганска, која се додава во храната и пијалациите, за да ја надомести природната боја која храната ја изгубила во текот на преработката и складирањето, да ја промени оригиналната постоечка боја без да ги измени другите својства на храната или да обезбеди униформност на бојата како резултат на природните варијации во интензитетот на бојата. Во прехранбената индустрија боите се применуваат за подобрување на изгледот на храната²⁵⁷ и/или за идентификација на производот во козметичката и фармацевтската индустрија. Нивната употреба го привлекува вниманието на купувачот, а со атрактивниот изглед и визуелната индикација за квалитетот на храната, истовремено ја зголемуваат и пазарната вредност на производот. Прехранбените бои најчесто се синтетички соединенија или екстракти од природните суровини кои се означуваат со броевите од E100 до E199. Тие можат да предизвикаат

²⁵⁷ Боите во минатото многу често се злоупотребувале во подготовката на храната со цел да се измамаат потрошувачите или да се прикрие нејзиниот лош квалитет. На пример: жолтата боја се додавала во млекото за да се спречи откривањето на обезмастеното млеко или фалсификатот со додаток на вода. Поради тоа во 1925 година во Велика Британија е донесен закон со кој се забранува боење на млекото, поради заштита на здравјето и безбедноста на потрошувачите.

гастроинтестинални нарушувања, појава на астма, алергии, егзема и различни видови осипи по кожата. Некои природни бои се карактеризираат со несакани и токсични ефекти, исто како и синтетичките бои, кои во организмот на луѓето може да предизвикаат токсично, мутагено или канцерогено дејство.

17.1.1 Тартразин

Тартразинот е жолто-портокалова (*Yellow Dye 5*) синтетичка азо боја за храната, слика 115, која во Европа е позната како адитив E102 или FD&C *Yellow 5* во САД. Поради сличност на бојата со природниот сок од портокал, тартразинот се применува во производството на пекарски производи, инстант супи, пудинзи и креми, бонбони, сладолед, колачи, мармалад, газирани безалкохолни и алкохолни пијалаци, фармацевтски производи и други видови производи. Прифатливиот дневен внес за тартразин е 7,5 mg/kg телесна маса.



Слика 115. Хемиска структура на тартразин

Здравствен ризик

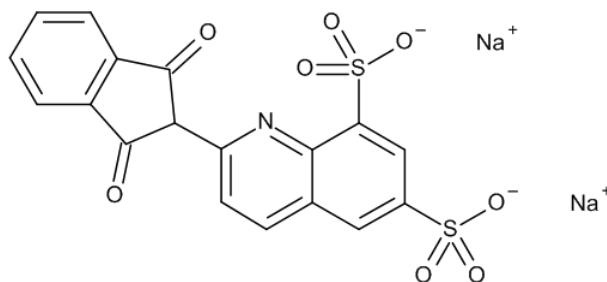
Продолжената изложеност на тартразинот преку конзумирање на безалкохолните пијалаци предизвикува појава на висока чувствителност кај возрасните и децата алергични на салицилати (аспирин) и бензоева киселина (E210). Најчесто, симптомите се манифестираат со проблеми во дишењето, појава на црвен осип по кожата, алергиски ринитис²⁵⁸ и проблеми со видот. Се претпоставува дека некој од метаболичките продукти на тартразинот реагира со одредени протеини во организмот и на тој начин предизвикува алергиска реакција кај чувствителните лица. Испитувањата покажале дека голем број други адитиви во комбинација со тартразинот може да предизвикаат ослободување на хистаминот во организмот, кое се манифестира со изразено црвенило, осип и чешање по кожата. Во комбинација со бензоевата киселина предизвикува хиперактивност²⁵⁹ кај децата. Поради тоа со одлука на Европскиот Парламент од 2010 години, во декларацијата на производите кои содржат еден од адитивите, како што се E102 (тартразин), E104 (хинолин жолта), E110 (портокалова жолта), E122 (азорубин), E124 (кошенил црвено) и E129 (алура црвено), задолжително мора да стои добро видлив натпис „може да предизвика нарушување на активноста и вниманието на децата“. Тартразинот е забранет за употреба во Австрија, Германија, Норвешка и некои други држави во светот.

²⁵⁸ Надразнување и/или силно воспаление на мукозната мембрана во внатрешноста на носот проследено со кивање, назална секреција и опструкција, јадеж на носот и др.

²⁵⁹ Хиперактивноста кај децата е состојба проследена со несигурност во однесувањето, агресија, раздрзливост, нетрпеливост, краткотрајно внимание, неспиење, мускулна некоординираност, тешкотии во учењето и размислувањето, недостаток на аудио и визуелна меморија, тешкотија во разбирање на идеи и концепти.

17.1.2 Хинолин жолта

Адитивот E104 или *Quinoline yellow* е синтетичка жолта боја, натриумова сол на дисулфонската киселина, слика 116. Се употребува во производството на пекарски производи, инстант прашоци за подготовка на сладолед, пудинг и креми, колачи, крекери и слични производи, газирани безалкохолни и алкохолни пијалаци, како и за козметички производи. Прифатливиот дневен внес за хинолин жолта е 0,5 mg/kg телесна маса.



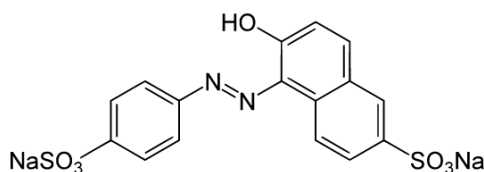
Слика 116. Хемиска структура на хинолин жолта

Здравствен ризик

Адитивот E104 предизвикува дерматитис и алергиски реакции во организмот и хиперактивност кај децата. Чистиот хинолин се карактеризира со канцерогено дејство докажано кај експерименталните животни. Адитивот E104 е забранет за употреба во САД, Јапонија, Норвешка, Австрија и др.

17.1.3 Портокалова жолта

Адитивот E 110, *Sunset yellow FCF* или *Gelborange S*, слика 117 е портокалова жолта азо боја која се употребува во подготовката на овошно желе, мармалад, бонбони, прашоци за пудинзи и креми, сенф, солени бисквити, ликери и газирани безалкохолни и алкохолни пијалаци, лекови и др. Прифатливиот дневен внес за адитивот е 1,0 mg/kg телесна маса.



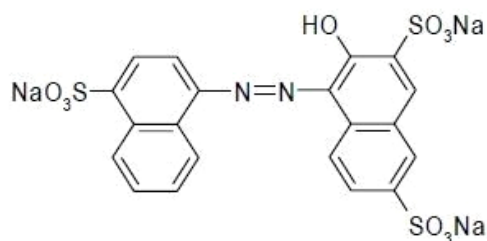
Слика 117. Хемиска структура на портокалова жолта азо боја

Здравствен ризик

Адитивот E 110 може да предизвика хиперактивност и алергиски реакции кај лица кои се чувствителни на салицилати (аспирин) или бензоева киселина, појава на рак на бубрези, невродерматитис и астма. Забранет е за употреба во Шведска, Финска и Норвешка.

17.1.4 Амарант

Адитивот E123 или *Amaranth*, слика 118, е синтетичка црвена азо боја. Се употребува за бојење на кавијар, аперитивни вина, ароматизирани безалкохолни и алкохолни пијалаци, бонбони, сладолед и други видови производи. Прифатливиот дневен внес за адитивот е 0,15 mg/kg телесна маса.



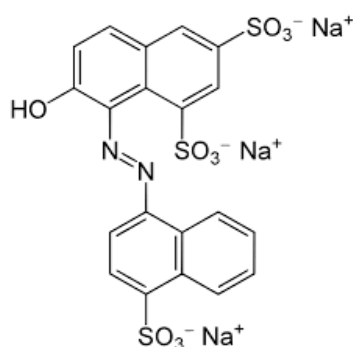
Слика 118. Хемиска структура на амарант

Здравствен ризик

Адитивот E123 предизвикува формирање на камења во бубрезите и индуцирани абортуси кај експерименталните животни, додека кај луѓето предизвикува хиперактивност, невродерматитис, астма и појава на рак. Забранет е за употреба во САД, Русија, Норвешка и Австрија. Во Италија и Франција се употребува само во производството на кавијар.

17.1.5 Кошенил црвено

Адитивот E124, *Ponceau 4R* или *Cochinille Red A*, слика 119, е синтетичка црвена азо боја. Најчесто се употребува во производството на пекарски производи, колбаси, сенф, сладолед, прашок за пудинг, џемови, бонбони, ликери, ароматизирани безалкохолни и алкохолни пијалаци. Прифатливиот дневен внес за адитивот е 0,7 mg/kg телесна маса.



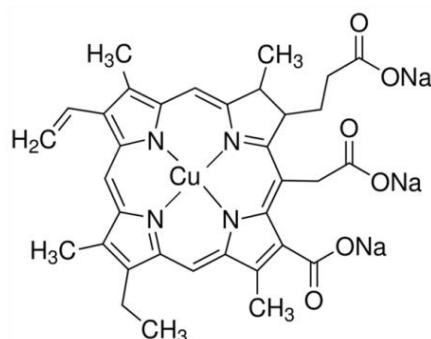
Слика 119. Хемиска структура на кошенил црвено

Здравствен ризик

Поради хемиската сличност со азо боите, адитивот E124 може да предизвика хиперактивност и алергиски реакции кај лица кои се чувствителни на аспирин или бензоева киселина, појава на рак кај експерименталните животни и др. Адитивот E124 е забранет за употреба во САД и Норвешка.

17.1.6 Бакарен комплекс на хлорофил и хлорофиллин

Адитивот E140 е хлорофил, природна зелена боја или зелен пигмент од растително потекло, растворлив во масло. Хлорофилот се добива комерцијално со екстракција од коприва, спанаќ, луцерка или трева. Со хемиска деестерификација на хлорофилот се формираат феофитини. Во смеса со бакарот се добива светлозелена боја стабилна на светлина и топлина. Се разликуваат два комплекси и тоа: E141(i), бакар феофитин, растворлив во вода и E141(ii), натриумова или калиумова сол на бакарен комплекс на хлорофиллин, растворлив во масло. E141(i) и E141(ii), слика 120, се употребуваат во фармацевтската, козметичката и во прехранбената индустрија за бојење на пијалаци и храна. Се бојат зелените маслинки за да добијат униформна светлозелена боја, пекарските производи, конзервираното овошје и зеленчук, масти и масла, сосови, инстант супи, колачи, сладолед, гуми за цваќање и др.



Слика 120. Хемиска структура на натриумова сол на бакарен комплекс на хлорофиллин

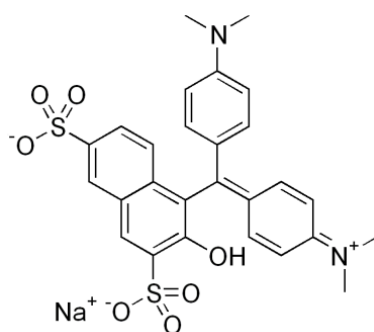
Здравствен ризик

Не се познати несакани ефекти. Со загревање на производот, бакарот се ослободува. Но и покрај тоа, адитивот E141 не се препорачува за употреба во храната за лица со Вилсонова болест²⁶⁰, поради можност за акумулација на бакарот во организмот. Во храната се додава по правилото *quantum satis*. Прифатливиот дневен внес за бакарниот комплекс на хлорофилот е 15 mg/kg телесна маса.

17.1.7 Зелена С

Адитивот E142 или *Green S*, слика 121, е синтетичка зелена боја. Се употребува во производство на конзервиран грашок, производи од риба, сенф, сладолед, прашок за креми, колачи, кандирано овошје и зеленчук, алкохолни и безалкохолни пијалаци и др. Прифатливиот дневен внес за адитивот E142 е 5,0 mg/kg телесна маса.

²⁶⁰ Ретка наследна болест која се јавува поради нарушување на метаболизмот на бакарот и неговата акумулација во црниот дроб, мозокот и другите витални органи. Оваа болест е именувана во чест на американскиот невролог Самуел Вилсон (Samuel Alexander Kinnier Wilson, 1878-1937) во 1912 година.



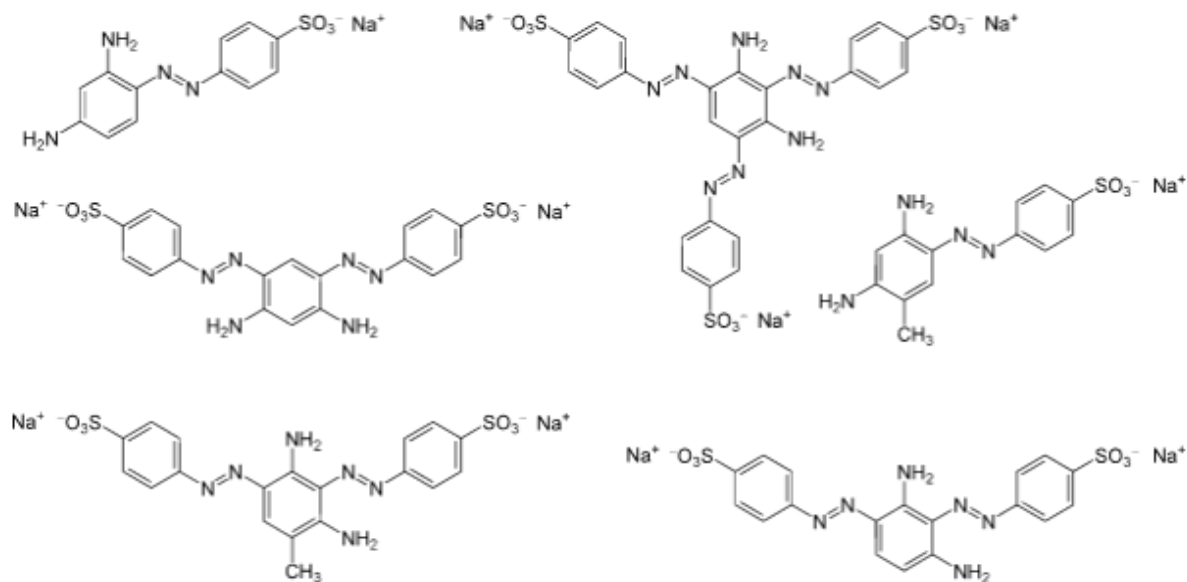
Слика 121. Хемиска структура на зелена С

Здравствен ризик

Во организмот, адитивот Е142 предизвикува алергиски реакции. Забранет е за употреба во Јапонија, Северна Америка, Норвешка и Шведска.

17.1.8 Кафеава боја

Адитивот Е154 или *Brown FK*, слика 122, е кафеава боја, смеса на шест синтетички азо бои со додаток на натриум хлорид и/или натриум сулфат. Се употребува многу често во производството на сушени и чадени риби, шунка и други месни преработки. Адитивот Е154 им дава карактеристична боја на прехранбените производи која не исчезнува со нивната обработка. Прифатливиот дневен внес за адитивот Е154 е 0,15 mg/kg телесна маса.



Слика 122. Хемиски структури на синтетички азо бои во состав на *Brown FK*

Здравствен ризик

Адитивот Е154 предизвикува хиперактивност и алергиски реакции кај лицата кои се чувствителни на аспирин или бензоева киселина, појава на астма невродерматитис и црвен осип по кожата. Адитивот и/или неговите метаболити

ги оштетуваат внатрешните органи кај експерименталните животни. Адитивот E154 е забранет за употреба во многу држави во Европа, САД и Австралија.

17.1.9 Титан диоксид

Адитивот E171, титан диоксид (TiO_2 ; CAS 13463-67-7) или титан(IV) оксид е постојан, интензивно бел пигмент (Pigment White 6; PW6), titanium white, или CI 77891) кој се употребува како прехранбена бела боја. Се добива од минералот илменит. Во природата се среќава како минерал во повеќе полиморфни облици кои се карактеризираат со ист хемиски состав, различни кристални структури и физичко-хемиски својства. Најчести полиморфни облици на TiO_2 кои се применуваат во прехранбената индустрија се рутил (CAS 1317-80-2) и анатаз (CAS 1317-70-0) со тетрагонална кристална структура и брукит (CAS 12188-41-9) минерал со орторомбична кристална структура кој се употребува во другите индустриски гранки.

TiO_2 се употребува за белење на многу прехранбени производи, како што се чоколади, бонбони, гуми за цваќање, печива, млеко во прав, мајонез и др. Исто така, како бел пигмент се употребува и во производството на многу други индустриски и комерцијални производи за широка потрошувачка, како што се синтетичките бои, премази, лепила, хартија, мастила за печатење, пластика, гума, обложени ткаенини и текстил, керамички садови со бела глазура, бои за фармацевтските и козметичките производи (*џр.* сапуни, шампони, пасти за заби и креми за сончање со UV-филтер) и др. TiO_2 како бел пигмент со дијаметар на честичките помеѓу 200–300 nm го оптимизира расејувањето на видливата светлина во специфични апликации и производи за кои е потребна интензивна бела и светла непроѕирна површина. Во материјалите коишто доаѓаат во контакт со храната, TiO_2 обезбедува непроѕирност и подобра заштита од UV-светлината за храната, пијалаците и фармацевтските производи.

Како адитив во храната, E171 се употребува во смеса на TiO_2 честички со дијаметар меѓу 40-220 nm. Во согласност со упатството на научниот комитет на EFSA за проценка на ризикот од примената на нанонауката и нанотехнологиите во синирот на храна и добиточната храна (EFSA Scientific Committee Guidance on risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain) адитивот E171 може да содржи до 50% TiO_2 честички чиј дијаметар е помал од 100 nm. Прехранбените адитиви во вид на наночестички имаат сè поголема примена и предност во процесите на преработка на храната, поради исклучителните физичко-хемиски карактеристики на наночестичките кои се темелат врз нивната структура, формата, големината и површинските својства. Овие адитиви се употребуваат како функционални додатоци за подобрување на текстурата, изгледот, вкусот, аромата и стабилноста на прехранбените производи. Исто така, TiO_2 наночестичките се употребуваат во некои специфични биомедицински и други апликации и производи со различни својства за кои е потребна висока механичка и хемиска стабилност, биохемиска инертност, хидрофилност, висока транспарентност во видливиот дел од електромагнетниот спектар, максимална апсорпција на UV-A (320-400 nm) и UV-B (280-320 nm) светлината и др.

Здравствен ризик

Примената на адитивите во вид на наночестички не е целосно регулирана со соодветни законски прописи. Поради тоа, овие адитиви имаат сè уште

непозната улога во безбедноста на храната и проценката на здравствениот ризик. Неорганските наночестички од адитивите во храната, како што се титан диоксид, силициум диоксид, железо оксид, цинк оксид и сребро и наночестичките од органско²⁶¹ потекло, како што се липидите²⁶², протеините²⁶³ и јаглехидратите²⁶⁴ можат да предизвикаат несакани ефекти и/или интеракции во ГИТ кај луѓето. Покрај тоа, неорганските наночестички се карактеризираат со цитотоксично дејство, додека органските наночестички имаат способност да ја подобрат биорасположивоста и/или биоактивноста на некои токсични или потенцијално токсични супстанции, како што се пестицидите и хормоните или на супстанциите кои се токсични само во високи концентрации, како што се некои липосолубилни витамини, минерали и други додатоци во исхраната.

