

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

Зоран Кавраковски

Весна Рафајловска

ТОКСИКОЛОГИЈА НА ХРАНА

Скопје, 2021

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

Рецензии

1. Проф. д-р Елеонора Винкелхаузен,
Технолошко-Металуршки факултет, Скопје
2. Проф. д-р Томо Ристов, 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. - Скопје : Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, 2021

Начин на пристапување (URL):

http://www.ukim.edu.mk/mk_content.php?meni=53&glavno=41. - Текст во PDF формат, содржи стр. 298, илустр. - Наслов преземен од екранот. - Опис на изворот на ден 07.06.2021 - Фусноти кон текстот. - Библиографија: стр. 282-288

ISBN 978-9989-43-466-2

1. Рафајловска, Весна [автор]

а) Храна -- Токсикологија -- Високошколски учебници

COBISS.MK-ID 54084357

Со одлука на Наставно-научниот совет на Технолошко-металуршкиот факултет во Скопје со број 02-500/1 од 02.04. 2019 година, ракописот е одобрен за печатење и употреба во наставата како универзитетски учебник (Билтен на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје бр. 1185, стр. 325-335, од 1 февруари 2019 година).

ПРЕДГОВОР

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, продуктите 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 кои 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 наменета за студентите на додипломски студии, последипломски 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 области на токсикологија, аналитика, безбедност и квалитет на храната, нутриционизам и др. Книгата може да послужи и како извор на знаења за сите експерти и оние кои на кој било начин во професионална или научно-истражувачка смисла се вклучени во производството на храната, во регулаторните и други агенции, во проучувањето на природните и синтетичките хемикалии, нивното влијание врз 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	4
3.	Идентификација и класификација на хемикалиите	9
4.	Токсичност, доза, одговор	12
5.	Изложеност и начини за внес на хемикалиите во организмот	23
6.	Механизми на токсично дејство и ефекти на хемикалиите во организмот	35
7.	Физиолошка класификација на токсичен одговор (ефект)	40
8.	Хемиска изложеност и биомаркери на токсичен ефект	49
8.1	Биомаркер	50
8.1.1	Биомаркер на изложеност	50
8.1.2	Биомаркер на одговор/ефект	51
8.1.3	Биомаркер на чувствителност	51
9.	Инструментални методи за детекција, идентификација и квантификација на хемикалиите во храната	52
9.1	Земање примероци за испитување	52
9.2	Екстракција на супстанциите од примероците за испитување	53
9.3	Методи за испитување	54
9.3.1	Хемиски методи	55
9.3.1.1	Хемиски тестови	55
9.3.1.2	Микрокристални тестови	57
9.3.2	Физички и физичко-хемиски методи	58
9.3.2.1	Спектроскопски методи	58
9.3.2.2	Хроматографски методи	61
9.3.2.3	Нефелометрија	62
9.3.2.4	Микроскопија	62
9.3.2.5	Рефрактометрија	63
9.3.2.6	Радиоактивен метод	63
9.3.2.7	Колориметрија	63
9.3.2.8	Полариметрија	64
9.3.2.9	Луминисценција	64
9.3.2.10	Потенциометрија	65
9.3.2.11	Кондуктометрија	65
9.3.2.12	Поларографија	66
9.3.3	Биолошки методи	66
9.3.3.1	Биосензори	66
9.3.4	Биохемиски методи	67
9.3.5	Имунолошки методи	67
9.3.5.1	Имуноелектрофореза	69
9.3.5.2	Имунофлуоресценција	69
9.3.5.3	Радиоимунолошки методи	70