Нанотехнологијата денес се применува во производството на амбалажата за пакување на храната и готовите прехранбени производи. Поради тоа, наночестичките може да се најдат индиректно во храната после контактот со амбалажата и да предизвикаат несакани ефекти во организмот. Последните дваесет години научниците вршат интензивни испитувања на присуството на наночестичките во прехранбените производи и нивното влијание врз животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина.

Испитувани се можните штетни влијанија на наночестичките од TiO_2 внесени перорално во организмот на животните. Тие лесно го поминуваат сидот на цревата и преку крвотококот доспеваат до различни ткива и органи каде се акумулираат. Оттаму, може да предизвикаат несакани или штетни ефекти во клетките, ткивата и органите особено во ГИТ. Присуството на наночестичките од TiO_2 во организмот се поврзува со појавата на воспалителните процеси и оштетувањето на црниот дроб, бубрезите, срцето и мозокот.

Наночестичките од TiO_2 внесени перорално во организмот на стаорците се акумулираат во црниот дроб, слезинката и белите дробови и предизвикуваат оштетување на црниот дроб и срцевиот мускул. Исто така, наночестичките од TiO_2 внесени перорално во организмот на глувците имаат штетно дејство врз цревната микрофлора што се манифестира со развој на воспалителни процеси во цревата и/или рак на дебелото црево (колоректален карцином). Појавата на автоимуните болести, деменција, карциноми и метастази, егземи, астма и аутизам кај луѓето се само некои од несаканите последици кои се поврзуваат со внесот на наночестичките од TiO_2 во организмот. Наночестичките од адитивите и/или хемикалиите во организмот покажуваат различни својства и неочекувано однесување односно хемиска реактивност и токсичност.

²⁶¹ Наночестичките од органско потекло на собна температура во зависност од нивниот состав и условите на процесот на обработка може да бидат во течна, полуцврста (гелирана) и цврста (кристална или аморфна) форма.

²⁶² Во храната може да бидат присутни различни видови наночестички од липиди, како што се мицели, везикули, масни капки и цврсти масни кристали, кои се разликуваат по нивниот состав, структурата и димензиите или капки од триглицериди обложени со фосфолипиди-протеини.

²⁶³ Во храната може да бидат присутни различни видови наночестички од протеини, како што се мицели на казеинот (молекули на казеин и калциумфосфатни јони), клеточни органели (рибозоми, вакуоли, лизозоми), честички на протеини од соја, зеин, глиадин, сурутка и др. Помеѓу протеинските молекули во овие групи постојат физички интеракции (*нр.* водородна врска, хидрофобни, ван дер Валсови, електростатски привлекувања) или ковалентни врски.

²⁶⁴ Наночестичките од јаглехидратите вообичаено се мали цврсти фрагменти изолирани од разградливи или неразградливи полисахариди, како што се скроб, целулоза, алгинат, карагенан, пектин и ксантан.

Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала TiO_2 во групата 2Б, можен хуман канцероген, во согласност со научните студии кои покажале фиброзни промени и зголемени тумори на белите дробови кај стаорците поврзани со вдишување на прав од TiO_2 . Студиите спроведени кај вработените во индустријата не сугерираат поврзаност меѓу професионалното изложување на TiO_2 и зголемениот ризик од појавата на рак кај луѓето. Леталната доза, LD_{50} , орално за стаорци за TiO_2 , бел пигмент е $>10000 \text{ mg/kg}$.

Од јануари 2020 година TiO_2 е ставен на листата на забранети адитиви за боење во прехранбените производи во Франција, поради недостаток на сигурни докази како гаранција за безбедната употреба на овој адитив. На барање на Европската Комисија од март 2020 година, EFSA ја ажурираше својата безбедносна проценка за адитивот E171. Врз основа на новите релевантни научни докази и податоците за наночестичките објавени во мај 2021 година, TiO_2 не може да се смета за безбеден кога се користи како адитив во храната. Поради биоакмулацијата на наночестичките во организмот и можноста за појавата на генотоксичните ефекти не може да се воспостави безбедно ниво за дневниот внес на адитивот E171 преку храната. Во периодот кој следи, Европската Комисија и земјите членки на ЕУ треба да донесат нови регулаторни мерки и совети за потрошувачите.

17.2 Конзерванси и антиоксиданси

Конзервансите и антиоксидансите се најзастапените адитиви во прехранбената индустрија со широк спектар на делување.

При соодветни услови, конзервансите го успоруваат и/или спречуваат размножувањето на микроорганизмите кои предизвикуваат расипување на храната. Најчесто како конзерванси во прехранбената индустрија и/или како додатоци за постигнување на одредена боја, вкус или арома на храната се употребуваат сорбинската киселина (E200) и нејзините соли, бензоевата киселина (E210) и нејзините соли, соединенијата кои ослободуваат сулфур диоксид, како што е калиум метаби сулфит ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$), нитратите и нитритите, како што се натриум нитрат (E251), калиум нитрат (E252), калиум нитрит (E249) и натриум нитрит (E250).

Антиоксидансите се додаваат во храната со цел да се спречат оксидативните процеси и да се продолжи нејзиниот рок на употреба и/или да се засили антиоксидативниот ефект на другите супстанции. Исто така, тие придонесуваат во зачувување на аромата на храната и заштита на витамините кои се чувствителни на дејството на кислородот. Се применуваат природни антиоксиданси, како што се: токоферолот (витамин Е), аскорбинската киселина (витамин С) и нејзините соли, флавоноидите, солите на натриумот и калциумот и други. Од синтетичките антиоксиданси, најчесто се применуваат галната киселина (галати E310-312), ВНА (E320) и ВНТ (E321), хидрохинолот, катехолот и тиокарбамидот.

17.2.1 Бензоева киселина

Адитивот E210, бензоева киселина ($\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$; CAS 65-85-0) и нејзините соли (натриум, калиум и калциум бензоат) многу често се применуваат како конзерванси поради нивните антибактериски и антифунгални својства. Се употребува во обработката на сувомеснатите производи, за конзервирање на производите од риба, зачинските смеси, алкохолните и безалкохолните пијалаци,

маргарин, макала, мајонези, џемови, бонбони, гуми за џвакање, како и за диететска храна за посебни медицински потреби и за контролирање на телесната маса. Прифатливиот дневен внес, вкупно, за бензоевата киселина и нејзините соли е 5 mg/kg телесна маса.

Здравствен ризик

Бензоевата киселина и нејзините соли–бензоати, предизвикуваат несакани ефекти кај лицата алергични на салицилати (аспирин). Конзервираните сокови и другите безалкохолни пијалаци со бензоева киселина или бензоати може да предизвикаат црвен осип по кожата и анафилактичен шок. Во присуство на другите адитиви, како што е тартразинот (E102), бензоевата киселина предизвикува хиперактивност кај децата.

Исто така, во безалкохолните освежителни пијалаци кои содржат натриум или калиум бензоат во присуство на аскорбинска или ериторбинска киселина, утврдено е спонтано формирање на бензен во ниски концентрации во зависност од условите на складирање/чување и присуството на металите како катализатори на реакцијата. Процесот се забрзува под дејство на светлина и топлина, а се инхибира во присуство на шеќери и соли на етилен диамин тетраоцетната киселина (EDTA). Бензенот може да се формира и во соковите без додаток на конзерванси, особено во соковите од плодови кои содржат природни бензоати и аскорбинска киселина. Со испитувањата кои ги направила FDA во САД во периодот 2005-2006 година, утврдено е дека во некои пијалаци концентрацијата на бензенот е повисока од 5 ppb, што е дозволена концентрација во водата за пиење во САД²⁶⁵. Не постојат достапни литературни податоци за потенцијалниот ризик по животот и здравјето на луѓето од изложеност на бензенот преку безалкохолните конзервирани сокови.

17.2.2 Сулфур диоксид

Адитивот E220, сулфур диоксидот (SO₂; CAS 7446-09-5) се употребува за конзервирање на безалкохолните пијалаци, белите вина, сувото овошје и зеленчукот, зачинските смеси, бисквитите и другите производи. Дејството му е посилено изразено во кисела средина. Поради неговите оксидирачки својства, сулфур диоксидот може да ја намали концентрацијата на витаминот C во некои производи.

Здравствен ризик

Концентрацијата на сулфур диоксидот поголема од 25 mg/L во виното може да предизвика главоболка и мачнина кај чувствителните лица. Исто така, лицата со астма може да добијат т.н. сулфитна астма која се манифестира со зголемен крвен притисок, емфизем, црвенило по кожата и коњуктивитис. Во организмот, овој адитив ја намалува апсорпцијата на витаминот B₁ (тиамин). Сулфур диоксидот се наоѓа на листата на алергени во ЕУ кои мора јасно и видливо да бидат декларирани на производите. Меѓутоа, производителите на храна имаат обврска да го декларираат овој алерген само ако е додаден во концентрации повисоки од 10 mg/kg или 10 mg/L. Не се препорачува често консумирање на производите со повисоки концентрации на сулфур диоксид. Прифатливиот дневен внес за сулфур диоксидот е 0,7 mg/kg телесна маса.

²⁶⁵ Дозволената концентрација на бензен во водата за пиење според препораките на СЗО е 10 ppb (µg/L), односно 1,0 ppb според ЕУ регулативата.

17.2.3 Сулфити

Сулфитите се соединенија кои содржат сулфит јон (SO_3^{2-}) или поточно сулфат(IV) јон, S(IV), бидејќи оксидациската состојба на сулфурот (S) е +4. Сулфитниот јон е коњугирана база на бисулфит или хидроген сулфит, HSO_3^- . Во храната и пијалаците секогаш преовладува видот HSO_3^- , но во сувата храна се претпоставува дека S(IV) јонот постои првенствено како метабисулфит ($\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$). Некои научници го користат терминот S(IV) за да се опише смесата на SO_2 , HSO_3^- , SO_3^{2-} и $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ кога нивниот детален состав во храната или пијалаците е непознат или незначаен.

Во квантитативните испитувања на сулфитите во храната и пијалаците, слободниот сулфат(IV) јон многу брзо се преведува во SO_2 со закиселување на примерокот. Присуството на сулфити во храната или пијалаците се изразува како сулфур диоксидот кој претставува збир на слободните и врзаните сулфити. Високата концентрација на сулфур диоксидот во прехранбените производи и пијалаците им дава непријатен мирис и арома. Поради тоа, примената на SO_2 е ограничена само на храната која може да се обработува на таков начин при што најголемиот дел од сулфитот ќе биде во врзана состојба т.н. врзан сулфит во вид на хидроксисулфонат, производ кој се формира во реакцијата на карбонилните соединенија (*џр.* алдехиди, кетони, карбоксилни киселини и нивни деривати) со хидроген сулфитот.

Сулфитите се употребуваат како конзерванси (E221-E228)²⁶⁶ првенствено за одржување на свежиот надворешен изглед на подготвената храна, преработките од зеленчукот или како супстанции кои ги запираат реакциите на неензимското потемнување на производите (*џр.* компирот, морските плодови). Исто така, тие се ефикасни супстанции за белење, намалување или инхибиција на активноста на ензимите и познати антимикуробни супстанции.

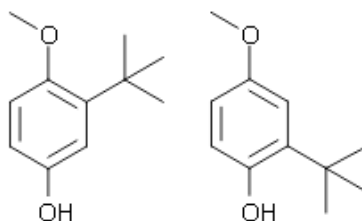
Во земјите членки на ЕУ концентрацијата на сулфитите изразена како SO_2 е различна во зависност од видот на производите (*џр.* 10 mg/kg во некои шеќери, 2 g/kg во сушените плодови или 2 g/L во концентрираниот сок од грозје). Во САД, концентрацијата на сулфитите во храната повисока од 10 mg/kg мора јасно да биде декларирана на пакувањето. Оксидирачкиот ефект на сулфитите може да го намали количеството на некои витамини во храната, првенствено витаминот B₁.

Конзервансите (E221-E228) кои се додаваат во храната и пијалаците треба да ги избегнуваат чувствителните лица, нетолерантни кон природните сулфити. Поради ослободувањето на сулфур диоксидот, овие хемикалии можат да предизвикаат силно локално надразнување на желудникот, алергиски реакции или да ги влошат симптомите на астма и да предизвикаат асматичен напад, оток на грлото и мигренозни болки. Прифатливиот дневен внес за сулфур диоксидот и сулфитите е 0,7 mg еквивалент на SO_2 /kg телесна маса. NOAEL за сулфити е 70 mg еквивалент на SO_2 /kg телесна маса. Во достапната стручна и научна литература нема докази кај луѓето или животните за генотоксичното дејство на сулфур диоксидот и сулфитите, како адитиви во храната и пијалаците.

²⁶⁶ Натриум сулфит (E221; CAS 7757-83-7), натриум бисулфит (E222; CAS 7631-90-5), натриум метабисулфит (E223; CAS 7681-57-4), калиум метабисулфит (E224; CAS 16731-55-8), калциум сулфит (E226; CAS 10257-55-3), калциум бисулфит (E227; CAS 13780-03-5), и калиум бисулфит (E228; CAS 7773-03-7). Калиум сулфит (E225) е забранет за употреба во земјите членки на ЕУ и САД.

17.2.4 Бутил хидроксианизол

Адитивот Е320 (Butylhydroxyanisole, ВНА; CAS 25013-16-5) е синтетички антиоксиданс, смеса на две изомерни супстанции, слика 123, кој ги спречува оксидативните промени на мастите, боите и аромите, најчесто во комбинација со галатите поради синергистичкото дејство. Стабилен е на висока температура и поради тоа се употребува во производството на пекарските производи, масло за јадење, маргарин, путер, концентрати за супа, зачински смеси и др. Прифатливиот дневен внес за ВНА е 0,5 mg/kg телесна маса.



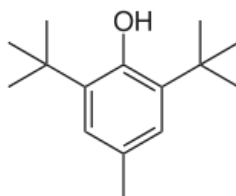
Слика 123. Хемиска структура на бутил хидроксианизол (смеса на две изомерни супстанции)

Здравствен ризик

Адитивот Е320 предизвикува зголемување на концентрацијата на холестеролот и масните киселини во крвта и алергиски реакции во организмот. Во присуство на повисоки концентрации на витаминот С (Е300) се формираат слободни радикали кои може да предизвикаат оштетување на ДНК. Не се употребува во храната за деца, бидејќи предизвикува хиперактивност. Се карактеризира со канцерогено и естрогено дејство. Овој адитив е забранет во Јапонија од 1958 година.

17.2.5 Бутилхидрокситолуен

Адитивот Е321 (Butylhydroxytoluene, ВНТ; CAS 128-37-0) е синтетички антиоксиданс, слика 124, со ограничена употреба во прехранбената, козметичката и фармацевтската индустрија. Може да предизвика оштетување на црниот дроб, хеморагии (крвавења) во организмот, мигрена или алергиски реакции. Прифатливиот дневен внес за ВНТ е 0,05 mg/kg телесна маса.



Слика 124. Хемиска структура на бутил хидрокситолуен

17.3 Регулатори на киселост и киселини

Се употребуваат за регулирање и одржување на кисела или алкална средина на производот со што се регулира вкусот и истовремено се продолжува

рокот на траење. Најчесто се употребуваат оцетна киселина (E260), млечна киселина (E270), лимонска киселина (E330) и винска киселина (E334).

17.4 Стабилизатори

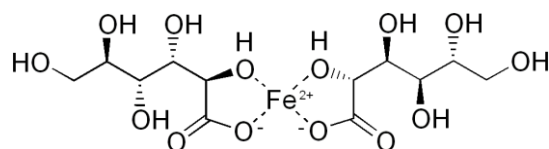
Стабилизаторите се адитиви кои обезбедуваат стабилност на структурата и бојата на прехранбените производи. Тие припаѓаат во групата адитиви кои се применуваат за згуснување, желатинирање, емулгирање или за задржување на влагата во производите. *На пример:* како стабилизатори на бојата во месото, рибите и одредени видови сирење (кашкавал), најчесто се користат нитратите и нитритите.

17.4.1 Железо (II) глуконат

Адитивот E579 или т.н. црна супстанција, слика 125, е сол на железото и глукуронската киселина ($\text{FeC}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{14}$; CAS 299-29-6). Се применува како стабилизатор на бојата во обработката на маслинките со цел добивање на униформна црна боја на производот. Дозволената концентрација на адитивот E579 во маслинките е 150 mg/kg.

Здравствен ризик

Секојдневното конзумирање на црните маслилки може да придонесе во одржување на нормалното ниво на феритинот²⁶⁷ во крвта. Прифатливиот дневен внес за железо(II) глуконатот е 0,8 mg/kg телесна маса. Во дозволените концентрации адитивот е безбеден, но може да предизвика гастроинтестинални нарушувања. Се употребува како додаток на исхраната во терапија на анемија при недостаток на железото во организмот. Неговата употреба во САД е ограничена само за боење на маслинките.



Слика 125. Хемиска структура на железо(II) глуконат

17.5 Емулгатори

Емулгаторите се адитиви кои овозможуваат добивање стабилни смеси од супстанциите кои по својата хемиска природа не може да се мешаат, како што се водата и маслото, и на нивните смеси со другите супстанции. Од групата на адитиви емулгатори, најчесто се користат лецитините (E322), моноглицеридите и диглицеридите на масните киселини (E471), како и емулгаторските соли, како што се фосфатите (E339-E341, E343, E450-E452) и солите на лимонската киселина (E331-E333).

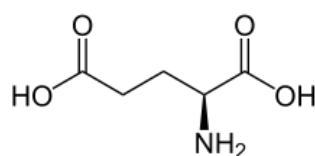
²⁶⁷ Феритин е универзален интрацелуларен протеин за кој се врзува железото во организмот. Се депонира во црниот дроб, слезинката, скелетните мускули и коскената срцевина. Мало количество феритин се наоѓа и во крвта.

17.6 Засилувачи на вкус

Адитивите кои се додаваат во храната за поттикнување или за подобрување на дејството на присутните арома се означуваат како засилувачи на вкусот. Начесто се применуваат глутаматите (E621-E625) во различни видови производи, како што се мелнички производи, колбаси, месни конзерви, маргарин, мајонез, морски производи, макала, супи, зачински смеси, чипс, сенф, синтетички сладила, безалкохолни пијалаци и гуми за цваќање.

17.6.1 Глутаминска киселина

Адитивот E620 ($C_5H_9NO_4$; CAS 56-86-0, L изомер) е аминокиселина од растително или животинско потекло, слика 126. Се употребува за засилување на вкусот и како замена за сол во мелничката и пекарската индустрија, во производството на тестенините, солени бисквити и другите видови производи.



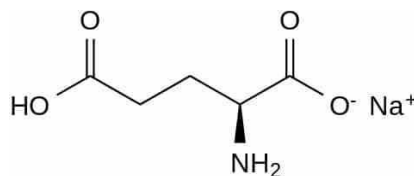
Слика 126. Хемиска структура на глутаминска киселина

Здравствен ризик

Високи концентрации на глутаминската киселина во храната може да предизвикаат појава на т.н. синдром на кинеска кујна со вкочанетост и трнење на екстремитетите и грбот, срцебиење, главоболка, општа слабост на организмот и алергиски реакции. Продолжената изложеност може да предизвика оштетување на нервните клетки што се поврзува со невродегенеративните болести, како што се Алцхајмеровата и Паркинсоновата болест. Нема дефинирана вредност за прифатливиот дневен внес на глутаминската киселина во организмот. EFSA е во процес на повторна проценка на ризиците по здравјето на луѓето поврзани со присуството на адитивот E620 во прехранбените производи.

17.6.2 Глутамат

Адитивот E621 е натриумова сол на глутаминската киселина (мононатриумглутамат, MSG) или глутамат ($C_5H_8NO_4Na$; CAS 142-47-2), слика 127. Тој е еден од најчестите природни адитиви кои се употребуваат во производството на мелничко-пекарските производи, тестенини, солени бисквити, топено сирење, масти, маргарин, макала, супи, зачински смеси, сенф, гуми за цваќање и др.



Слика 127. Хемиска структура на мононатриум глутаминат

Исто така е застапен во морските риби, месото, соја сосот, пармезанот и другите видови сирење, габи, домати и овошје. Многу често се наоѓа во смеса со гуанилната (гванилна) киселина или гуанозин монофосфатот (GMP), E626, и инозинска киселина или инозин монофосфат (IMP), E630, карактеристични нуклеотиди од растително потекло, кои се применуваат како адитиви во храната. Истовремено, овие супстанции го потенцираат дејството на глутаматот, кој ѝ дава сочен и пикантен вкус на храната. Многу често се употребува во подготовката на традиционалната азиска односно кинеска храна.

Здравствен ризик

Глутаматот ги стимулира глутамат рецепторите кои се наоѓаат на јазикот и истовремено во мозокот каде имаат улога на невротрансмитер. Големо количество глутамат во храната кај чувствителните лица може да предизвика мачнина, повраќање, срцебиене, болки во градите, депресија, хиперактивност, потенцирање на состојбите на астма и алергиски ринитис, појава на главоболка, вртоглавица, замор, дезориентација, жед, нарушување на видот или промена на расположението. Оптималните концентрации на глутаматот во храната се 0,2-0,5%, а при концентрации од 1% храната има карактеристичен сладок вкус.

Кај експерименталните животни се забележани различни промени и оштетување на мозокот. И покрај тоа што е природна хемикалија, сознанијата добиени од научните студии укажуваат на синергистичко дејство и потенцирање на несаканите ефекти на другите синтетички адитиви. Содржината на глутамат во прехранбените производи мора да биде видливо истакната на декларацијата на производот.

17.7 Засладувачи

Во оваа група супстанции за засладување се вбројуваат адитивите кои се замена за шеќерот (шеќерни алкохоли²⁶⁸ или полиоли) и вештачките засладувачи. Овие адитиви им даваат сладок вкус на храната и пијалациите.

Во споредба со шеќерот (сахароза), адитивите кои се замена за шеќерот, како што се сорбитол (E420), манитол (E421), изомалт (E953), малтитол (E965), лактитол (E966) и ксилитол (E967) имаат околу 40% помала калорична вредност. Во декларацијата од производите кои содржат полиоли повеќе од 10% мора да стои добро видлив натпис „зголемен внес може да предизвика лаксативно²⁶⁹ дејство“.

Од вештачките засладувачи, најчесто се применуваат ацесулфам К (E950), аспартам (E951), цикламинска киселина (E952) и сахарин (E954). Се карактеризираат со многу посладок вкус во споредба со шеќерот и немаат калорична вредност. Тие ја намалуваат потребата за внес на шеќери во организмот, предизвикуваат здебелување, појава на дијабетес (*Diabetes melitus* тип 2)²⁷⁰, метаболички нарушувања, други несакани ефекти, како што се рак,

²⁶⁸ Се нарекуваат шеќерни алкохоли поради присуството на примарната или секундарната хидроксилна група во молекулата, со општа формула $\text{H}(\text{CHO})_{n+1}\text{H}$.

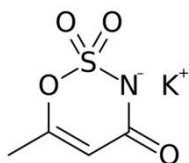
²⁶⁹ Лаксативи (пургативи) се лекови, супстанции или прехранбени производи кои го поттикнуваат празнењето на дебелиот црево.

²⁷⁰ Шеќерна болест или адултен дијабетес тип 2 е нарушување на метаболизмот во организмот што се карактеризира со зголемено ниво на глукозата во крвта поради релативниот дефицит на инсулинот. Кај дијабетес тип 1 постои апсолутен дефицит на инсулин во организмот.

мигрена, нарушување на функцијата на бубрезите, црниот дроб, имунолошкиот систем, како и нарушување на активноста на цревната микрофлора²⁷¹.

17.7.1 Ацесулфам К

Адитивот Е950, ацесулфам К ($C_4H_4KNO_4S$; CAS 55589-62-3), слика 128 е вештачки засладувач кој се карактеризира со 200-пати посладок вкус од шеќерот (сахароза) и нема калорична вредност. Стабилен е на висока температура и поради тоа се применува во производството на пекарските производи, бисквити, колачи, безалкохолни газирани пијалаци, гуми за цваќање без шеќер, како и во производството на лековите.



Слика 128. Хемиска структура на ацесулфам К

Здравствен ризик

Во организмот, не се препорачува внес на адитивот Е950 во количество поголемо од 9 mg/kg телесна маса. Продолжената изложеност може да предизвика здебелување на организмот, оштетување на ДНК и појава на рак кај експерименталните животни.

17.7.2 Аспартам

Последните неколку години аспартамот или адитивот Е951, е во фокусот на вниманието на научната и стручната јавност поради информациите во врска со безбедната употреба на овој адитив. Тој е еден од најевтините вештачки засладувачи кој од 1981 година со одобрение на FDA се употребува во прехранбената индустрија во производството на повеќе од 6000 производи, како што се газирани диететски сокови, енергетски пијалаци, ароматизирани води, кондиторски производи, бонбони, колачи, гуми за цваќање без шеќер, препарати за слабеење, ОТС лекови²⁷² и други производи.

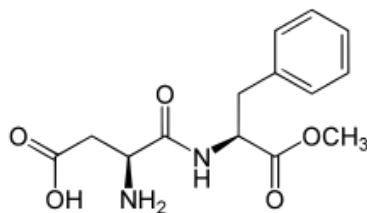
Аспартамот ($C_{14}H_{18}N_2O_5$; CAS 22839-47-0), слика 129, се карактеризира со 200 пати посладок вкус од конзумниот шеќер–сахарозата и со мала калорична вредност. Составен е од 2 аминокиселини, и тоа: аспартинска (аспарагинска) киселина и фенилаланин во форма на метил естер, кои меѓусебно се поврзани со слаби хемиски врски. Во производството на аспартам се користат и нови технологии, *на пример*, производство од генетски модифицирани бактерии (E.coli).

²⁷¹ Harpaz, D.; Yeo, L.P.; Cecchini, F.; Koon, T.H.P.; Kushmaro, A.; Tok, A.I.Y.; Marks, R.S.; Eltzov, E. Measuring Artificial Sweeteners Toxicity Using a Bioluminescent Bacterial Panel. *Molecules* 2018, 23, 2454. <https://doi.org/10.3390/molecules23102454>, достапно на 16.10.2018.

²⁷² Во превод од англиски јазик, Over-the-counter (OTC) drugs, значи лекови кои се издаваат или продаваат на потрошувачот без рецепт од здравствен работник. Лековите без рецепт, *на пример*, за кашлица, настинка, против болки, хиперсензитивни реакции и кинетози–болести на движење, достапни се во продажба во аптеките, супермаркетите, бензинските пумпи и др.

Здравствен ризик

Аспартинска киселина е неесенцијална аминокиселина која може да се синтетизира во човековиот организам или да се внесува преку храната. Застапена е во многу производи од растително и животинско потекло, *на пример* во авокадо, аспарагус, меласа од шеќерна репка, дивеч, остриги и колбаси. Во организмот, учествува во синтезата на некои хормони и како невротрансмитер во одржувањето на нормалната функција на нервниот систем. Фенилаланинот е аминокиселина која е значајна за синтезата на некои невротрансмитери и хормони во мозокот, како што се епинефринот и допаминот кои влијаат на расположението на луѓето.



Слика 129. Хемиска структура на аспартам

Во организмот, адитивот E951 се разградува до јонската форма на аспартинската киселина–аспартат, метанол и фенилаланин кој предизвикува несакани ефекти кај лицата со ретка наследна болест, т.н. фенилкетонурија или нарушување на метаболизмот на фенилаланинот. Вишокот на фенилаланинот, дополнително може да ја влоши состојбата на организмот. Поради тоа на декларацијата од производите кои содржат аспартам мора да стои добро видлив натпис „содржи извор на фенилаланин“. Прифатлива дневна доза за аспартам е 50 mg/kg (FDA) или 40 mg/kg (EFSA).

Според податоците добиени од испитувањата на американската Агенција за заштита на животната средина, извршени во периодот од 1981 до 1995 година, аспартамот може да предизвика појава на многу заболувања кај луѓето, како што се: системски лупус (автоимуно заболување), хемиска чувствителност, мултиплекс склероза, оштетување на ДНК, различни лимфоми и тумори на мозокот, дијабетес, епилепсија, Паркинсонова или Алцхајмерова болест. Се вбројува во групата на т.н. „ексцитоксини“, бидејќи ја стимулира продукцијата на невротрансмитерите со кои клетките во централниот нервен систем меѓусебно комуницираат. Продолжената изложеност во комбинација со глутаминската киселина–глутамат, може да предизвика интензивна експитација и тешки оштетувања на нервните клетки. На температура повисока од 30 °C, аспартамот се разградува на токсични нуспроизводи, како што се аспартилфенилаланин, 2,5-дикетопиперазин (DKP) и метанол. Со понатамошна биотрансформација во црниот дроб, метанолот се метаболизира во токсични метаболити, формалдехид и мравја киселина, кои може да предизвикаат несакани ефекти врз нервните клетки во услови на продолжена изложеност.

- i. **Формалдехид**, е познат невротоксин и докажан канцероген. Предизвикува рак на кожата, астма, оштетување на ретината и има генотоксично и тератогено дејство. Изложеност на организмот со ниски концентрации се манифестира со вртоглавица, гадење, повраќање, главоболки, болки во градите или замор.
- ii. **Мравја киселина**, е високотоксична кумулативна супстанција која се концентрира во мозокот, бубрезите, мускулите и другите органи, најчесто во состојби познати како вовед во ацидоза во организмот. Не постојат податоци за

испитување на токсичноста на мравјата киселина добиена од аспартамот во организмот на луѓето или другите цицачи.

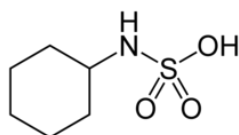
- iii. **Аспаргат**, во високи концентрации во мозокот предизвикува ослободување на слободните радикали, кои го оштетуваат нервното ткиво.
- iv. **Дикетопиперазин**, е спореден производ на метаболизмот на аспартамот кој често се поврзува со појавата на тумори на мозокот.

Ако ефектот на хемикалиите во организмот зависи првенствено од нивната доза, тогаш начелото на Парацелзиус е почетна основа за несогласување и различното толкување на фактите меѓу научниците. *Дали количесивојто на создадениите нуспроизводи е доволно ише да предизвикаат токсичен ефект во организмот или нивниот ефект може да се зголеми како резултат на синергистичкојто дејство во комбинација со многу други хемикалии?*

На ова прашање се обиделе да одговорат научниците од Универзитетот во Ливерпул, ВБ, со наодите од двегодишните истражувањата објавени во научното списание *Toxicological Sciences*²⁷³ кои укажуваат дека во комбинација со другите адитиви, како што се моносодиумглутамат (Е621) и синтетичките бои, бриљантин сино (Е133) и хиолин жолта (Е104), аспартамот има многу посилено изразено токсично дејство врз нервните клетки на експерименталните животни, глувците. Исто така, резултатите од испитувањата спроведени од Рамадини фондацијата за онкологија и природни науки²⁷⁴ во Болоња, Италија во 2005 година, укажуваат на канцерогено дејство на аспартамот кое се манифестира со дневна доза од 20 mg/kg телесна маса, што е пониско во однос на ADI во САД и ЕУ. Но и покрај тоа EFSA, FDA и многу други агенции за контрола и безбедност на храната ги отфрлаат резултатите од овие и другите испитувања кои се изведени во последните неколку години, како студии кои не се спроведени транспарентно и по утврдениот протокол. Денес, аспартамот се применува во повеќе од 130 држави во светот.

17.7.3 Цикламинска киселина

Адитивот Е952 (i) – цикламинска киселина со нејзините соли цикламат, најчесто Е952 (ii) – калциум цикламат, Е952 (iii) – калиум цикламат и Е952 (iv) – натриум цикламат е вештачки засладувач со 30-50 пати посладок вкус од сахарозата и нема калорична вредност. Структурата на цикламинската киселина (C₆H₁₃NO₃S; CAS 100-88-9) е претставена на сликата 130. Се синтетизира со хемиската реакција на сулфонирање на циклохексаминот.



Слика 130. Хемиска структура на цикламинска киселина

²⁷³ Karen Lau W. Graham McLean Dominic P. Williams C. Vyvyan Howard. Synergistic Interactions between Commonly Used Food Additives in a Developmental Neurotoxicity Test. *Toxicological Sciences*, Volume 90, Issue 1, 1 March 2006, Pages 178–187, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj073>, достапно на 12.10.2018.

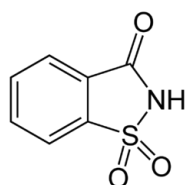
²⁷⁴ Soffritti M., Belpoggi F., Esposti D.D, Lambertini L., Tibaldi E., Rigano A. First Experimental Demonstration of the Multipotential Carcinogenic Effects of Aspartame Administered in the Feed to Sprague-Dawley Rats. *Environmental Health Perspectives*, Vol, 114 (3), March 2006. The Cesare Maltoni Cancer Research Center of the European Ramazzini Foundation of Oncology and Environmental Sciences, Италија. <https://doi.org/10.1289/ehp.8711>, достапно на 12.10. 2018.

Здравствен ризик

Кај експерименталните животни, адитивот E952 предизвикува застој во растот, оштетување на ГИТ, црниот дроб, бубрезите, надбубрежната и штитна жлезда, рак на мочниот меур, намалена плодност и појава на тератогено дејство. Прифатливиот дневен внес кај луѓето не смее да биде поголем од 7 mg/kg телесна маса. Цикламинската киселина и нејзините соли, цикламати предизвикуваат мигренозни болки. Со биотрансформација на цикламати во организмот се добива метаболитот циклохексиламин (C₆H₁₃N), кој се карактеризира со потенцијално генотоксично дејство. Цикламати имаат докажано мутагено и потенцијално канцерогено дејство. Овој адитив е забранет во САД, Велика Британија, Северна Кореја, Филипини и др.

17.7.4 Сахарин

Адитивот E954–сахарин и неговите соли, најчесто E954 (ii) – калциум сахарин, E954 (iii) – калиум сахарин и E954 (iv) – натриум сахарин е првиот синтетизиран вештачки засладувач кој се карактеризира со 300-500 пати посладок вкус од сахарозата и нема калорична вредност. Структурата на сахаринот (C₇H₅NO₃S; CAS 81-07-2) е претставена на сликата 131.



Слика 131. Хемиска структура на сахарин

Во почетокот се синтетизирал од толуенот, додека денес се добива со хемиската синтеза од *o*-хлортолуенот или фталната киселина. Во зависност од концентрацијата, храната со додаток на сахарин може да добие метален или горчлив вкус. Сахаринот и неговите соли се употребуваат во производството на многу ароматизирани безалкохолни и алкохолни пијалаци, млечни производи и десерти со намалена калорична вредност, производи на база на житарки, сладолед, бонбони, колачи, како и во лековите. Прифатливиот дневен внес за сахаринот и неговите соли се проценува на 2,5-5,0 mg/kg телесна маса. Може да се употребува во комбинација со другите засладувачи, како што се цикламати и аспартамот.

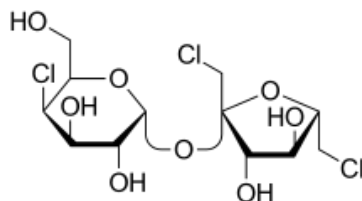
Здравствен ризик

Во почетокот на 80-тите години на минатиот век, сахаринот беше забранет за употреба поради појавата на цитотоксични и генотоксични ефекти, рак на мочниот меур и малигни промени на штитната жлезда, евидентирани кај експерименталните животни. Меѓутоа, и покрај сознанијата од проценката на ризикот и опасноста за животот и здравјето на луѓето, најмногу како резултат на силниот притисок на јавноста, овој засладувач во 90-тите години на минатиот век повторно е вклучен на позитивната листа, но овој пат со нова синтеза и со измени во обележувањето. Имено, на декларацијата на производите кои содржат сахарин мора да стои добро видлив натпис „содржи сахарин кој предизвикува рак

кај експерименталните животни“. Во денешно време, сахаринот се употребува во повеќе од 100 држави во светот.

17.7.5 Сукралоза

Адитивот E955–сукралоза ($C_{12}H_{19}Cl_3O_8$; CAS 56038-13-2) е вештачки засладувач, хлориран јаглеводород кој се добива со хлорирање на сахарозата. Тој е 500-600 пати посладок од сахарозата и нема калорична вредност. Структурата на сукралозата е претставена на сликата 132.



Слика 132. Хемиска структура на сукралоза

Сукралозата се употребува во производство на алкохолни и безалкохолни пијалаци, овошно вино, јаболков оцет, сенф, нискокалорични производи, како што се колачи, сладолед, млечни производи, џемови, мармалади, диететска храна за посебни медицински потреби, пекарски производи, бонбони, вафли, гуми за цвакање без шеќер и др. Прифатливиот дневен внес за сукралозата е 15 mg/kg телесна маса.

Здравствен ризик

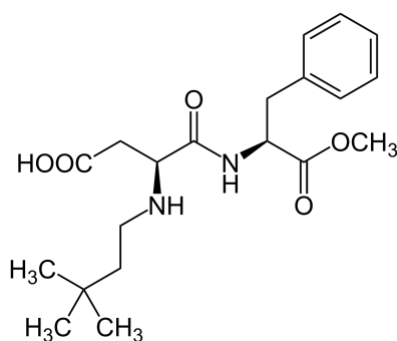
Адитивот E955 се смета за безбеден, меѓутоа не се препорачува негово често консумирање. Според некои научни истражувања²⁷⁵, може да предизвика:

- нарушување на нормалната цревна флора;
- зголемен ризик од појава на здебелување и дијабетес;
- намалување на бројот на еритроцити и појава на анемија при дози од 1500 mg/kg;
- зголемена неплодност кај мажи со намалена продукција на сперма и мозочни лезии при високи дози;
- зголемување на бубрезите и калцификација;
- зголемен ризик од појава на спонтан абортус и смртност (23%) кај експерименталните животни (зајци);
- биоакмулација во организмот;
- потенцијални интеракции со некои лекови;
- мигрени и алергиски реакции кај луѓе чувствителни на декстроза и малтодекстрин;
- оштетување на ДНК или генотоксично дејство; и
- формирање на токсични соединенија, како што се хлорпропанолите со загревање на прехранбените производи.