9.3.5.4	Ензимски имунолошки методи	70
9.3.5.5	Имунолошки методи со флуоресцентна поларизација	70
9.3.6	Органолептички методи	70
10.	Проценка на ризик при изложеност на хемикалии од храна	72
10.1	Идентификација на опасност	73
10.2	Карактеризација на опасност	74
10.3	Проценка на изложеност	75
10.4	Карактеризација на ризик	76
11.	Ендогени токсични хемикалии од растително и животинско потекло	79
11.1	Ендогени токсични хемикалии од растително потекло	79
11.1.1	Алкалоиди	79
11.1.1.1	Пиролизидински алкалоиди	80
11.1.1.2	Глукоалкалоиди од групата на соланин	81
11.1.1.3	Ксантински алкалоиди	82
11.1.1.4	Ефедрински алкалоиди	83
11.1.2	Ензимски инхибитори	84
11.1.2.1	Соја-потенцијален извор на различни токсини	84
11.1.3	Глукозинолати	85
11.1.4	Кумарини	86
11.1.5	Лектини	87
11.1.5.1	Рицин	88
11.1.5.2	Абрин	89
11.1.6	Цијаногени глукозиди	89
11.1.7	Фитоестрогени	91
11.1.8	Тујон	92
11.1.9	Токсични аминокиселински деривати	93
11.1.9.1	Хипоглицин А	93
11.1.9.2	3,4-хидроксипиридин	93
11.1.9.3	Ѓенколска киселина	94
11.1.9.4	Вицин и конвицин	94
11.1.9.5	Органски соединенија на аминокиселини	95
11.1.9.6	Супстанции со невротоксично дејство	95
11.1.10	Токсични липиди	96
11.1.10.1	Полинезаситени масни киселини	96
11.1.11	Оксалати	96
11.1.12	Флуороацетати	97
11.1.13	Птерициум токсини	98
11.1.14	Сапонини	99
11.1.14.1	Глициризин	99
11.1.15	Грејанотоксини	100
11.1.16	Токсини од габи	101
11.1.16.1	Аматоксини	102
11.1.16.2	Мускарин	103
11.1.16.3	Изоксазоли	103
11.1.16.4	Други токсини од габи	104
11.2	Ендогени токсични хемикалии од животинско потекло	105
11.2.1	Лактоза	105

11.2.2	Фитанска киселина	106
11.2.3	Авидин	107
11.2.4	Ветеринарни лекови	107
11.2.4.1	Антибиотици	111
11.2.4.2	Хормони	112
11.2.5	Ендогени токсични хемикалии од водни животни	115
11.2.5.1	Труење со токсини од школки кои предизвикуваат парализа	115
11.2.5.2	Труење со токсини од школки кои предизвикуваат дијареја	117
11.2.5.3	Труење со токсини од школки со невротоксично дејство	119
11.2.5.4	Труење со школки кои предизвикуваат амнезија	119
11.2.5.5	Микроцистини и нодуларини	120
11.2.5.6	Токсини од риби	121
12.	Контаминенти од животната средина	125
12.1	Метали	125
12.1.1	Алуминиум	127
12.1.2	Антимон	128
12.1.3	Арсен	129
12.1.4	Бариум	133
12.1.5	Бакар	133
12.1.6	Бизмут	134
12.1.7	Жива	134
12.1.8	Кадмиум	136
12.1.9	Калај	137
12.1.10	Никел	138
12.1.11	Олово	138
12.1.12	Селен	141
12.1.13	Талиум	142
12.1.14	Хром	143
12.1.15	Ураниум	144
12.2	Анјони	144
12.2.1	Бор	144
12.2.2	Бром	145
12.2.3	Натриум нитрат и натриум нитрит	146
12.2.4	Оксална киселина	146
12.2.5	Сулфиди	146
12.2.6	Хлорати	146
12.2.7	Флуориди	147
12.3	Други хемикалии контаминенти	147
12.3.1	Диоксини	148
12.3.1.1	Диоксин	149
12.3.2	Полихлорирани бифенили и полибромирани бифенили	153
12.3.2.1	Полихлорирани бифенили	153
12.3.2.2	Полибромирани бифенили	157
12.3.3	Полибромирани дифенил етри	158
12.3.4	Хекса-бромоциклододекан и тетра-бромобисфенол А	159