²⁷⁵ Schiffman.S., Rother K. Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: Overview of biological issues. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 16:399–451, 2013. DOI: 10,1080/10937404.2013.842523, достапно на 12.10.2018.

17.7.6 Неотам

Адитивот E961–неотам ($C_{20}H_{30}N_2O_5$; CAS 165450-17-9) е вештачки засладувач и засилувач на вкусот со 7000-13000 пати посладок вкус од сахарозата. Неотамот, слика 133, е хемиски стабилен, многу сличен на аспартамот и извор на фенилаланинот. Се употребува во производството на слатко-кисело конзервирано овошје и зеленчук, сенф, десерти, сладолед и бонбони со намалена калорична вредност, ароматизирани безалкохолни и алкохолни пијалаци, џемови, мармелади, производи од овошје, житарки, диететска храна за посебни медицински потреби, пекарски производи, додатоци на исхраната и други видови производи. Прифатливиот дневен внес за неотам е $<2 \text{ mg/kg}$ телесна маса.



Слика 133. Хемиска структура на неотам

Здравствен ризик

Неотамот предизвикува нарушување на метаболичките процеси кај изложената популација на експерименталните животни (глевци) и зголемување на концентрацијата на некои масни киселини, липидите и холестеролот.

17.7.7 Тауматин

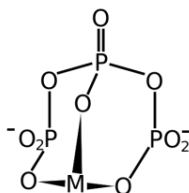
Адитивот E957–тауматин е вештачки засладувач и засилувач на вкусот со 2000-3000 пати посладок вкус од сахарозата. Тој е смеса на протеини (тауматин I и тауматин II) изолирани од меснатиот дел на семките од плодот на тропското растение *Thaumatococcus daniellii* Bennett најчесто застапено во западна Африка. Стабилен е на повисока температура и промена на pH на средината, растворлив е во вода и алкохолен раствор. Делува синергистички во смеса со другите засладувачи. Може да се добие од генетски модифицирани суровини. Нема дефинирана вредност за ADI. Се употребува во производството на пекарските производи, како и за засладување на вина, преработки од овошје, ароматизирани безалкохолни пијалаци, сладолед, бонбони, чоколади, витаминско-минерални додатоци на исхраната, гуми за цвакање без шеќер во земјите членки на ЕУ, Швајцарија, Канада, Израел, Мексико, Австралија, Нов Зеланд, Јужна Африка и Јапонија, а во САД се употребува како арома. Во ретки случаи може да предизвика алергиски реакции на респираторниот систем.

17.8 Секвестранти

Секвестрантите се адитиви кои ги врзуваат односно комплексираат јоните на некои метали присутни во прехранбените производи и на тој начин го инактивираат нивното дејство. Поради тоа, овие адитиви се употребуваат како

конзерванси. Заедно во смеса со антиоксидансите го зголемуваат нивното дејство особено во производите кои содржат масти и масла.

Адитивот E451–натриум трифосфат ($\text{Na}_3\text{P}_3\text{O}_{10}$; CAS 7758-29-4) е најчесто применетиот од оваа група адитиви и тоа во производството на пекарски производи, топени сирења, млечни пијалаци, сладолед, прашок за пудинзи и креми, растителни производи, алкохолни пијалаци, овошни вина, како и за површинска обработка на месо и риби. Структурата на натриум трифосфат е претставена на сликата 134.



Слика 134. Хемиски комплекс на метален катјон со натриум трифосфат

Здравствен ризик

Полифосфатите секвестранти се карактеризираат со релативно ниска акутна токсичност. Леталната доза, LD_{50} , орално, за глушец е $>1000 \text{ mg/kg}$. Не покажуваат мутагено, канцерогено или токсично репродуктивно дејство. Солите на полифосфатните анјони имаат слабо надразнувачко дејство врз кожата и слузокожата. Во високи концентрации во организмот, полифосфатите може да интерферираат со ресорпцијата на калциумот, магнезиумот и железото. Предизвикаат повраќање, дијареја, намалување на крвниот притисок, цијаноза и мускулни грчеви.

Адитивите во храната се неопходни супстанции и потреба на современиот начин на живеење. Оттаму, се поставуваат барањата за постојан мониторинг и евалуација на резултатите од токсиколошките, епидемиолошките и многуте други научни студии за да може да се процени ризикот и опасноста од изложеност на адитивите, особено во комбинација со безброј други токсични хемикалии на кои потрошувачите, луѓето секојдневно се изложени. На тој начин тие ќе имаат вистински информации, право на избор и можност да ги избегнат несаканите состојби, како што се: алергии, неподносливост или зголемена хемиска чувствителност. Според досегашните научни сознанија, директиви, регулативи и закони, употребата на дозволените адитиви е сигурна, а консумирањето на храната која содржи дозволени концентрации од адитивите не претставува ризик по животот и здравјето на луѓето и нивната благосостојба. Секако, до некоја следна несакана состојба во зависност од дозата и времето на изложеност. Начелото на умереност, разновидност и правилните навики во исхраната на луѓето, денес, се вистинската гаранција за одржувањето на нивното физичко и ментално здравје.

18. ВИТАМИНИ

Витамините или „амини на живот“²⁷⁶, претставуваат биоактивни нискомолекуларни супстанции, кофактори на комплексните ензимски системи кои се неопходни за ензимската катализа во организмот. Во состав на храната, витамините се застапени во многу мали количества. Луѓето и животните не ги синтетизираат овие супстанции. Само неколку од нив, како што се витамините В₂, В₃, В₅ и К се синтетизираат во организмот со учество на цревната микрофлора, додека витаминот Д₃ се синтетизира во клетките од кожата под влијание на UV светлината. Исто така, ако храната содржи доволно количество провитамин каротен тогаш организмот може да го синтетизира витаминот А. Витамините не обезбедуваат енергија или структурна поддршка на клетките, тие се есенцијални органски супстанции неопходни за нормалното функционирање, растот и развојот на организмот.

Познати се повеќе од 20 витамини²⁷⁷ кои се класифицирани во две групи и тоа: *липофилни*, витамин А, D, Е и К, и *хидрофилни*, витамин В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₃ (ниацин), В₅ (пантотенска киселина), В₆ (пиридоксин), В₇ (биотин, витамин Н), В₉ (фолна киселина), В₁₂ (кобаламин) и витамин С. Класификацијата на витамините се врши според биолошката и хемиската активност, а не според нивната структура. Липофилните витамини најчесто се комплекси на неколку витамини, сродни хемиски соединенија кои се карактеризираат со слична биолошка активност поврзана со одреден витамин. Витамините се групираат заедно со општо име или генерички дескриптор, кој се однесува на сличните соединенија со истата функција на витаминот. *На пример:* витаминот А е генерички дескриптор за групата на витамин А витамини во кои се вклучени ретинол, ретинал, ретинолна киселина и провитамини каротеноиди, како што се α - и β -каротенот. Каротеноидите потекнуваат од прехранбените производи од растително потекло. Останатите витамини, како што се ретинолот и неговите деривати потекнуваат од прехранбените производи од животинско потекло. Тие се неколку пати поефикасни соединенија во организмот отколку каротеноидите. Поради тоа, сознанието за потеклото на витамините во составот на витамините е значајна информација за потрошувачите кои ги користат различните витамински производи како додатоци на исхраната, бидејќи сите витамини не дејствуваат ефикасно и на ист начин во организмот. Витамините во организмот може да се трансформираат во активниот облик на витаминот, или да се преведуваат меѓусебно еден во друг со биохемиска трансформација²⁷⁸.

²⁷⁶ Називот витамин го вовел полскиот биохемичар Касимир Функ (Casimir Funk, 1884-1967) во 1911 година. Тој успеал да ја изолира супстанцијата (тиамин или витамин В₁) со која го спречил воспалението на нервите (невритис) кај пилињата со исхрана збогатена со оваа супстанција, подоцна наречена анти бери-бери фактор. Функ бил убеден дека овој „витамин“ е неопходен за животот и дека е хемиски амин. Според неговата хипотеза неколку болести, како што се рахитис, пелагра, целиакија и скорбут може да се излечат со употреба на витамините во исхраната.

²⁷⁷ Буквите А, В, С и други им се доделуваат на витамините според редоследот на нивното откривање. Единствениот исклучок е витаминот К, откритие на данскиот истражувач Хенрик Дам (Henrik Dam, 1895-1976), на кој му е доделен називот од почетната буква на зборот „Коагулација“.

²⁷⁸ Ретинал (витамин А алдехид) се добива со оксидација на ретинолот (витамин А₁) во присуство на ензимот ретинал редуктаза и ензимскиот кофактор или коензим никотинамид аденин динуклеотид (NAD/NADH). Со оксидација на ретиналот, се добива ретинолна киселина-витамин А киселина.

Витамините *ин vivo* имаат различни биохемиски функции. Витаминот А или некои од неговите витамери го регулираат растот и диференцијацијата на клетките и ткивата, а витаминот D го регулира метаболизмот на минералните супстанции. Витаминот С, витаминот Е и некои каротеноиди делуваат како антиоксиданси, а витамините од групата В (*ипр.* В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₇, В₉, В₁₂) делуваат како коензими или нивни прекурзори. Специфични функции имаат некои витамини, како што се витаминот А во подобрување на видот, витаминот С во реакциите на хидроксилација и витаминот К во реакциите на карбоксилација. Исто така, витамините може да влијаат на хемиската природа на храната поради нивното дејствување како редуцирачки соединенија, секундарни антиоксиданси, реактанти во реакциите на неензимското потемнување на производите или како прекурзори на аромите.

Според научните проценки, резервите на некои витамини неопходни за одржување на нормалните физиолошки функции во организмот се доволни за период од една до неколку недели. Поради тоа, потребен е континуиран внес на витамините во организмот, најчесто преку храната. Во случај на намален внес и/или незначителна апсорпција на витамините во организмот, патолошките состојби наречени хиповитаминози се манифестираат со заеднички симптоми, како што се замор, срцебиење, болки во мускулите и зглобовите и многу други карактеристични симптоми во зависност од видот на витаминот. Хроничниот недостаток на витамините во организмот предизвикува појава на авитаминоза со специфични симптоми за секој витамин. Хипервитаминозите предизвикани со предозирање од витамините се ретки, но оваа појава т.н. витаманија, постојано присутна последните години особено во развиените земји, станува алармантна поради сè поголемата популарност и неконтролираната употреба на различните витаминско-минерални производи како додатоци на исхраната. Витамините А и D многу лесно може да предизвикаат хипервитаминози во организмот.

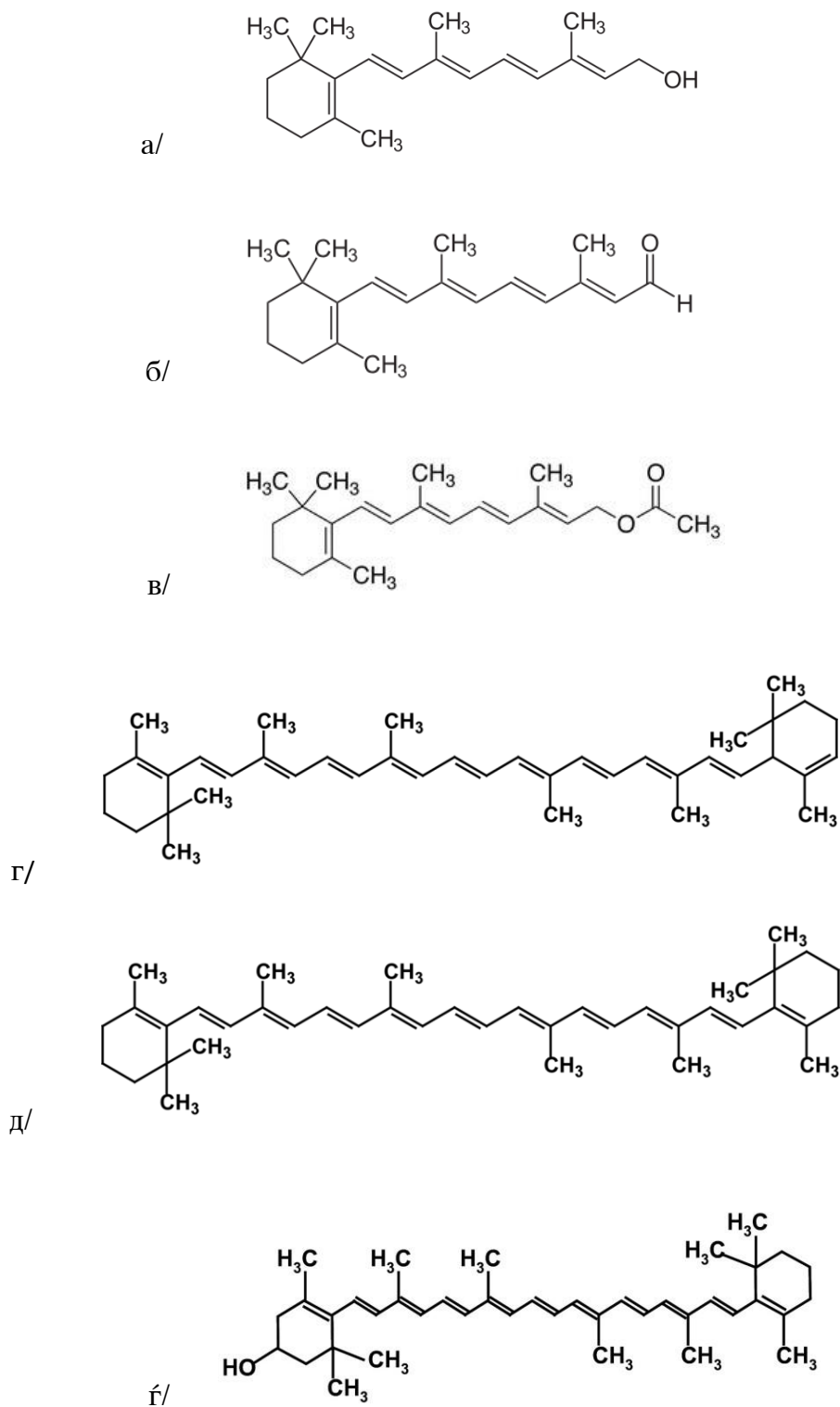
18.1 Липосолубилни витамини

18.1.1 Витамин А

Витаминот А е голема група на незаситени органски соединенија во која се вклучени ретинол (витамин А₁, витамин А алкохол), 3,4-дехидроретинол (витамин А₂), ретинолна киселина (витамин А киселина), ретинал (витамин А алдехид), витамин А естер (ретинил естер), нео витамин А (стереоизомер на витамин А₁ со приближно 70-80% од биолошката активност на витаминот А₁) и соединенијата со провитаминска активност (провитамин А каротеноидите), како што се α -, β - и γ -каротените. Витаминот А е неопходен за растот и развојот на организмот, и нормалното функционирање на имунолошкиот систем и видот. Некои претставници на ретиноидите²⁷⁹ и каротеноидите се прикажани на сликата 135. Ретинил ацетатот и ретинил палмитатот се најчестите синтетички форми кои се додаваат во процесот на збогатување т.н. фортификација на храната со витамини, протеини, аминокиселини и есенцијални елементи во трагови.

²⁷⁹ Поимот ретиноиди се однесува на група на соединенија во која се вклучени ретинолот и неговите хемиски деривати кои имаат четири изопреноидни единици. Секоја единица се состои од пет јаглеродни атоми кои се подредени во одреден редослед или модел. Во физиолошките процеси на растенијата и животните изопреноидите се карактеризираат со различни функции (*ипр.* пигменти, мириси, витамини, прекурзори на полови хормони).

Каротеноидите се полинезаситени органски соединенија и пигменти кои се синтетизираат во растенијата, алгите, некои бактерии и габите. Од приближно 1100 познати каротеноиди, повеќе од 50 покажуваат активност на провитамиот А. Тие во организмот (*ин vivo*) се преведуваат во витамин А.



Слика 135. Хемиска структура на некои ретиноиди и каротеноиди: а/ ретинол; б/ ретинал; в/ ретинил ацетат; г/ α -каротен; д/ β -каротен; ѓ/ β -криптоксантин

Каротеноидите се делат на две големи структурни групи, и тоа: каротени и ксантофили. Во молекулата на β -каротенот има два β -јононски прстена кои се значајни за неговата провитаминска активност. β -каротенот покажува највисока активност на провитаминот А. Во организмот, β -каротенот во присуство на ензимот β -каротен диоксигеназа (ЕС 1.13.11.63), кислородот и жолчните соли хидролизира на две молекули ретинол. Исто така, α -каротенот и γ -каротенот се прекурзори на витаминот А. Ксантофилите немаат провитаминска активност со исклучок на β -криптоксантинот. Со хидролиза на α -каротенот и β -криптоксантинот во организмот се добива по една молекула ретинол. Концентрацијата на витаминот А е најголема во црниот дроб, во кој ретинолот и ретинол естрите се најзастапени примарни форми.

Здравствен ризик

Во организмот витаминот А се внесува во форма на неговите витамери, ретинол (витамин А₁), ретинил естри, 3,4-дехидроретинол (витамин А₂) и други ретиноиди присутни во производите од животинско потекло, како што се риби и рибино масло, црн дроб, јајца, млеко, путер и сирење. Исто така, витаминот А во форма на α -, β - и γ -каротени со провитаминска активност се внесува во организмот со консумирање на моркови, кајсија, домати, слатки компири, папаја, манго и многу други производи од растително потекло.

Во црниот дроб, каротените може да се преведат во различни витамери на витаминот А (*џр.* А₁ и А₂) но само во случај на недостаток во организмот. Поради тоа, предозирањето со каротените од свежиот зеленчук, соковите и други растителни производи во основа не предизвикува токсични ефекти во споредба со ретинолот и неговите деривати од животинско потекло. Во зависност од полот, возраста и состојбата на организмот може да се проценат потребите за витамин А, и тоа за доенчиња и мали деца од 400 до 600 $\mu\text{g}/\text{ден}$, за возрасни лица (мажи/жени) од 600 до 800 $\mu\text{g}/\text{ден}$ и од 1000 до 1200 $\mu\text{g}/\text{ден}$ ²⁸⁰ за жени во текот на бременост и лактација.

Недостатокот на витамин А во организмот, најчесто предизвикува оштетување на видот, т.н. ноќно слепило²⁸¹, бледа и сува кожа и нарушување на функцијата на имуниот систем. Некои биолошки активни супстанции, како што се цитрусните биофлавоноиди од агрумите (*џр.* портокали, мандарини, лимони), ензимот липоксидаза од свежата соја и витаминот Е може да го инхибираат ефектот на витаминот А. Долготрајната изложеност на високи концентрации на витаминот А, кај поединците може да се манифестира со гастроинтестинални нарушувања, губење на апетит, замор, раздразливост, заматен вид, главоболки, опаѓање на косата, дерматитис, мускулни и стомачни болки и др. Симптомите исчезнуваат откако ќе престане изложеност на организмот со витамин А.

Витамерите на витаминот А имаат сличен механизам на дејство како и стероидните хормони. Континуираната изложеност на дози поголеми од 20 $\text{mg}/\text{ден}$ витамин А предизвикува сериозно труење кое се манифестира со главоболки, повраќање, констипација (запек), пигментација на кожата, опаѓање

²⁸⁰ Единицата за активност се изразува во ретинол еквивалент (RE) или интернационални единици (IU); 1 RE=1 μg на ретинол=6 μg на β -каротен; или 1 IU=0,3 μg на ретинол=0,34 μg на ретинил ацетат=0,6 μg на β -каротен.

²⁸¹ Во анализите на историјата е евидентиран експериментот на Хипократ, околу 500 години пр.н.е. во обид за лекување на појавата на ноќно слепило, перорално, со смеса од црн дроб и мед.

на косата и др. Прекумерната изложеност на витаминот А во присуство на никотинската киселина (витамин В₃ или ниацин) може да предизвика тератоген ефект во организмот. Ризикот од појавата на деформации на лицето, срцето, тимусот (градната жлезда) и нервниот систем за време на ембриогенезата е многу висок ако бремените жени се изложени на повеќе од 10 mg/ден витамин А.

Исто така, витаминот А ја инхибира патолошката делба на клетките и на тој начин ја спречува појавата на рак на кожата, белите дробови, мочниот меур, хранопроводникот и желудникот кај експерименталните животни. Сличен ефект имаат и каротеноидите. Најзастапениот каротен во растителниот свет е β-каротенот, присутен во смеса со α-каротенот најчесто во морковот и во храната од растително потекло богата со хлорофил. Го инхибира ракот на дебелото црево и панкреасот кај стаорците и ракот на кожата кај глувците предизвикан од UV светлината. Покрај тоа, β-каротенот е силен антиоксиданс.

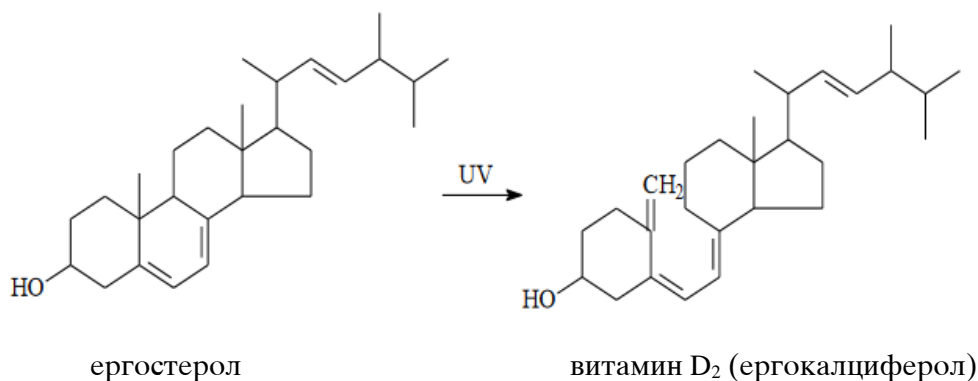
Храната богата со каротени и високите концентрации на β-каротенот во крвта го намалуваат ризикот од појава на рак на белите дробови. Меѓутоа, при изложеност на високи концентрации од β-каротен (>20 mg/ден) кај страсните пушачи го зголемува ризикот од појава на рак на белите дробови и дебелото црево. Причините зошто β-каротенот делува така не се познати во целост. Се претпоставува дека β-каротенот ги стимулира ензимите во метаболичката фаза I, особено цитохром P450 (CYP) ензимите кои ги активираат потенцијалните канцерогени супстанции во чадот од цигарите и другите секундарни канцерогени супстанции. Генот CYP1A1 (цитохром P450, фамилија 1, субфамилија A, полипептид 1) и генот CYP1A2 на сличен начин ја катализираат активацијата на ароматичните амини, полихлорираните бифенили, диоксини и полициклични ароматични јаглеводороди. CYP2A генот ја катализира активацијата на бутадиенот, хексаметил фосфорамидот и нитрозамините, додека активацијата на олефините и халогенираните јаглеводороди е катализирана од генот CYP2B1. Генот CYP3A ја катализира активацијата на афлатоксините, 1-нитропиренот и полицикличните ароматични јаглеводороди во силни генотоксични супстанции. Исто така, реактивните видови на кислородот кои потекнуваат од чадот на тутунот може да ја катализираат оксидацијата на β-каротенот во токсични метаболити. Случајот со пушачите и каротенот покажува колку сложени и неочекувани можат да бидат несаканите ефекти при истовремено (синергистичко) дејство на неколку (не)познати супстанции врз организмот.

18.1.2 Витамин D

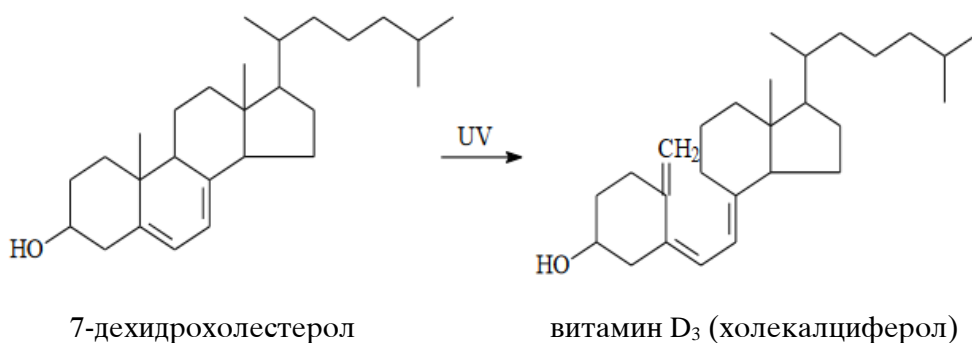
Витаминот D е група на неколку липосолубилни соединенија кои се карактеризираат со секостероидна²⁸² структура и антирахитичен ефект во организмот. Најзначајните соединенија (витамери) од оваа група се витаминот D₂ или ергокалциферолот застапен во прехранбените производи од растително потекло и витаминот D₃ или холекалциферолот застапен во прехранбените производи од животинско потекло. Витаминот D заедно со некои други витамини, минерали и хормони е одговорен за апсорпцијата на калциумот, магнезиумот и фосфатите од дигестивниот тракт и нивната акумулација во органскиот дел од коските. Во храната, со исклучок на рибите и рибиното масло,

²⁸² Секостероид е вид на стероид добиен со раскинување на врската помеѓу атомите на јаглеродот од матичниот стероиден прстен. Секостероидите се подгрупа на стероидите или се добиени од стероидите.

концентрацијата на витаминот D₃ е незначителна. Во растенијата и габите, витаминот D₂ се создава од ергостеролот²⁸³ под влијание на UV светлината, слика 136, а витаминот D₃ се создава во клетките на кожата од 7-дехидрохолестеролот (провитамин D₃, аналог на холестерол), исто така под влијание на UV светлината, слика 137.



Слика 136. Трансформација на ергостерол во витамин D₂ (ергокалциферол) под влијание на UV светлина



Слика 137. Трансформација на 7-дехидрохолестерол во витамин D₃ (холекалциферол) под влијание на UV светлина

Здравствен ризик

Главната улога на витаминот D во организмот е одржување на нивото на калциумот и фосфатите, функцијата на паратиroidниот хормон и имунолошкиот систем. Недостатокот на витаминот D може да предизвика рахитис кај децата, остеопороза и фрактури на коските кај постарите лица. Во зависност од полот, возраста и професионалната активност, препорачаните дневни потреби за витаминот D во организмот се проценуваат од 0,005 до 0,02 mg/ден.

Акутното труење со витаминот D е многу ретка појава, најчесто поради случајна изложеност или намерна, неконтролирана употреба на различните витаминско-минерални производи како додатоци на исхраната. Во единечни дози од 15 mg кај малите деца и 50 mg кај возрасните се манифестира со гадење, повраќање, губење на апетитот, болки во зглобовите, наизменична констипација

²⁸³ Супстанција присутна во растителното масло, биолошки прекурзор на витаминот D₂.

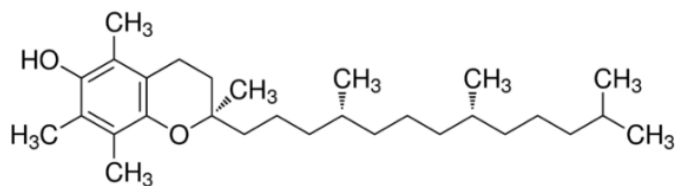
и дијареја. Со единечни дози кои се повисоки од 25 mg кај малите деца и 100 mg кај возрасните може да предизвика оштетување на бубрезите и нервното ткиво во организмот.

Долготрајната изложеност на дневни дози од 1 до 2 mg/ден може да предизвика труење поради биоакумулирање на кристалите од калциум карбонатот и калциум фосфатот во различните органи. Симптомите на труење се манифестираат со забавен раст на организмот, деминерализација на коските, иреверзибилна акумулација на калциумот во меките ткива и крвта, поради што може да настане оштетување на срцето, белите дробови и бубрезите, акутен панкреатитис, хипертензија и др. Витаминот D во високи дози има тератогено дејство кое се манифестира со застој во физичкиот и менталниот развој на децата. Леталната доза, LD₅₀, за витаминот D, орално, за куче е 13 mg/kg и 17 mg/kg за стаорец.

18.1.3 Витамин E

Витаминот E е заеднички назив за осум природни липосолубилни витамери или токоли, како што се α -, β -, γ - и δ -токоферолот и α -, β -, γ - и δ -токотриенолот кои се разликуваат меѓу себе според бројот и положбата на метил групите во структурата. Секој витамин има специфична биолошка активност во организмот. Витаминот E за првпат е идентификуван во 1936 година, како диететски фактор на плодност за експерименталните животни, стаорци. Називот токоферол (*tokos*=дете, раѓање и *pherein*=да носи, или да има) во основа е значаен фактор кој ја овозможува или ја одржува бременоста.

Активната супстанција α -токоферол (CAS 59-02-9) чија структура е претставена на сликата 138, се смета за најраспространетата и единствената форма којашто покажува специфична активност на витаминот E, додека сите други токофероли и токотриеноли обезбедуваат општа антиоксидантна функција во организмот. За разлика од другите витамини, синтетичката форма на α -токоферолот, подготвена од изофитолот не е идентична со неговата природна форма. Ова е причината зошто синтетичкиот витамин е помалку активен во однос на природниот витамин E.



Слика 138. Хемиска структура на α -токоферол

Здравствен ризик

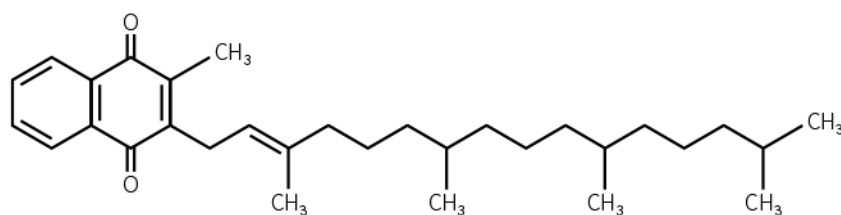
Токोलите се најчесто застапени во маслото од пченката, пченицата и сојата, во маргаринот, оревите, семињата и зеленчукот. Витаминот E е силен антиоксиданс кој ја спречува оксидацијата на мастите, се однесува како ензимски кофактор, го заштитува интегритетот на клеточната мембрана и го спречува згрутчувањето на крвта без притоа да предизвика несакани ефекти кои се карактеристични за аспирилот. Влијае повољно врз функцијата на тироидната

жлезда кај здравите лица. Недостаток на витамин Е предизвикува невролошки и невромускулни проблеми и појава на анемија, како резултат на оксидативното оштетување на црвените крвни клетки. Препорачаната дневна доза за токолите за возрасни лица е 15 mg/ден. Според EFSA, највисокиот прифатлив дневен внес на витамин Е кој не претставува ризик за појава на несакани ефекти во организмот е 300 mg/ден.

Витаминот Е е слабо токсичен. Изложеност на повисоки дози од 400 mg/ден може да предизвика појава на несакани ефекти, како што се воспалителни процеси на мукозната мембрана на устата и усните со или без орални улцерации, главоболка, алергиска реакција, креатиноурија, заматен вид, дијареја и др. Витаминот Е е агонист на витаминот А. Испитувањата со експерименталните животни покажале дека витаминот Е во дози кои се неколкупати повисоки од препорачаните може да ја наруши апсорпцијата на витамините А, D и К. Витаминот Е најчесто се употребува како додаток на исхраната или адитив во храната, како што се адитивите E306 (токоферол), E307 (α -токоферол, синтетички), E308 (γ -токоферол, синтетички) и E309 (δ -токоферол, синтетички). Поради антиоксидантното дејство се претпоставува дека може да го забави процесот на стареење, да го намали ризикот за појавата на срцеви заболувања и мозочен излив и да го заштити организмот од загадувањето во животната средина.

18.1.4 Витамин К

Во составот на витаминот К се наоѓаат структурно слични, липосолубилни витамини К₁, К₂ и К₃, деривати на 2-метил-1,4-нафтокинонот кои меѓусебно се разликуваат според структурата на нивните странични синџири. Витаминот К₁ (филокинон, фитоменадион), чија хемиска структура е претставена на сликата 139, е неопходен за синтезата и активацијата на голем број протеински фактори кои влијаат на коагулацијата на крвта, како што се протромбинот (фактор II) и проконвертинот.



Слика 139. Хемиска структура на витамин К₁ (фитоменадион)

Витаминот К₁ е застапен во свежиот зеленчук (*вр.* спанаќ, зелка, карфиол, брокула, аспарагус, домати, некои растителни масла). Витаминот К₂ се наоѓа во ферментираната храна (*вр.* соја, сирење) и производите од животинско потекло, како што се телешкото месо, свинскиот џигер, млекото и јајцата. Исто така, го произведуваат и цревните бактерии. Познати се неколку подгрупи на витаминот К₂ наречени менакинони (МК) кои се именуваат според должината на нивниот страничен синџир од МК-4 до МК-13. Синтетичкиот водорастворлив витамин К₃ (менадион) во црниот дроб се преведува во витамин К₂.

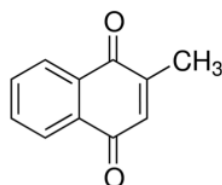
Препорачаните дневни потреби за витаминот К за возрасните лица се 70-140 μ g/ден. Во однос на останатите витамини А, D и Е, витаминот К брзо се

метаболизира во црниот дроб и елиминира преку урината и жолчката со изметот. Недостаток на витаминот К кај здравите лица е многу редок случај.

Здравствен ризик

Витаминот К₁ е релативно нетоксичен во високи дози кои повеќе пати ја надминуваат препорачаната дневна доза. Меѓутоа, продолжена изложеност кај малите деца со високи дози на витамин К₁ може да предизвика нарушување на нервниот систем и хемолитичка анемија, поради оштетување на еритроцитите.

Витаминот К₃, слика 140, е прекурзор на витаминот К₁. Во зависност од дозата, витаминот К₃ се карактеризира со ограничена токсичност во организмот поради неговата реакција со присутните сулфхидрилни групи. Може да предизвика хемолитичка анемија поради недостаток на ензимот G6PD, хипербилирубинемија кај доенчињата и други несакани ефекти. Додатоците на исхраната со менадион се забранети во комерцијалната продажба, поради неговата потенцијална токсичност за луѓето.



Слика 140. Хемиска структура на витамин К₃ (менадион)

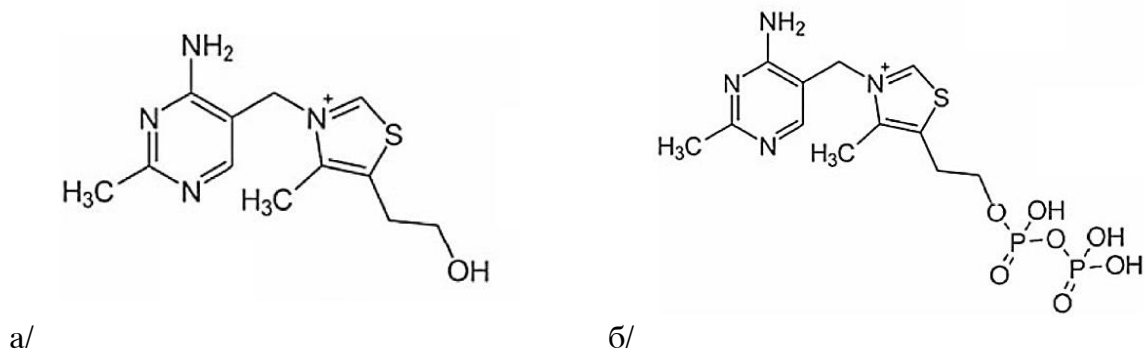
Токсичноста на витамините растворливи во мастите не може да се објасни во целост, поради нивните интеракции во организмот. Високите концентрации на еден од липосолубилните витамини може да ја намали токсичноста на другиот витамин или да ги намали неговите несакани ефекти. Во високи концентрации во организмот, витаминот Е може да биде заштита од присуството на високите концентрации на витамините А и D. Витаминот К е значаен фактор во заштитата од високите концентрации на витаминот А. Исто така, недостатокот на еден или повеќе од овие витамини може да го потенцираат токсичниот ефект на другите витамини. Токсичните ефекти на витамините А и D може да се потенцираат во присуство на витаминот Е и/или недостаток на витаминот К. Витамините А и Е меѓусебно се антагонисти. Поради тоа треба да се почитуваат дневните препорачани дози за липосолубилните витамини кои се внесуваат во организмот преку храната и/или како додатоци на исхраната, освен за медицински оправдани цели со специфична витаминска терапија.

18.2 Хидросолубилни витамини

18.2.1 Витамин В₁

Витаминот В₁ (тиамин, анеурин), слика 141а, е првиот откриен витамин од групата на В витамини. Во форма на тиамин пирофосфат, слика 141б, витаминот В₁ е коензим на неколку значајни ензими, како што се пируват дехидрогеназата и фосфокетолазата, кои имаат значајна улога во метаболизмот на глукозата, аминокиселините и липидите. Витаминот В₁ е најчесто застапен во житарките, гравот, грашокот, кикириките, рибите и месото. Во форма на соли (*џр.* тиамин

хидрохлорид и тиамин мононитрат) витаминот В₁ се употребува за збогатување на храната и како додаток на исхраната. Витаминот В₁ се разградува во присуство на сулфитите (SO₃²⁻) кои се додаваат во храната како конзерванси. Реакцијата на разградување се забрзува во киселата средина. Препорачаниот дневен внес за витаминот В₁ е 1-2 mg/ден.