12.3.5	Дихлор-дифенил-трихлоретан	159
12.3.6	Диелдрин	160
12.3.7	Хексахлорбензен	161
12.3.8	Хлордан	162
12.3.9	Мирекс	163
12.3.10	Токсафен	163
12.3.11	Хлордекон	164
12.3.12	α -хексахлорциклохексан и β -хексахлорциклохексан	165
12.3.13	Перфлуорирани хемикалии	166
12.3.13.1	Перфлуорооктан сулфонска киселина (PFOS), нејзини соли и перфлуорооктан сулфонил флуорид (PFOS-F)	166
12.3.14	Пентахлорбензен	168
12.3.15	Хемикалии кои предизвикуваат ендокрини нарушувања	169
12.3.15.1	Атразин	170
12.3.15.2	Парабени	170
12.3.15.3	Фталати	171
12.3.15.4	Бисфенол А	172
12.3.16	Перхлорати	174
12.3.17	Хлорфеноли	175
13.	Микотоксини - природни контаминенти во храна	176
13.1	Афлатоксини	178
13.2	Стеригматоцистин	181
13.3	Охратоксин А	182
13.4	Цитринин	183
13.5	Фумонизини	183
13.5.1	Фумонизин B ₁	184
13.6	Трихотецени	184
13.7	Зеараленон	186
13.8	Патулин	187
13.9	Ергот токсини	188
13.10	Циклопијазонска киселина	189
13.11	Рубратоксин А и В	190
14.	Пестициди во храна	192
14.1	Органохлорни пестициди	196
14.2	Органофосфорни пестициди	197
14.3	Карбаматни пестициди	200
14.3.1	Карбофуран	202
14.3.2	Карбарил	202
14.4	Пиретрини	203
14.5	Синтетички пиретроиди	204
14.5.1	Перметрин	205
14.6	Хербициди	206
14.6.1	Глифосат	206
14.6.2	Фенокси карбоксилни киселини	206
14.6.3	Тријазини	207
14.7	Бипиридили	209

14.8	Фунгициди	210
14.9	Родентициди	211
	14.9.1 Варфарин	211
	14.9.2 Бродифакум	212
14.10	Фумиганти	213
14.11	Неоникотиноиди	214
14.12	Фипронил	215
15.	Контаминенти кои се формираат ненамерно во процесите на преработка и чување на храната	218
15.1	Алкохол	218
15.2	Метанол	220
15.3	Бактериски токсини	220
	15.3.1 Егзотоксини	221
	15.3.1.1 Ботулин токсин	221
	15.3.2 Ендотоксини	222
15.4	Биогени амини	223
15.5	Полициклични ароматични јаглеводороди	224
	15.5.1 Бензо[α]пирен	226
15.6	Нитрати и нитрити	226
15.7	Акриламид, хлорпропаноли и фурани	228
	15.7.1 Акриламид	229
	15.7.2 Хлорпропаноли	230
	15.7.3 Фурани	232
15.8	Хетероциклични ароматични амини	232
15.9	Полинезаситени масни киселини	233
15.10	Транс-масни киселини	234
16.	Токсични супстанции во материјалите за пакување храна	236
16.1	Миграција на супстанцииите од полимерните материјали во храната	236
16.2	Полимери и нивни додатоци – адитиви	240
	16.2.1 Поли(винил-хлорид)	241
	16.2.2 Поли(етилен-терефталат)	243
	16.2.3 Полистирен	244
	16.2.4 Полиамид	245
	16.2.4.1 Изоцијанати	245
	16.2.4.2 Анилин	246
	16.2.5 Поликарбонат	247
	16.2.6 Полиетилен и полипропилен	247
17.	Адитиви во храната	249
17.1	Бои	252
	17.1.1 Тартразин	252
	17.1.2 Хинолин жолта	253
	17.1.3 Портокалова жолта	254
	17.1.4 Амарант	254
	17.1.5 Кошенил црвено	255
	17.1.6 Бакарен комплекс на хлорофил и хлорофилин	255
	17.1.7 Зелена С	256

17.1.8	Кафена боја	257
17.2	Конзерванси и антиоксиданси	257
17.2.1	Бензоева киселина	258
17.2.2	Сулфур диоксид	259
17.2.3	Бутил хидроксианизол	259
17.2.4	Бутилхидрокситолуен	260
17.3	Регулатори на киселост и киселини	260
17.4	Стабилизатори	260
17.4.1	Железо (II) глуконат	260
17.5	Емулгатори	261
17.6	Засилувачи на вкус	261
17.6.1	Глутаминска киселина	261
17.6.2	Глутамат	262
17.7	Засладувачи	262
17.7.1	Ацесулфам К	263
17.7.2	Аспартам	263
17.7.3	Цикламинска киселина	266
17.7.4	Сахарин	266
17.7.5	Сукралоза	267
17.7.6	Неотам	268
17.7.7	Тауматин	268
17.8	Секвестранти	269
18.	Витамини	270
18.1	Липосолубилни витамини	271
18.1.1	Витамин А	271
18.1.2	Витамин D	273
18.1.3	Витамин E	275
18.1.4	Витамин K	276
18.2	Хидросолубилни витамини	277
18.2.1	Витамин B ₁	277
18.2.2	Витамин B ₂	278
18.2.3	Витамин B ₃	278
18.2.4	Витамин B ₆	279
18.2.5	Витамин C	280
19.	Литература	282