Слика 141. Хемиска структура на а/ витамин В₁ (тиамин);
б/ активен коензим на тиаминпирофосфат

Здравствен ризик

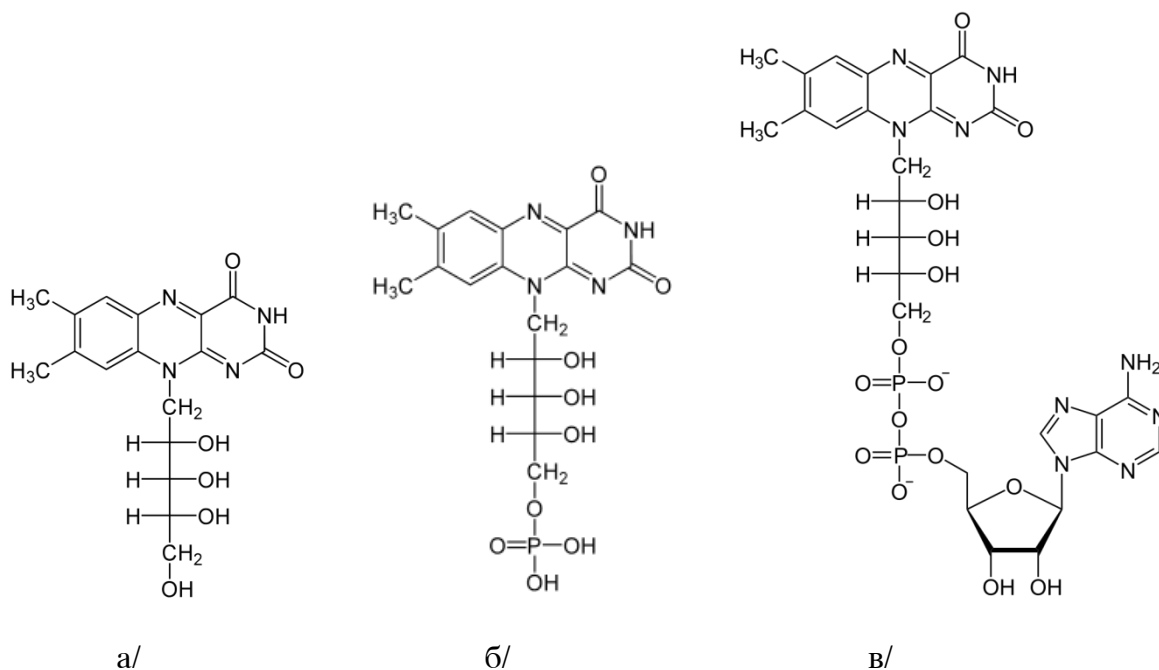
Хроничното гладување и/или алкохолизмот се најчестите причини за недостаток на витаминот В₁ во организмот. Поради тоа може да се појави бери-бери, болест која се манифестира со несакани ефекти врз кардиоваскуларниот и нервниот систем, како што се тахикардија, респираторно нарушување, мускулна слабост на организмот, полиневритис, болки и конвулзии. Во ретки случаи кај некои лица, витаминот В₁ перорално во дози од 5 до 10 mg/ден може да предизвика појава на суперчувствителна реакција. Не се познати токсични или други несакани ефекти поради долготрајната изложеност на витаминот В₁.

18.2.2 Витамин В₂

Витаминот В₂ (рибофлавин; CAS 83-88-5), слика 142а, е претставник од групата на витамини В. Тој е прекурзор на некои есенцијални коензими, како што се флавин мононуклеотид (FMN), слика 142б, и флавин-аденин динуклеотид (FAD), слика 142в. Во овие форми на коензим, рибофлавино функционира како катализатор на реакциите на хидроксилација, оксидативна карбоксилација, диоксигенација и на редокс реакциите. Исто така, рибофлавин коензимот учествува во метаболизмот на масните киселини, аминокиселините, глюкозата, ниацино (В₃), пиридоксина (В₆), фолната киселина (В₉), витамините D и K, и во функционирањето на надбубрежните жлезди. Тој е неопходен за формирањето на еритроцитите и антителата и искористувањето на кислородот. Има изразени антиоксидативни својства.

Се среќава во производите од животинско и растително потекло, како што се црниот дроб, млекото, јајцата, рибите, квасецот, бадемите и лиснатиот зеленчук. Во прехранбените производи, рибофлавино може да биде во слободна или врзана форма со протеините како комплекс на FMN или FAD. Со хидролиза на комплексот во ГИТ, слободниот рибофлавин се апсорбира во организмот. Исто така, рибофлавино може да го синтетизираат и некои бактерии од ГИТ.

Витаминот В₂ се употребува како додаток на исхраната или како адитив, Е101(i), рибофлавин и Е101(ii), рибофлавин 5'-фосфат, натриумова сол, природна жолта или жолто-портокалова боја за прехранбени производи.



Слика 142. Хемиска структура на а/ витамин В₂ (рибофлавин); б/ флавин мононуклеотид; в/ флавин-аденин динуклеотид

Здравствен ризик

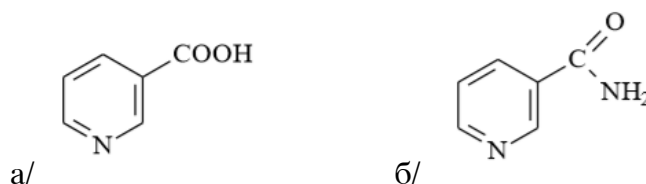
Недостатокот на витаминот В₂ е исклучително ретка состојба која се појавува во организмот најчесто при некои болести, ендокрини нарушувања или хроничен алкохолизам. Се манифестира со вртоглавица, нарушување на сонот, дерматитис, оштетување на кожата, опаѓање на косата, воспаление на очите, устата и јазикот, репродуктивни нарушувања, застој во растот и други симптоми поради нарушениот метаболизам на витамините од групата В. Препорачаниот дневен внес за возрасни лица за витаминот В₂ е 1,6-2,6 mg/ден. Леталната доза, LD₅₀ за рибофлавинот, интраперитонеално, за глвци е 340 mg/kg и 560 mg/kg за стаорци. Витаминот В₂ внесен перорално во организмот во високи дози е релативно нетоксичен. Ниската токсичност може да се објасни со ограничениот капацитет на механизмот за апсорпција во организмот. Во научната и стручната литература нема достапни податоци од испитувањата на животински модели или кај луѓето со кои рибофлавинот би можел да се поврзе со појавата на генотоксични, канцерогени, тератогени или репродуктивни токсични ефекти.

18.2.3 Витамин В₃

Витаминот В₃, познат како ниацин или витамин РР²⁸⁴ постои во две форми и тоа: никотинска киселина (слика 143а) и никотинамид или амид на никотинска киселина (слика 143б). И двете форми имаат изразена биолошка активност и ги

²⁸⁴ Витамин РР (превенција на пелагра).

задоволуваат потребите на организмот. Ниацинот е прекурзор на два кофактори, никотинамид аденин динуклеотид (NAD⁺) и никотинамид аденин динуклеотид-фосфат (NADP⁺) кои се есенцијални за функционирањето на голем број ензими вклучени во редокс реакциите во организмот.



Слика 143. Хемиска структура на витамин В₃ (ниацин):
а/ никотинска киселина; б/ никотинамид

Ниацинот е производ на метаболизмот на триптофанот (Trp), есенцијална аминокиселина неопходна во биосинтезата на протеините. Trp не се синтетизира во организмот и се внесува исклучиво преку храната. Ниацинот се наоѓа во прехранбените производи од растително и животинско потекло. Никотинамидот најчесто се употребува во составот на различните витаминско-минерални производи и како додаток на исхраната. Препорачаниот дневен внес за ниацинот е 13-19 mg/ден, додека токсичната доза е 50-100 пати поголема од препорачаната дневна доза.

Здравствен ризик

Недостаток на триптофан и ниацин во организмот предизвикува појава на болест пелагра, која се карактеризира со болки во 'рбетниот столб, пурпурно-црвена боја на јазикот, гастроинтестинални нарушувања и дерматитис. Во потешки случаи се појавуваат нервни и ментални нарушувања.

Труењето со витаминот В₃ се манифестира со црвенило на лицето (вазодилатација), гастроинтестинални нарушувања, дијареја, оштетување на црниот дроб и други несакани ефекти. Најмалата дневна доза на ниацинот која може да предизвика хепатитис изнесува 1 g/ден. Во практиката е евидентиран случај на хепатотоксично дејство со перорален внес на 300 mg ниацин²⁸⁵. Високи дози на витаминот В₃ од 1,5 до 4,0 g/ден се користат за намалување на нивото на холестеролот во крвта, како и на триглицеридите во плазмата.

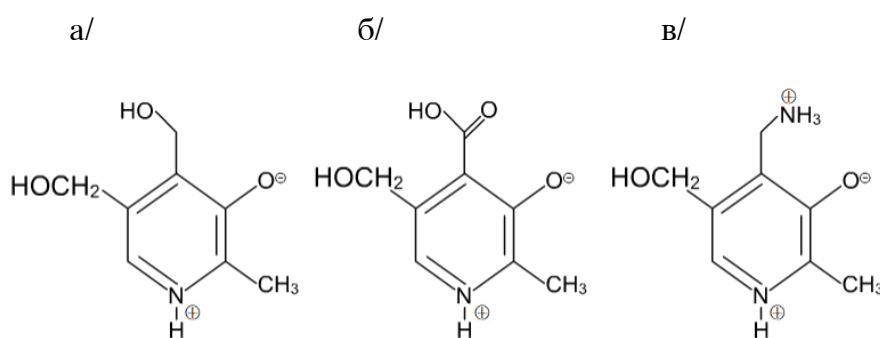
18.2.4 Витамин В₆

Витаминот В₆ се среќава во неколку биолошки активни форми, како што се пиридоксин (алкохол), пиридоксал (алдехид) и пиридоксамин (амин), слика 144а/б/в. Нивните фосфорилирани форми, како што се пиридоксин 5'-фосфат,

²⁸⁵ Енергетските пијалаци содржат смеса на неколку В витамини (В₃, В₆, В₉ и В₁₂), смеса на енергетски супстанции (глукуронолактон, јаболкова киселина, кофеин, цитиколин, фенилаланин, таурин, тирозин) и хидролитички ензими. Секојдневната изложеност на организмот со ниацин (В₃) преку енергетскиот пијалак го зголемува ризикот за појавата на хепатотоксичното дејство, кое е посилно изразено во услови на продолжена изложеноста на организмот со алкохол. Во достапната стручна и научна литература нема информации за токсиколошкиот профил на супстанциите присутни во енергетските пијалаци, или за нивните интеракции во производот или во организмот. Поради тоа треба да се избегнува продолжената изложеност на енергетските пијалаци, додека конзумирањето кај децата треба да биде строго контролирано.

пиридоксал 5'-фосфат и пиридоксамин 5'-фосфат се коензими кои учествуваат во многу биохемиски процеси. Активната форма на витаминот B₆ е пиридоксал 5'-фосфатот. Во организмот, витаминот B₆ има суштинска улога во нормалниот метаболизам на јаглехидратите, протеините (*ūp.* аминокиселините кои содржат сулфур) и липидите, и во функционирањето на невротрансмитерите, хормоните и ензимите²⁸⁶.

Во производите од растително потекло (*ūp.* овошје, зеленчук, житарки) витаминот B₆ се среќава во форма на гликозид, најчесто пиридоксин-5'-β-D-гликозид, кој се хидролизира во организмот под дејство на β-гликозидазите во тенкото црево или во другите органи. Во производите од животинско потекло (*ūp.* мускули, црн дроб, други органи), витаминот B₆ се среќава во форма на пиридоксал 5'-фосфат (PLP) и пиридоксамин 5'-фосфат (PMP). Во додатоките на исхраната е застапен во форма на пиридоксин хидрохлорид поради неговата добра стабилност. Во зависност од полот, возраста и физиолошката состојба на организмот (*ūp.* физичка активност, бременост, лактација) препорачаниот дневен внес за витаминот B₆ е 0,1-2,0 mg/ден. Токсичната доза е 1000 пати повисока од препорачаниот дневен внес.



Слика 144. Хемиска структура на активни форми на витамин B₆:
а/ пиридоксин; б/ пиридоксал; в/ пиридоксамин

Здравствен ризик

Недостаток на пиридоксал 5'-фосфат во организмот може да предизвика застој на растот, промени во скелетот, анемија и опаѓање на косата. Промените во невротрансмитерите, како што се GABA, допамин, норадреналин, серотонин, таурин, тирамин, триптамин и хистамин, имаат силно влијание врз функцијата на мозокот и може да предизвикаат појава на периодични напади и конвулзии.

Продолжената изложеност на витаминот B₆ во дози од 2 до 5 g/ден може да предизвика болки во стапалата, потешкотии во одењето и силна сензорна невропатија која се карактеризира со дегенерација и некроза на периферните и централните сензорни неврони. Долготрајната изложеност на високи дози може да предизвика потешкотии при работа со малите предмети поради губење на чувството за допир со рацете. Механизмот на (невро)токсичното дејство на витаминот B₆ не е познат во целост.

²⁸⁶ Пиридоксал 5'-фосфатот е коензим кој е неопходен за функцијата на повеќе од 60 ензими вклучени во процесите на трансминација, деaminaција, декарбоксилација и десулфурација.

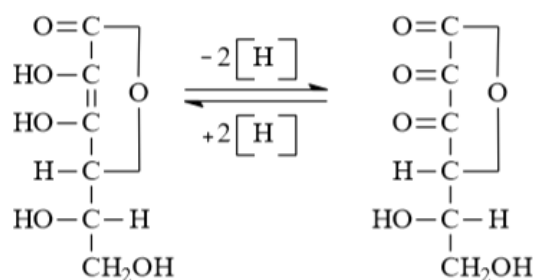
Испитувањето на термичката стабилност на витаминот В₆ во млечните производи е воведено како стандардна процедура по немилите настани со млекото за новороденчињата, евидентирани во периодот од 1951 до 1953 година во неколку држави во САД. Имено, во тој период кај новороденчињата, хранети со комерцијалното достапно млеко²⁸⁷, регистрирани се повеќе од 50 случаи на неконтролирани периодично-конвулзивни напади слични на епилепсија, гастроинтестинални нарушувања и преголема чувствителност на дразби. Притоа, со токсиколошките испитувања не е утврдено присуство на токсични хемикалии во млекото.

Причината за појавата на овие несакани ефекти, утврдени подоцна, е ригорозната постапка на стерилизација применета во процесот на добивање на згуснато млеко и млекото во прав за новороденчињата со која целосно се уништува присутниот пиридоксал, главната активна форма на витаминот В₆ во млекото. Проблемот е надминат со збогатување на производот со пиридоксин хидрохлорид кој е многу постабилно соединение од пиридоксалот²⁸⁸. Ова случување јасно ја наметна потребата за целосна и темелна проценка на нутритивниот квалитет на храната, особено кога се воведуваат нови производи и/или методи за обработка на храната.

18.2.5 Витамин С

Витаминот С или аскорбинската киселина е хидросолубилно соединение и силен физиолошки антиоксиданс. Во организмот е неопходен за биосинтезата на колагенот и L-карнитинот, некои невротрансмитери и ензими, и за нормално функционирање на имунолошкиот систем. Исто така, витаминот С ја зголемува апсорпцијата на железото од гастроинтестиналниот тракт со редукција на фери(III) во феро(II) јонската форма.

Аскорбинската киселина, слика 145, лесно се оксидира во L-дехидро-аскорбинска киселина во средината, особено во присуство на металните јони, како што се Cu²⁺ и Fe³⁺ јоните. Процесот го забрзуваат температурата и светлината. Останатите фактори, како што се рН на средината, концентрацијата на кислородот и активноста на водата имаат силно влијание врз брзината на реакцијата. L-дехидро-аскорбинската киселина со редукција повторно се преведува во аскорбинска киселина.



L-аскорбинска киселина

L-дехидро-аскорбинска киселина

Слика 145. Хемиска структура на витамин С (аскорбинска киселина)

²⁸⁷ Coursin, D. B. (1954). *Convulsive seizures in infants with pyridoxine-deficient diet*. Journal of the American Medical Association, 154(5), 406. doi:10.1001/jama.1954.02940390030009

²⁸⁸ Hassinen, J. B., Durbin, G. T., Bernhart, F. W. (1954). *The Vitamin B6 Content of Milk Products*. The Journal of Nutrition, 53(2), 249–257. doi:10.1093/jn/53.2.249

Аскорбинската киселина се среќава најмногу во свежото овошје и зеленчукот, и во помало количество е застапена во производите од животинско потекло. Во храната може да се додаде како недисоцирана киселина или како неутрализирана натриумова сол, како што е натриум аскорбат. Во организмот аскорбинската киселина во присуство на α -токоферолот има синергистичко дејство. Препорачаниот дневен внес на витаминот С, орално, за возрасен човек е 60 mg/ден.

Здравствен ризик

Недостаток на витаминот С кај луѓето предизвикува појава на скорбут со карактеристични симптоми, како што се замор, слабост на организмот, анемија, болки во зглобовите и мускулите, кршливост на капиларите, крвање од непцата и хеморагии со долготрајно зараснување на раните поради нарушената синтеза на колагенот.

Витаминот С во дози од 500 mg/ден не претставува ризик по здравјето на луѓето. Меѓутоа во дози од 2 до 3 g/ден може да предизвика гастроинтестинални нарушувања, повраќање, дијареја, главоболка, несоница, црвенило на кожата и други симптоми, особено ако се внесува перорално на празен желудник. Исто така, овие дози на витамин С се токсични за луѓето кои имаат вродена или стекната предиспозиција за формирање на калциум оксалатни камења во бубрезите или мочниот меур. Имено, дел од внесената аскорбинска киселина преку храната во организмот се преведува во дехидроаскорбинска киселина која понатаму се метаболизира во оксална киселина. Дневна доза од 3 g витамин С го зголемува количеството на оксалатите кои минуваат низ бубрезите и мочниот меур.

Високите дози на витаминот С може да ја намалат продукцијата на прогестеронот од жолтото тело²⁸⁹ во првите неколку недели од бременоста, со што може да се предизвика појава на спонтан абортус. Витаминот С ја спречува апсорпцијата на бакарот во организмот или се врзува со него и го елиминира од организмот. Бакарот е есенцијален елемент и кофактор на многу значајни ензими во организмот.

Витаминот С може да ја зголеми апсорпцијата на железото во организмот. Од тие причини лицата со ретки заболувања, како што се таласемија²⁹⁰ и хемохроматоза²⁹¹, со внесување на високи дози на витамин С во организмот во суштина се трујат со железото.

Кај лицата на кои им е дијагностицирано генетско нарушување поради недостаток на ензимот глукоза-6-фосфат дехидрогеназа, високите дози на витаминот С може да предизвикаат хемолитичка анемија во организмот со несакани ефекти. Оттаму, начелото на Парацелзиус „дозата ѝ е прави сујсџанициите да се ошров“ е универзално за сите супстанции.

²⁸⁹ Мала привремена ендокрина структура која лачи прогестерон и естрогени хормони, есенцијална за воспоставување и одржување на бременоста на жената.

²⁹⁰ Наследна генетска болест која се манифестира со намалено ниво на хемоглобин и еритроцити во крвта.

²⁹¹ Оптоварување на организмот со железо или негово акумулирање од оштетените ткива поради наследни причини или метаболички нарушувања.