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) кои се манифестираат при еднократна или повеќекратна примена во соодветни дози кои ќе предизвикаат минливи или неминливи штетни ефекти врз сите живи организми или врз некој негов дел, преку испитување и утврдување на симптомите, механизмот на дејството, лекување, како и нивно истражување и детекција во организмот, храната, водата, воздухот и почвата.

Сите супстанции од природно или синтетско потекло кои предизвикуваат несакани ефекти и/или структурни и функционални промени во клетките, ткивата и во организмот во целост или нивна смрт вообичаено се нарекуваат токсични супстанции, токсиканти, токсини, отрови или со едно име, **хемикалии**. Во оваа група се вбројуваат и оние супстанции кои се производ на метаболизмот на различни видови организми, како што се растенијата, животните и микроорганизмите.

Хемикалиите кои имаат јасно изразен ризик по животот и здравјето на луѓето се нарекуваат **опасни хемикалии**. Во оваа група се вбројуваат сите запаливи, нагривачки, надразнувачки, оксидирачки, експлозивни, отровни, 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 кои поради количеството, својствата или пакувањето претставуваат опасност за животот и здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина.

Поимот **токсикант**² или **отров** во основа се поистоветува со сите синтетички произведени хемикалии, фармацевтски производи (лекови), минерали или супстанции кои внесени во организмот во определено количество (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 интоксикација³.

Поимот **токсин** вообичаено се поистоветува со секоја токсична хемикалија која се синтетизира во природата во некои растителни и животински видови и микроорганизми. Според потеклото разликуваме бактериски (ендо- и егзо-) токсини (од бактерии), фитотоксини (од растенија), зоотоксини (од животни), микотоксини (од микроскопски габи-муви) и др. **Токсични инфекции** (или токсико-инфекции) се заболувања кои ги предизвикуваат ендо-токсините кои се ослободуваат од бактериите, како што е салмонелата (*Salmonella*) во гастроинтестиналниот тракт (ГИТ).

Токсините може да бидат едноставни хемикалии кои ќе предизвикаат надразнување на кожата или слузокожата, каква што е мравската киселина или комплексни протеински молекули во состав на природните токсични хемикалии,

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

² Токсична супстанција (хемикалија) во англо-американската литература се нарекува токсикант.

³ Токсикози = труење = интоксикации; ја опишуваат состојбата на организмот како резултат на изложеност на хемикалии (т.н. отрови).

наречени **веноми**. Поимот веном⁴ се однесува на хетерогена смеса на природни токсични хемикалии (зоотоксини) кои се испорачуваат во одбрана, заштита или лов, во друг организам со инјектирање, најчесто со каснување или со убоди од оси, пајаци, мравки, скорпии и влечуги. Веномите содржат нискомолекуларни протеини, полипептиди, глукозиди, ензими и други супстанции кои може да бидат смртоносни за луѓето.

Сите хемикалии, лекови или физиолошки и фармаколошки активни супстанции кои се непознати за човековиот организам и кои имаат потенцијално несакан ефект се нарекуваат **ксенобиотици** (*xeno*=туѓ и *bios*=живот). Тие може да бидат природни, бидејќи ги продуцираат други организми во животната средина или антропогени како резултат на човековата активност во животната и работната средина. Ксенобиотиците 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 хормони, ензими, витамини, есенцијални макро- и микроелементи (*ip*. калиум, натриум, калциум), глукоза и многу други се неопходни супстанции за нормалното функционирање на организмот. Исто така, овие супстанции може да бидат многу 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 проучување на предметот, полето, целниот орган, механизмот и областа на истражувањето. Се разликуваат неколку поделби 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.

⁴ Во превод од латински јазик, *venēn(um)*, значи отров.

- **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 проценка на безбедноста и на ризикот од изложеност кој постои за хуманата популација и за 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 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 стандардите за определување на максимално дозволените концентрации (МДК) на испитуваните хемикалии во храната, водата за пиење, воздухот, работната средина и др.

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 животозагрозувачко, најчесто поради промена на активноста на некои карактеристични и специфични ензими или хормони во организмот. Токсикологијата на храната ги проучува:

- i. начините и механизмите на внес на токсичните хемикалии во храната, како и нивното создавање во тек на преработката и/или чувањето на храната;
- ii. начините на елиминацијата или намалувањето 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.

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:*

- 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 кинеската 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 г.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, цијановодородната киселина, оловото, антимоноот 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;
- египетската кралица Клеопатра (Cleopatra VII Philopator, 69-30 г.пр.н.е.) го проучувала дејството на стрихнинот и другите отрови на затвореници и сиромашни поданици. Според преданијата, таа си го одзела животот со смртоносен отров од змија, египетска кобра, која се применувала за егзекуција на противници и непријатели;
- големиот старогрчки филозоф Сократ (Socrates, 470-399 г.пр.н.е.) поради своето несогласување и остро спротиставување на системот на владеење, бил осуден на смртна казна од тогашната власт како лош пример за младите и егзекутиран со екстракт од растението кукут (*Conium maculatum* L.). 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, 371-287 г.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, се опишани голем број лековити и токсични растенија.

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**. Уште

Хипократ (Hippocrates, 460-377 г.пр.н.е.) го утврдил значењето на заштитните супстанции кои ја намалуваат апсорпцијата на токсичните супстанции од гастроинтестиналниот тракт, како заштита од труење и/или намалување на нивните несакани ефекти. Денес е ова едно од најзначајните општи начела во клиничката токсикологија.

Според историските записи, кралот Митридат VI од Понт (Mithridates VI of Pontus, 132-63 г.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 поимот митридат е синоним за антидот, а митридатизмот е постапка на внесување минимални количества отрови (хемикалии) во организмот со постепено зголемување на дозата како заштита од нивното несакано дејство.

Во Рим во 82 г.пр.н.е. е донесен првиот закон против труење, „*Lex Cornelia de sicariis et veneficis*“, со кој се забранува поседување, трговија и/или употреба на отровите. Законот е усвоен поради епидемските размери на труење во тој период на сопружници, прељубници, политички противници, свештеници и др. Во периодот околу 50-тите години од н.е., Диоскорид (Pedanius Dioscorides, 40-90 г.од н.е.) во своето дело „*Materia Medica*“ за првпат ги класифицирал отровите од растително, животинско и минерално потекло, со посебен акцент на значењето и важноста на еметиците⁵ во третманот на труење. Ова дело се смета за „златен стандард“ во науката и извор на знаења повеќе од 1500 години.

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 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 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. Парацелзиус⁶ (Paracelsus, Theophrastus Phillipus Aureolus

⁵ Препарати кои предизвикуваат повраќање.

⁶ Самиот се нарекувал Парацелзиус, бидејќи верувал дека со својата работа и достигнувањата го надминал делото на Целзиус (Aulus Cornelius Celsus, 25 г.пр.н.е.-50 г.н.е), исцелител, писател и енциклопедист во Римската империја од првиот век на нашата ера. Сите дотогаш познати документи од област на медицината, 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 духот на новото време.

Bombastus von Hohenheim, 1493-1541), лекар 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 мали дози на отров 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“

*„Ситџе сујсџианџи се оџрови, не џосџои сујсџианџија која не е оџров.
Само дозата џи џрави сујсџианџиџе да се оџров“*

Дали супстанџијата (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
Витамин А	500 IU/ден	50000 IU/ден
Кислород	20% во воздух	50 - 100% во воздух

*дозата ги прави супстанџиите 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.