19. ЛІТЕРАТУРА

- Adams, M. *Food Forensics: the Hidden Toxins Lurking in Your Food and How You Can Avoid Them for Lifelong Health*. BenBella Books, Inc., New York, NY, USA, 2016.
- Adhikari, M., Negi, B., Kaushik, N., Adhikari, A., Al-Khedhairi, A. A., Kaushik, N. K., & Choi, E. H. (2017). *T-2 mycotoxin: toxicological effects and decontamination strategies*. *Oncotarget*, 8(20), 33933-33952. doi:10.18632/oncotarget.15422
- Akakuru, O. U., Iqbal, Z. M., & Wu, A. (2020). *TiO₂ Nanoparticles: Applications in Nanobiotechnology and Nanomedicine*. *TiO₂ Nanoparticles: Properties and Applications*, 1–66. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
- Alhassan, A., Abdullahi, M., Uba, A., Umar, A. (2014). *Prenylation of Aromatic Secondary Metabolites: A New Frontier for Development of Novel Drugs*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(2), 307. doi:10.4314/tjpr.v13i2.22
- Anawar, H. M., Akai, K.M.G., Safiullah, S. and Tareq, S.M. *Arsenic poisoning in groundwater: health risk and geochemical sources in Bangladesh*. *Environ Int.*, 27(7):597–604 (2002).
- Andra, S. S., Charisiadis, P., Arora, M., van Vliet-Ostapchouk, J. V., & Makris, K. C. (2015). *Biomonitoring of human exposures to chlorinated derivatives and structural analogs of bisphenol A*. *Environment International*, 85, 352–379. doi:10.1016/j.envint.2015.09.011
- Arif, K.M. and Rahman, M.A. *A Review of warfarin dosing and monitoring*. *Faridpur Med. Coll. J.*, 13(1):40–43 (2018).
- Arnot, A. J. and Gobas, F. *A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms*. *Environ Rev.*, 14(4):257–297 (2006).
- Aschberger, K., Castello, P., Hoekstra, E., Karakitsios, S., Munn, S., Pakalin. S. and Sarigiannis D. *Bisphenol A and Baby Bottles: Challenges and Perspectives*, UR 24389 EN – Joint Research Centre – Institute for Health and Consumer Protection, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2010.
- ATSDR, 1992. *Toxicological Profile for Thallium*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 1992. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp54.pdf>
- ATSDR, 1995a. *Toxicological Profile for Mirex and Chlordecone*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 1995. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp66.pdf>
- ATSDR, 1995b. *Toxicological Profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 1995. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp69.pdf>
- ATSDR, 1996. *Toxicological Profile for Methyl tert-Butyl Ether*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 1996. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp91.pdf>
- ATSDR, 1998a. *Toxicological Profile for Chlorinated Dibenzo-p-Dioxins*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 1998. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp104.pdf>
- ATSDR, 1998b. *Toxicological Profile for Sulfur Dioxide*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 1998. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp116.pdf>
- ATSDR, 1999a. *Toxicological Profile for Chlorophenols*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 1999. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp107.pdf>

- ATSDR, 1999b. *Toxicological Profile for Formaldehyde*. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 1999. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.pdf>
- ATSDR, 1999c. *Toxicological profile for Mercury*. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 1999. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>
- ATSDR, 1999d. *Toxicological Profile for Uranium*. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 1999. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp150.pdf>
- ATSDR, 2000b. *Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls (PCBs)*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2000. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp17.pdf>
- ATSDR, 2001. *Toxicological Profile for Pentachlorophenol*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2001. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp51.pdf>
- ATSDR, 2002. *Toxicological Profile for Beryllium*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2002. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=1441&tid=33>.
- ATSDR, 2002a. *Toxicological Profile for Aldrin/Dieldrin*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2002. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp1.pdf>
- ATSDR, 2002b. *Toxicological Profile for DDD, DDE and DDD*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2002. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp35.pdf>
- ATSDR, 2002c. *Toxicological Profile for Di(2-ethylhexyl)phthalate*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2002. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9.pdf>
- ATSDR, 2003. *Toxicological Profile for Selenium*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2003. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.pdf>.
- ATSDR, 2003a. *Toxicological Profile for Malathion*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2003. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp154.pdf>
- ATSDR, 2003b. *Toxicological Profile for Pyrethrins and Pyrethroids*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2003. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp155.pdf>
- ATSDR, 2004a. *Interaction Profile for Arsenic, Cadmium, Chromium, and Lead*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2004. <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-metals1/ip04.pdf>
- ATSDR, 2004b. *Toxicological Profile for Polybrominated Biphenyls and Polybrominated Diphenyl Ethers*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2004. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp207.pdf>
- ATSDR, 2005a. *Toxicological Profile for Perchlorates*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2005. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp162.pdf>

- ATSDR, 2005b. *Toxicological Profile for Tin and Tin Compounds*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2005. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp55.pdf>
- ATSDR, 2006a. *Toxicological Profile for Aluminum*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2006. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf>
- ATSDR, 2006b. *Interaction Profile for Chlorpyrifos, Lead, Mercury, and Methylmercury*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2006. <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-11/ip11.pdf>
- ATSDR, 2006c. *Toxicological Profile for Cyanide*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2006. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp8.pdf>
- ATSDR, 2006d. *Toxicological Profile for Hydrogen Sulfide*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2006. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp114.pdf>
- ATSDR, 2006e. *Toxicological Profile for Vinyl Chloride*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2006. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp20.pdf>
- ATSDR, 2007a. *Toxicological Profile for Acrolein*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2007. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp124.pdf>
- ATSDR, 2007b. *Toxicological Profile for Arsenic*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2007. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>
- ATSDR, 2007c. *Toxicological Profile for Ethylene glycol*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2007. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp96.pdf>
- ATSDR, 2007d. *Toxicological Profile for Lead*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2007. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
- ATSDR, 2012. *Toxicological Profile for Cadmium*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2012. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>
- ATSDR, 2012. *Toxicological Profile for Chromium*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2012. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.pdf>
- ATSDR, 2012. *Toxicological Profile for Manganese*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2012. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151.pdf>
- ATSDR, 2014. *Toxicological Profile for Hexachlorobenzene*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2015. <https://www.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=627&tid=115>
- ATSDR, 2014. *Toxicological Profile for Toxaphene*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2014. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp94.pdf>
- ATSDR, 2017. *Interaction Profile for Chlorinated Dibenzo-p-Dioxins, Polybrominated Diphenyl Ethers, and Phthalates*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health

- Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2017. <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-14/ip14.pdf>
- ATSDR, 2018. *Toxicological Profile for Perfluoroalkyls* U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2018. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=1117&tid=237>
- ATSDR, 2020. *Toxicological Profile for Molybdenum*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry Atlanta, GA, USA, 2020. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp212.pdf>
- Baillie-Hamilton, P. *Stop the 21st Century Killing You: Toxic Chemicals have Invaded Our Lives*. Vermilion, London, UK, 2005.
- Barile, A.F. *Principles of Toxicology Testing*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2008.
- Bártíková, H., Podlipná, R. and Skálová, L. *Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants*. Chemosphere, 144:2290–2301 (2015).
- Bennett, W. and Klich, M. *Mycotoxins*. Clin. Microbiol. Rev., 16(3):497–516 (2003).
- Beyene, J. *Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health*. J. Veterinar Sci. Technol., 7(1):1–7 (2016). doi:10.4172/2157-7579.1000285
- Bodero, M., Bovee, T. F. H., Wang, S., Hoogenboom, R. L. A. P., Klijnstra, M. D., Portier, L., Gerssen, A. (2017). *Screening for the presence of lipophilic marine biotoxins in shellfish samples using the neuro-2a bioassay*. Food Additives & Contaminants: Part A, 35(2), 351–365. doi:10.1080/19440049.2017.1368720
- Buck, R. C., Franklin, J., Berger, U., Conder, J. M., Cousins, I. T., de Voogt, P., van Leeuwen, S. P. (2011). *Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins*. Integrated Environmental Assessment and Management, 7(4), 513–541. doi:10.1002/ieam.258
- Charnley, G. *Perchlorate: Overview of risks and regulation*. Food Chem. Toxicol., 46(7):2307–2315 (2008).
- Cheng, L.W., Onisko, B., Johnson, E.A., Reader, J.R., Griffey, S.M., Larson, A.E, Tepp, W.H., Stanker, L.H., Brandon. D.L. and Carter, J.M. *Effects of purification on the bioavailability of botulinum neurotoxin type A*. Toxicology, 249(2-3):123–129 (2008).
- Dabrowski, M.W. and Sikorski, E.Z. *Toxins in Food*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2005.
- Damodaran, S. and Parkin, L.K. *Fennema's Food Chemistry*, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2017.
- Dhama, K., Chauhan, R.S., Mahendran, M., Singh, K.P., Telang, A.G., Singhal, L. and Tomar, S. *Aflatoxins-hazard to livestock and poultry production: A Review*. J. Immunol. Immunopathol., 9(1-2):1–15 (2007).
- Dhara, V.R. and Gassert, H.T. *The Bhopal syndrome: persistent questions about acute toxicity and management of gas victims*. Int. J. Occup. Environ. Health, 8(4):380–386 (2002). doi:10.1179/107735202800338731
- Dickers, K.J., Bradberry, S.M., Rice, P., Griffiths, G.D. and Vale, J.A. *Abrin poisoning*. Toxicol Rev., 22(3):137–142 (2003).
- Doumas, M., Rouillon, S., Venisse, N., Nadeau, C., Pierre Eugene, P., Farce, A., Carato, P. (2018). *Chlorinated and brominated bisphenol A derivatives: Synthesis, characterization and determination in water samples*. Chemosphere (2018). doi:10.1016/j.chemosphere.2018.09.061

- EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, 2013. Scientific Opinion on the re-evaluation of boric acid (E284) and sodium tetraborate (borax) (E285) as food additives. EFSA Journal 2013;11(10):3407. doi:10.2903/j.efsa.2013.3407
- EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food), 2016. Scientific Opinion on the re-evaluation sulfur dioxide (E 220), sodium sulfite (E 221), sodium bisulfite (E 222), sodium metabisulfite (E 223), potassium metabisulfite (E 224), calcium sulfite (E 226), calcium bisulfite (E 227) and potassium bisulfite (E 228) as food additives. EFSA Journal 2016;14(4):4438 151 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4438
- European Food Safety Authority, 2019. EFSA statement on the review of the risks related to the exposure to the food additive titanium dioxide (E 171) performed by the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES). EFSA Journal, 17(6). doi:10.2903/j.efsa.2019.5714
- European Food Safety Authority. *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. Parma, 2006.
- Evans, G. *A Handbook of Bioanalysis and Drug Metabolism*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2004.
- FAO/WHO, 2002. *Health Implications of Acrylamide in Food*. Report of a Joint FAO/WHO Consultation, WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 25-27 June 2002. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42563/9241562188.pdf;jsessionid=C301065CBC33CB0A2A0554AFA44A753E?sequence=1>
- Geueke, B. (2016). FPF Dossier: *Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs)*. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.57198>
- Gibson, L.G. *Toxic Baby Bottles*. Environment California Research Center & Policy Center, Los Angeles, CA, USA, 2007.
- Gupta C.R. *Veterinary Toxicology*. Academic Press, London, UK, 2007.
- Haris, C.D. *Quantitative Chemical Analysis*, W.H. Freeman and Company, New York, NY, USA, 2007.
- Hayes, W.A. and Kruger, L.C. *Hayes' Principles and Methods of Toxicology*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2014.
- Hénault-Ethier, L. *Health and Environmental Impacts of Pyrethroid Insecticides: What We know, What We Don't Know and What We Should Do About It*. Executive Summary and Scientific Literature Review, Équiterre, Montreal, Canada, 2005.
- Hore, K. Detecting arsenic-related skin lesions: *Experiences from a large community-based survey in Bangladesh*. Int. J. Environ. Health Res., 17(2):141–19 (2007).
<http://cdn.publicinterestnetwork.org/assets/BYn6k1Fvb2fxfn8gpzWYZA/Toxic-Baby-Bottles.Feb2007.pdf>
http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC58897/eur%2024389_bpa%20%20baby%20bottles_chall%20%20persp%20%282%29.pdf
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Betel-quid and Areca-nut Chewing and Some Areca-nut-derived Nitrosamines. Lyon (FR): *International Agency for Research on Cancer*; 2004. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 85.) The Monographs.
- Jackson, D., Cornell, C.B., Luukinen, B., Buhl, K. and Stone, D. *Fipronil Technical Fact Sheet*. National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services, USA, 2009. <http://npic.orst.edu/factsheets/archive/fiptech.html>

- Jacobson, M. H., Woodward, M., Bao, W., Liu, B., & Trasande, L. (2019). *Urinary Bisphenols and Obesity Prevalence Among U.S. Children and Adolescents*. *Journal of the Endocrine Society*, 3(9), 1715–1726. doi:10.1210/js.2019-00201
- Jakariya, M., Vahter, M., Rahman, M., Wahed, M.A., Hore, S.K., Bhattacharya, P., Jacks, G. and Persson, L.A. *Screening of arsenic in tubewell water with field test kits: Evaluation of the method from public health perspective*. *Sci. Total Environ.*, 379(2-3):167–175 (2007).
- Jand, S.K., Kaur, P. and Sharma, N.S. *Mycoses and mycotoxicosis in poultry: A review*. *Indian J. Anim. Sci.*, 75(4):465–476 (2005).
- Ji, X., Shi, L., Yin, X., Huai, Z., Li, Y., Ren, J., Shi, H. (2019). *Sex- and developmental stage-dependent effects of fluorene-9-bisphenol exposure on emotional behaviors in mice*. *Chemosphere* 225, 890-896. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.03.110
- Jickells, S. and Negrusz, A. *Clarke's Analytical Forensic Toxicology*. Pharmaceutical Press, London, UK, 2008.
- Johansen, E.B. *The Dirty Dozen: Toxic Chemicals and the Earth's Future*. Praeger Publisher, Westport, CT, USA, 2003.
- Jung, Y. S., Kim, Y.-J., Kim, A. T., Jang, D., Kim, M.-S., Seo, D.-H., Kim, D.-O. (2020). *Enrichment of Polyglucosylated Isoflavones from Soybean Isoflavone Aglycones Using Optimized Amylosucrase Transglycosylation*. *Molecules*, 25(1), 181. doi:10.3390/molecules25010181
- Кавраковски, З. *Токсични хемикалии*, Фармацевтски факултет, УКИМ, Скопје, РМ, 2011.
- Kaltner, F., Kukula, V. & Gottschalk, C. (2020). *Screening of food supplements for toxic pyrrolizidine alkaloids*. *Journal of Consumer Protection and Food Safety* **15**, 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00003-020-01296-9>
- Kawamoto, K., Nishikawa, Y., Oami, K., Jin, Y., Itaru, S., Saito, N. and Tsuda, S. *Effects of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on swimming behavior and membrane potential of paramecium caudatum*. *J. Toxicol. Sci.*, 33(2):155–161 (2008).
- Keller, A. and Botkin, B.D. *Essential Environmental Science*. John Wiley & Sons Inc., New York, NY, USA, 2008.
- Kiš, M., & Pleadin, J. (2018). *T-2 i HT-2 toksini u hrani i hrani za životinje*. *Hrvatski časopis za prehrambenu tehnologiju, biotehnologiju i nutricionizam*, 13(1-2), 12–18. doi:10.31895/hcptbn.13.1-2.6
- Klassen, D.C. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. McGraw-Hill Companies, Inc., Medical Publishing Division, New York, NY, USA, 2008.
- Lawande SA. (2016). *Betel quid/areca nut chewing and deleterious impact on oral health: is socio-cultural fabric the culprit?* *J Dent Health Oral Disord Ther.* 5(1):197-198. doi: 10.15406/jdhodt.2016.05.00140
- Macan, J., Varnai, V.M. and Turk, R. *Health effects of pyrethrins and pyrethroids*. *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, 57(2):237–243 (2006).
- Magalhães, Z.J., Sandini, M.T., Udo, S.M.B., Fukushima, R.A. and de Souza-Spinosa, H. *Fipronil: uses, pharmacological and toxicological features*. *Revinter*, 11(1): 67–83 (2018).
- Mainero, R.L., Gentili, A., Pérez-Fernández, V. and Tomai, P. *Veterinary drugs residues: A review of the latest analytical research on sample preparation and LC-MS based methods*. *Food Addit. Contam. Part A*, 34(5):766–784 (2017).
- Marrs, C. and Ballanthyne, B. *Pesticide Toxicology and International Regulation*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, West Sussex, UK, 2004.

- Matsuura, M., Yamada, M., Saikawa, Y., Miyairi, K., Okuno, T., Konno, K., Nakata, M. (2007). *Bolevenine, a toxic protein from the Japanese toadstool Boletus venenatus*. *Phytochemistry*, 68(6), 893–898. doi:10.1016/j.phytochem.2006.11.037
- Mayor, A. *Greek Fire, Poison Arrows, and Acorpion Bombs: Biological and Chemical Warfare in the Ancient World*. Duckworth Overlook Press, London, UK, 2003. <http://www-leland.stanford.edu/dept/HPS/GreekFire.pdf>
- McClements, D. J., & Xiao, H. (2017). *Is nano safe in foods? Establishing the factors impacting the gastrointestinal fate and toxicity of organic and inorganic food-grade nanoparticles*. *Npj Science of Food*, 1(1). doi:10.1038/s41538-017-0005-1
- Moghadam, Z.A., Mirlohi, M., Pourzamani, H. and Malekpour, A. *Bisphenol A in "BPA free" baby feeding bottles*. *J. Res. Med. Sci.*, 17(11):1089–1091 (2012).
- Monson, M.S., Coulombe, R.A. and Reed K.M. *Aflatoxicosis: lessons from toxicity and responses to aflatoxin B1 in poultry*. *Agric.*, 5(3):742–777 (2015).
- Myers, J.M, Antholine, W.E. and Myers, C.R. *Hexavalent chromium causes the oxidation of thioredoxin in human bronchial epithelial cells*. *Toxicology*, 246:222–233 (2008).
- Ndaw S, Remy A, Denis F, Marsan P, Jargot D, Robert A (2018) *Occupational exposure of cashiers to bisphenol S via thermal paper*. *Toxicology Letters* 298:106–111. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.044>
- OECD, 2002. Test No. 423. Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method. In: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Paris:OECD Publishing, 2002. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264071001-en>
- Panche, A. N., Diwan, A. D., Chandra, S. R. (2016). *Flavonoids: an overview*. *Journal of Nutritional Science*, 5. doi:10.1017/jns.2016.41
- Patocka, J. (2018). *Bolesatine, a Toxic Protein from the Mushroom Rubroboletus satanas*. *Military Medical Science Letters.*, 87(1), 14-20. DOI: 10.31482/mmsl.2018.003
- Pussa, T. *Principles of Food Toxicology*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2008.
- Rapp, D.J. *Our Toxic World, a Wake up Call: How to Keep Yourself and Your Loved Ones out of Harm's Way: Chemicals Damage your Body, Brain, Behavior and Sex*. Environmental Medical Research Foundation, Buffalo, NY, USA, 2004.
- Rattner, B.A. and Mastrotta, F.N. *Anticoagulant Rodenticide Toxicity to Non-target Wildlife Under Controlled Exposure Conditions*. In: *Anticoagulant Rodenticides and Wildlife*, N.W. van den Brink, J.E. Elliott, R.F. Shore and B.A. Rattner (eds.), Springer International Publishing, New York, NY, USA, 2018. doi:10.1007/978-3-319-64377-9_3
- Report of the OECD Joint Meeting Of The Chemicals Committee And The Working Party On Chemicals, Pesticides And Biotechnology. *Toward a new comprehensive global database of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): Summary report on updating the OECD 2007 list of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs)*. Series on Risk Management No. 39. ENV/JM/MONO(2018)7. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/portal-perfluorinated-chemicals/>
- Richard, J.L. and Payne, G.A. *Mycotoxins in Plant, Animal and Human Systems*. Task Force Report No 139. Council for Agricultural Science and Technology (CAST), Ames, IA, USA, 2003. <https://www.international-food-safety.com/pdf/Mycotoxins%20-%20Risks%20in%20Plant,%20Animals%20and%20Human%20Systems.pdf>
- Russell, E. *War and Nature: Fighting Humans and Insects with Chemicals from World War I to Silent Spring*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2001.
- Santos, C. M. M., Silva, A. M. S. (2020). *The Antioxidant Activity of Prenylflavonoids*. *Molecules*, 25(3), 696. doi:10.3390/molecules25030696