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 трасираше 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*“⁷ 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:

- i. 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 Вилхем Шеле (Carl Wilhelm Scheele, 1742-1786) во 18. век успеал да го преведе арсен триоксид во гас (арсин) во реакција со азотна киселина и цинк како катализатор. Во 1836 година англискиот хемичар Џејмс Марш (James Marsh, 1794-1846) ја искористил и ја модифицирал Шелеовата постапка за детекција на арсен 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 труењата со алкалоиди, како што се колхицин и стрихнин. 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 физиологијата и експерименталната 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.

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

⁷ 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.

се бензен, толуен, метандитион (CS_2) и други растворувачи и метали (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 области, како што се токсикологија, хемија, физиологија, патологија, генетика, 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 идентификација на секоја супстанција, објавена и опишана во стручно-научна 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, UVCB*), во согласност со REACH регулативата⁸.

CAS регистрациските 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 2018 година се евидентирани повеќе од 140 милиони органски и неоргански супстанции од кои повеќе од 35 милиони супстанции во стабилна форма, како и 67 милиони протеини и ДНК секвенци со дополнителни информации за секоја супстанција. Секојдневно во регистарот се ажурираат околу 15000 дополнителни нови супстанции. Меѓутоа, само за мал број супстанции (неколку илјади) може да се најдат сигурни токсиколошко медицински информации значајни за акутната и хроничната изложеност, за заштита на животот и здравјето на луѓето.

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

- хемиски, *на пример*: тешки метали, полициклични и халогенирани јагледородороди, органофосфорни пестициди;
- физичка форма, *на пример*: прашок, пареа или течности растворливи во масти;
- извор/потекло, *на пример*: растителни токсини, опасен отпад од нафтената индустрија или биопродукти на согорување;

⁸ 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 и 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.

- употреба/изложеност, на *пример*: лекови, адитиви во храната, пестициди, растворувачи, природни токсини;
- целни органи или ткива, на *пример*: невротоксини кои го оштетуваат нервното ткиво;
- биохемиски ефекти; на *пример*: врзување и инхибирање на активноста на ензимите (холинестераза) или преведување на хемоглобин во крвта во метхемоглобин (нитрити);
- токсичен ефект (механизам на токсично дејство) врз организмот; на *пример*: канцерогеност, мутагеност или инхибиција на имунолошкиот систем; и
- методот на екстракција во аналитички цели⁹.

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

- паратионот 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);
- 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 (силна минерална киселина), предизвикува дехидратација на ткивото;

⁹ Во аналитички цели се применува класификација на хемикалии според методот на екстракција. Оттаму, сите хемикалии може да се поделат во 7 главни групи, и тоа:

1. гасови, изолирани со дестилација или со загревање во затворен сад, т.н. „*headspace*“ техника;
2. испарливи супстанции, изолирани со дестилација или со т.н. „*headspace*“ техника;
3. неиспарливи супстанции (лекови, опојни дроги и психотропни супстанции), изолирани со екстракција со органски растворувачи;
4. метали, изолирани од пепел добиен со спалување/жарење, со влажна оксидација на органскиот материјал или со ензимска хидролиза на ткивото;
5. неиспарливи супстанции (пестициди), изолирани со екстракција со органски растворувачи;
6. токсични анјони, изолирани со дијализа;
7. 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 во испитувањата и секако поради континуираниот развој на нови и/или модифицирани методи за нивна екстракција, детекција, идентификација и квантификација.

- натриум хидроксид е силна алкалија;
- флуорот е силно оксидациско средство.
- Реактивни супстанции¹⁰ со хемиски врски или функционални групи и со способност да реагираат со клеточната мембрана, биомолекулите или ткивата кои ги оштетуваат, како што се:
 - Алилалкохол, во однос на леталната доза е 100 пати потоксичен од пропилалкохол (1-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 на црниот дроб.
 - Диетилетер (C₂H₅)-O-(C₂H₅) е релативно нетоксично соединение поради слабата реактивност од присуството на силната јагледородна 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) 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 функција, транспорт на кислородот од белите дробови до клетките на ткивата;
 - ирреверзибилно врзување, карактеристично за карбениум јонот, H₃C⁺ (метил катјон, електрофил), кој се врзува со нуклеофилот, како што е азотниот атом од гванинот во состав на деоксирибонуклеинската 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 токсичен одговор во организмот, како резултат на интеракција со ендогените протеини. Притоа во организмот се формираат соединенија кои имунолошкиот систем ги препознава како ксенобиотици, по што ќе следува брз имунолошки одговор и појава на алергиска реакција.

¹⁰ Реактивните супстанции кои се формираат во тек на метаболичките процеси во организмот им припаѓаат на групата електрофили, нуклеофили, слободни радикали или редокс-реактивни соединенија.

4. ТОКСИЧНОСТ, ДОЗА, ОДГОВОР

Токсичност е физичка карактеристика на хемикалиите и мерка за нивната биолошка ефикасност во предизвикување на несакани ефекти врз сите живи организми, системи, органи, ткива и клетки. Податоците за токсичност се добиваат со пропишани аналитички постапки за испитувања од лабораториски животни, култури на клетки/ткива, бактерии и други модели, од епидемиолошки 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);
- начин на внес во организмот (преку кожа/слузокожа, перорално, со инхалација или со инјектирање);
- време на изложеност и фреквенција на изложеност (единечна доза или повеќекратни дози во тек на определен временски период);
- агрегатна состојба (цврсти, течни или гас);
- генетска предиспозиција на организмот и др.

Испитувањата на токсичноста на хемикалиите се врши со примена на некои тестови, како што се тестови за акутна и хронична токсичност, тестови за испитување на надразнување и сензибилизација на кожата и слузокожата, тестови за испитување на мутагеност, тератогеност, канцерогеност и други несакани ефекти¹¹.

Основниот критериум кој ја определува токсичноста на хемикалијата во организмот е **дозата** (концентрацијата) или ниво 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 (перорално, инхалација, дермално или со инјектирање, како што се интравенозно, интрамускулно, перкутано и др.) се внесува во организмот. Вообичаено се нарекува **надворешна** доза и се изразува на единица телесна маса ($\mu\text{g/kg}$, mg/kg , g/kg , mmol/kg , mol/kg). Внесена перорално или инхалирана 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. Апсорбираниот дел од надворешната доза се нарекува **внатрешна** или апсорбирана доза. Ефикасноста на хемикалијата во однос на

¹¹ 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 *in vitro* 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 експериментални животни. Исто така, познати се бројни тестови за испитување на мутагеноста, како што се *Ames* и *Drosophila* тест 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 определувањето 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.

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 хормоните и ензимите, и дисконтинуиран, што значи смрт на организмот. Интензитетот на одговорот ќе зависи од дозата на токсичната супстанција или на нејзиниот метаболит на активните места (рецептори).

Рецептори се специфични биохемиски системи на површината на клетката со кои хемикалијата заемно реагира 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.

Заемното дејство меѓу хемикалијата и рецепторот се должи на формирањето на соодветна хемиска врска, 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), меѓу 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, меѓу молекулите на хемикалијата-клуч и соодветните рецептори-брава. Хемикалиите со определени структурни карактеристики кои предизвикуваат специфичен биолошки одговор во организмот се нарекуваат **агонисти**¹², во спротивно ако не го поттикнуваат или го спречуваат биолошкиот одговор се нарекуваат **антагонисти**¹³.

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 ГИТ¹⁴; и
- системските фактори, како што се полот, возраста, генетските и физиолошките фактори и др.

Дозата во организмот може да биде ниска поради слабата 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**. 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.

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,

¹² 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.

¹³ Антагонисти се супстанции кои се врзуваат силно за рецепторите со што го спречуваат врзувањето на лигандот и на тој начин го деактивираат рецепторот.

¹⁴ ГИТ - хранопроводник, желудник, тенко и дебело црево и ректум.

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 супстанција при внес во организмот и др. Колку е помала бројната вредност за LD₅₀, хемикалијата е потоксична (Табела 2).

Табела 2. Акутна токсичност, LD₅₀, за некои хемикалии

Хемикалии	LD ₅₀ (mg/kg, орално, за стаорец)
Вода	80000
Шеќер	30000
Етанол (Етилалкохол)	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*)¹⁵, 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*)¹⁶, 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,

¹⁵ Најголемо утврдено количество од испитуваната супстанција со кое нема да се забележат несакани ефекти по животот и здравјето на луѓето.