- Schwalfenberg GK, Genuis SJ: *The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare*. Scientifica (Cairo). 2017; 2017:4179326. doi: 10.1155/2017/4179326.
- Sekezawa, J., *Low-dose effect of bisphenol A: a serious threat to human health?* J. Toxicol. Sci., 33(4):389–403 (2008).
- Shibamoto, T. and Bjeldanes, L. *Introduction to Food Toxicology*. Academic Press, London, UK, 2012.
- Simoneau, C., L. van den Eede, L. and Valzacchi, S. *Identification and quantification of the migration of chemicals from plastic baby bottles used as substitutes for polycarbonate*. Food Addit. Contam. Part A, 29(3):469–480 (2012).
- Simontacchi, C.N. *The Crazy Makers: How the Food Industry is Destroying Our Minds and Harming Our Children*. Jeremy P. Tarcher/Putnam, New York, NY, USA, 2001
- Smith, H.A., Lingas, O.E. and Rahman, M. *Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency*. Bull. World Health Organ., 78(9):1093–1103 (2000).
- Sogorb, M.A., Estévez, J. & Vilanova, E. (2019). *Case study: Is bisphenol S safer than bisphenol A in thermal papers?*. Arch Toxicol **93**, 1835–1852. <https://doi.org/10.1007>
- Spizzirri, G.U., Cirillo, G. *Food Safety: Innovative Analytical Tools for Safety Assessment*. Scrivener Publishing LLC, Austin, TX, USA, 2017.
- Statham, B. *The Chemical Maze Shopping Companion: Your Guide to Food Additives and Cosmetic Ingredients*. Possibilities Publishing Company, Candelo, NSW, AU, 2005.
- Stewart, R. *Chemical Free Home: Hundreds of Practical & Inexpensive Ways to Reduce the Use of Chemicals in Your Home*. Black Inc., Melbourne, AU, 2002.
- Sulekova, M., Smrcova, M., Hudak, A., Hezelova, M. and Fedorova, M. *Organic colouring agents in the pharmaceutical industry*. Folia Vet., 61(3):32–46 (2002).
- Thomas, P. *Living Dangerously: Are Everyday Toxins Making You Sick?* Newleaf/Gill and Macmillan, Dublin, Ireland, 2003.
- Thomas, P. *What's in This Stuff?: The Essential Guide to What's Really in the Products You Buy*. Rodale Inc., Emmaus, PA, USA, 2006.
- Timbrell, A.J. *The Poison Paradox: Chemicals as Friends and Foes*. Oxford University Press, Oxford, UK, 2005.
- Tomlin, C.D.S. *The Pesticide Manual, A World Compendium*. British Crop Protection Council, Alton, Hampshire, UK, 2006.
- U.S. EPA, 2003. *Pesticide Fact Sheet; Name of Chemical: Clothianidin*. United States Environmental Protection Agency. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC, USA, 2003. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-044309_30-May-03.pdf
- Venisse, N., Grignon, C., Brunet, B., Thévenot, S., Bacle, A., Migeot, V., & Dupuis, A. (2014). *Reliable quantification of bisphenol A and its chlorinated derivatives in human urine using UPLC–MS/MS method*. Talanta, 125, 284–292. doi:10.1016/j.talanta.2014.02.064
- Vincelli, P. and Parker, G. *Fumonisin, Vomitoxin, and Other Mycotoxins in Corn Produced by Fusarium Fungi*. University of Kentucky, College of Agriculture, CES publication ID-121, 2002. <https://en.engormix.com/mycotoxins/articles/fusarium-fungi-t34251.htm>
- Visakh, P. M., Iturriaga, B.L. and Ribotta, B.P. *Advances in Food Science and Nutrition, Volumen 1*. Scrivener Publishing LLC, Austin, TX, USA, 2014.
- Walker, C. *Ecotoxicology, Effects of Pollutants on the Natural Environment*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2014.

- Wan, D., Wang, H., Pozdnyakov, I. P., Wang, C., Su, J., Zhang, Y., Chen, Y. (2020). *Formation and enhanced photodegradation of chlorinated derivatives of bisphenol A in wastewater treatment plant effluent*. Water Research, 116002. doi:10.1016/j.watres.2020.116002
- WHO, 2001. *Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation*. International Programme on Chemical Safety-IPCS, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2001. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>
- WHO, 2003. *Chromium in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality*. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/4). https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/chromium.pdf
- WHO, 2006. Environmental Health Criteria 237. *Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals*. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2006. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc237.pdf>
- WHO, 2018. *Global Status Report on Alcohol and Health 2018*. World Health Organization, 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>
- Williams, R. *Children of the Mist: Agent Orange-Future Generations*. Homecoming Publication, Nambour, Qld, AU, 2002.
- Witczak, A. and Sikorski, E.Z. *Toxins and Other Harmful Compounds in Foods*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2017.
- Yabuzaki, J. (2017). *Carotenoids Database: structures, chemical fingerprints and distribution among organisms*. Database. 2017 (1). doi:10.1093/database/bax004
- Younes M. et al. (2021). *Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive*, EFSA Journal, 10.2903/j.efsa.2021.6585, 19(5). DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6585>
- Yu, M.H., Tsunoda, H. and Tsunoda, M. *Environmental Toxicology: Biological and Health Effects of Pollutants*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2005.
- Yuen HW, Becker W. *Iron Toxicity*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459224/>; доступно на 20.10.2020
- Žalmanova, T., Hoškova, K., Nevoral, J., Prokešova, Š., Zámotná, K., Kott, T., & Petr, J. (2016). *Bisphenol S instead of bisphenol A: a story of reproductive disruption by regrettable substitution – a review*. Czech Journal of Animal Science, 61(No. 10), 433–449. doi:10.17221/81/2015-cjas
- Zhang, Z., Hu, Y., Guo, J., Yu, T., Sun, L., Xiao, X., Hu, J. (2017). *Fluorene-9-bisphenol is anti-oestrogenic and may cause adverse pregnancy outcomes in mice*. Nature Communications, 8, 14585. doi:10.1038/ncomms14585
- Ziental, D., Czarczynska-Goslinska, B., Mlynarczyk, D. T., Glowacka-Sobotta, A., Stanisz, B., Goslinski, T., & Sobotta, L. (2020). *Titanium Dioxide Nanoparticles: Prospects and Applications in Medicine*. Nanomaterials, 10(2), 387. doi:10.3390/nano10020387

Корисни интернет-бази на податоци:

<http://www.ecetoc.org/>
<http://www.efsa.europa.eu/>
<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/en/>
<http://www.fao.org/home/en/>
<http://www.fva.gov.mk/index.php?lang=mk>
<http://www.hemikalii.gov.mk>
<http://www.oie.int/>
<http://www.who.int/>
<http://www.who.int/ipcs/en/>
<https://echa.europa.eu/>
<https://toxnet.nlm.nih.gov/>
<https://www.atsdr.cdc.gov/>
<https://www.epa.gov/>
<https://www.fda.gov/default.htm>
<https://www.iarc.fr/>
<https://www.iso.org/home.html>
https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/jecfa/en/

ИНДЕКС

абрин, 107
ацесулфам К, 324
ацетаминофен, 38
ацетилхолинестераза, 249
адитиви, 306
адитивност, 49
АДМЕ, 29
афлатоксини, 227
агонисти, 20
акриламид, 284
активација (I фаза), 35
активација, 38
акутна токсичност, 26
алдрин, 203
алергиски реакции, 42
алиментарна токсична алеукија, 236
алкалоиди, 95-101
алуминиум, 154
амарант, 312
аматоксини, 125
амбалажа, 291
анатоксин-а(S), 142
анатоксин-а, 141
анилин, 302
антагонисти, 20
антагонизам, 49
антибиотици, 134
антидот, 7
антимон, 155
антиоксиданси, 317
арека алкалоиди, 99
арсен (III) триоксид, 10
арсен, 156
арсенови органски соединенија, 157
арсин гас, 159
аспартам, 324, 326
атразин, 215
атразин, 259
авидин, 130
 α -токоферол, 336
бакар феофитин, 313
бакар оксихлорид, 261
бакар, 161
бактериски токсини, 275
бариум, 161
белодробна фиброза, 168

бензоева киселина, 317
бензопирен, 281
берилиум, 162
Бернард Клод, 11
безоар камења, 8
биоакмулација, 27-28
биоанализа на глувци, 139
биогени амини, 25, 278
биокоњугација (II фаза), 35
биомагнификација, 27-28
биомаркери, 61-64
биопестициди, 246
биорасположивост, 20
биотин, 130
биотрансформациски процеси, 36-38
бипиридили, 259
бисфенол А, 217
бисфенол F, 221
бисфенол S, 220
бизмут, 163
бои, 309
болесатин, 107
болевенин, 108
бор, 185
борна киселина, 185
ботулин токсин, 276
бrevитоксини, 144
бродифакум, 264
бром, 186
брометалин, 265
бутилхидроксианизол, 320
бутилхидрокситолуен, 320
бутирилхолинестераза, 249
 β -каротен, 333, 334
 β -таласемија, 165
варфарин, 263
вештачки ароми, 307
веноми, 2
ветеринарни лекови, 130
вицин, 116
Вилсонова болест, 313
витамери, 331

витамин А, 332
витамин В₁, 339
витамин В₂, 340
витамин В₃, 341
витамин В₆, 342
витамин С, 344
витамин D, 335
витамин Е, 336
витамин К, 338
витамици, 331
вкупна миграција, 294
гамбиертоксини, 149
гастроинтестинална токсичност, 54
гиромитрин, 127
глициризин, 122
глифосат, 257
глукозинолати, 103
глутамат, 322
глутаминска киселина, 322
глутатион, 42
грејанотоксини, 122
Дам Хенрик, 331
дермотоксичност, 56
детоксикација, 34
диелдрин, 203
диетилстилбестрол, 136, 214
дихлор-дифенил-трихлоретан, 201
дикетопиперазин, 326
дикват, 260
динофлагелати, 139
диоксин, 191
диоксини, 190
Диоскорид, 8
дистрибуција, 43
дитиокарбамати, 262
домоинска киселина, 145
доза, 18, 22-23
доза-одговор, 19
Дреиз тест, 21
ѓенколска киселина, 116
ефедрин, 98
егзотоксини, 276
екстраполација, 4
елиминација, 43
емфизем, 168
емулгатори, 321
ендогени супстанции, 3

ендогени токсични хемикалии, 93
ендокринотоксичност, 57
ендотоксини, 277
енергетски пијалаци, 342
ензимски инхибитори, 101-102
Ерлих Пол, 20
етилалкохол, 24, 273
етилен оксид, 266
етилкарбамат, 274
железо (II) глуколат, 321
железо, 163
жива, 165
здив од лук, 180
зеараленон, 236
Зелена S, 313
иботенска киселина, 126
идиосинкратски реакции, 41
имунотоксичност, 57
инактивација, 38
индуцирана токсична кардиомиопатија, 171
индукција на микрозомски ензими, 39
инхибиција на микрозомски ензими, 40
инструментални методи, 65
Itai-Itai болест, 169
изоцијанати, 302
изоксазоли, 126
изомалатион, 250
јатрохемија, 10
језотоксин, 143-144
кадмиум, 167
кафеава боја, 314
каинска киселина, 145
калај, 169
канцерогено дејство, 58
карбаматни пестициди, 251
карбарил, 253
карбофуран, 253
кардиотоксичност, 54
каренца, 132
каротеноиди, 333
Карсон Рејчел, 203
кленбутерол, 138
Клеопатра, 7
кошенил црвено, 312
кобалт(II) сулфат, 171
кобалт, 170
кофактор, 46
кофеин, 97
конзерванси, 317
Кребсов циклус, 46
ксенобиотици, 3
кумарини, 104
лактоза, 128
L-ВОАА, 118
лектини, 105
летална доза, 21, 50
летална синтеза, 38
Левин Луис, 11
листа GRAS, 307
локално дејство, 52
LPS, 277
магнезиум фосфид, 173
магнезиум соли, 172
магнезиум, 171
маитотоксин, 150
максимално резидуално ниво, 132
малатион, 250
манган, 173
МАО инхибитори, 25
маргина на изложеност, 288
механизми на токсично дејство, 45
метали, 152
металотионин, 169
метанол, 39, 275
метхемоглобин, 283
метил бромид, 267
метилжива, 166, 167
микотоксини, 225
микроцистинот LR, 146
Милардова реакција, 285
мимозин, 115
Минамата труење, 167
мирекс, 206
Митридат VI, 7
молибден, 174
мравска киселина, 325
мусцимол, 126
мускарин, 126
мусказон, 126
мутагено дејство, 58
наночестички, 315-316
натриум нитрат, 187
натриум нитрит, 187
натриум трифосфат, 330
нефротоксичност, 56
неоникотиноиди, 269
неотам, 329
невротоксичност, 56
Никандер од Колофон, 6
никел, 175
нитрати/нитрити, 282
нитрозо соединенија, 283
нодуларин, 146
охратоксин А, 231
окадаинска киселина, 143-144
оксална киселина, 119, 187
оловна бела боја, 8
олово(II) ацетат, 178
олово, 176
Орфила, 10
органофосфорни пестициди, 248
органохлорни пестициди, 247
осиромашен ураниум, 184
остеопенија, 176
остеопороза, 168
ОТС лекови, 324
папируси, 6
парабени, 216
Парацелзиус, 9
паракват, 260
Пастер Луј, 306
патулин, 237
пектентоксини, 143
пентахлорбензен, 213
перфлуорирани хемикалии, 209
перхлорати, 222
перметрин, 256
пестициди, 242
PFAS, 209
PFOA, 212
PFOS, 210, 211
пиретрини, 254
пиридоксин хидрохлорид, 344
пиролизидински алкалоиди, 94
Плиниј Постариот, 152
поли-етилентерефталат, 299
поли(винил-хлорид), 298
полиамид, 301
полибромирани бифенили, 199

полибромирани
 дифенилетри, 200
 полициклични аромат.
 јагледорододи, 280
 полиетилен, 303
 полихлорирани
 бифенили, 195
 поликарбонат, 303
 полимери, 296
 полиморфизам, 24
 полинезаситени масни
 киселини, 289
 полипропилен, 303
 полистирен, 300
 политопичен фект, 53
 полувреме на
 елиминација, 43
 порфирина, 175
 портокалов агенс, 194
 портокалова жолта, 311
 потенцирање, 49
 праг на доза, 20
 проценка на ризик, 86-92
 псилоцибин, 128
 птерицидиум токсини, 121
 пулмотоксичност, 55
 QSAR, 30
 QSPR, 30
 REACH регулатива, 13
 рецептори, 19
 Рефсум-ова болест, 129
 репродуктивна
 токсичност, 57
 ретиноиди, 332
 ржана гламница, 238
 рицин, 106
 родентициди, 262
 ротенон, 243
 рубратоксин, 240
 сахарин, 327
 сакситоксин, 140
 сапонини, 122
 секвестранти, 329
 селективен ефект, 53
 селен, 179
 серотонин, 128
 сфинголипиди, 233
 симазин, 259
 симулант на храна, 292
 синапси, 249
 синдром на сирење, 25
 синергизам, 49
 синтетички пиретроиди,
 255
 системско дејство, 52
 скорбут, 345
 слободни радикали, 40-
 41, 47, 260
 соја, 102
 Сократ, 6
 соланин, 96
 специфична миграција,
 294
 станохлорид, 170
 стеригматоцистин, 230
 стероидни хормони, 136
 стибин гас, 156
 Сток Алфред, 11
 стрихнин, 265
 субакутна токсичност,
 26
 субхронична
 токсичност, 26
 сукралоза, 328
 сулфиди, 188
 сулфити, 319
 сулфур диоксид, 318
 суперварфарини, 264
 Т-2 токсин, 235
 талидомид, 59
 талиум, 180
 тартразин, 310
 тауматин, 329
 Тејлор Захари, 159
 Теофраст, 6, 152
 терапевтски индекс, 30
 тератогено дејство, 59
 тетра-бромбисфенол,
 201
 тетрамин, 265
 тетродотоксин, 147
 тимеросал, 165
 тиоурацил, 136
 титан диоксид, 315
 токсафен, 207
 токсични инфекции, 2
 токсично масло, 302
 токсичност, 17, 52-60
 токсикодинамика, 30
 токсикогеномика, 5
 токсикокинетика, 29
 токсикози, 2
 токсин, 2
 токсинологија, 3
 толеранција, 48
 транс-масни киселини,
 289
 Треван Џон, 21
 трихотецени, 234
 тријазини, 258
 тујон, 114
 ураниум, 184
 фактор на еквивалентна
 токсичност, 192
 фенилаланин, 325
 фенокси карбоксилни
 киселини, 257
 феритин, 321
 фипронил, 270
 фитанска киселина, 129
 фитоестрогени, 110
 флуорацетамид, 262
 флуорацетат, 121
 флуорен-9-бисфенол,
 222
 флуориди, 188
 флуороацетати, 119
 формалдехид, 325
 фосфин, 267
 фталати, 216
 фталимициди, 261
 фугу риба, 148
 фумиганти, 266
 фумонизин В₁, 233
 фунгициди, 261
 Функ Касимир, 331
 функционална
 кумулација, 27
 фуран, 287
 фуранокумарини, 113
 хаконин, 96
 хекса-бром-
 циклододекан, 201
 хексахлорбензен, 204
 хексахлорциклохексан,
 208
 хематопоеза, 35
 хемикалии, 1
 хемиска кумулација, 26
 хемохроматоza, 165
 хемосидероза, 165
 хемотоксичност, 54
 хепатотоксичност, 55
 хербициди, 256
 хетероциклични
 ароматични амини, 288
 хинолин жолта, 311
 хипоглицин а, 115
 Хипократ, 7
 хистамин, 278
 хлорати, 188
 хлордан, 205

хлордекон, 207
хлорфеноли, 223
хлорофилин, 313
хлорпропаноли, 286
холекалциферол, 266
хомеостаза, 5
хормони, 135-138
хром(III) оксид, 182-183
хром(VI) оксид, 182-183

хром, 181
хронична токсичност, 26
CAS броеви, 12
цигуатоксин, 148
цијаногени глукозиди,
108
цикламинска киселина,
326

циклопијазонска
киселина, 239
цинк фосфид, 266
цитринин, 232
црн дроб, 34
Шенонг, 6
шеќерни алкохоли, 323

Ниту еден дел од оваа публикација не смее да биде репродуциран на било кој начин без претходна писмена согласност на авторот

Е-издание: http://www.ukim.edu.mk/mk_content.php?meni=53&glavno=41