¹⁶ Најмало утврдено количество од испитуваната супстанција која може да предизвика несакан или токсичен ефект по животот и здравјето на луѓето.

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.

Причините за појавата на карактеристични и/или различни 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 и децата може да биде различна. Фенобарбиталот кај возрасните делува седативно, а кај децата може да предизвика хиперактивност. Метилфенидатот има стимулантно дејство кај возрасните, 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 го забавува 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 и оние што се помалку изложени на дејството на алкохолот, како што се жените споредено со мажите, некои етнички групи и лица со оштетување на црниот дроб и бубрезите, ефикасноста на процесот на елиминација на алкохолот од организмот ќе биде многу мала.

Секој организам реагира на свој карактеристичен начин, малку поразличен од другиот организам поради појава на промени или измени во ензимите, т.н. **полиморфизам**, кои се вклучени во процесот на метаболизирање. Полиморфизмот може да се појави поради мутации односно оштетување или промени во делот на ДНК кој го содржи генетскиот код на карактеристичниот ензим. Недостаток или намалена активност на ензимите кои учествуваат во процесите на биотрансформација во организмот може да предизвикаат несакани или спротивни реакции.

На пример:

- i. Пред хируршката интервенција на пациентите вообичаено им се дава лек сукцинилхолин или 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 недостаток на ензимот бутирилхолинестераза (Butyrylcholinesterase, BCHE; EC 3.1.1.8) кој ја катализира реакцијата на разложување на лекот или поради инхибицијата на неговата активност.
- ii. Етанолот (етилалкохол) во организмот се метаболизира во црниот дроб во присуство на два специфични ензими. Едниот од нив, алкохол

дехидрогеназа, 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 меѓу населението во Јапонија и меѓу Индијанците во Северна Америка. Вториот ензим, алдехид дехидрогеназа учествува во биотрансформацијата на ацеталдехидот во оцетна киселина. Непријатното чувство и црвенило на лицето се чести симптоми кои се појавуваат поради недостаток од овој ензим и акумулација на ацеталдехидот во организмот.

Хемикалиите многу често ги инхибираат ензимите кои го катализираат нивниот метаболизам и со тоа може да влијаат на нивното депонирање во масното ткиво или коските и на промената, односно зголемувањето или намалувањето на токсичниот ефект во организмот. Изложеност на луѓето со голем број природни супстанции присутни во храната, индустриски хемикалии или со пестициди, исто така, може да предизвика инхибиција на активноста на некои ензими во организмот. Познати се многу примери, но особено карактеристичен е т.н. „синдромот на сирење“ кој се среќава многу често кај пациенти кои употребуваат лекови, антидепресиви. Некои видови сирење и други производи, како што се напивките со квасец, пиво или црвените вина и рибите содржат високи концентрации на тирамин¹⁷. Во организмот оваа супстанција се метаболизира со ензими чија активност може да биде инхибирана поради дејството на некои антидепресиви. Високата концентрација на тирамин во организмот ќе предизвика појава на несакани ефекти, како што е зголемен крвен притисок кој во многу случаи може да биде причина 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 поголем¹⁸. Покрај дозата, времето на изложеност на хемикалии е вториот и значаен фактор кое може битно да влијае врз нивниот токсичен ефект. Бидејќи алкохолот е лесно достапен и многу луѓе го конзумираат, постои голема веројатност дека ќе предизвика посилно 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

¹⁷ 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 класичните биогени амини, како што се катехоламини, серотонин и хистамин. Тираминот се синтетизира во организмот од аминокиселината тирозин под дејство на ензимот тирозин декарбоксилаза (ЕС 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, банани, сусам, бадеми, мешунки, авокадо и др.

¹⁸ 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.

организмот на хемикалии може да биде еднократна или повеќекратна односно продолжена изложеност.

Изложеност на организмот со високи концентрации на хемикалијата во тек на 24 часа ќе предизвика појава на **акутна токсичност**. Ефектот ќе се појави брзо, неочекувано, со силно изразени симптоми, непосредно по изложеност како резултат на брзата апсорпција на високите концентрации на хемикалиите во организмот. *На пример*: изложеност на високи концентрации од калијум цијанид ќе предизвика смрт на организмот во тек на неколку минути. Несаканите ефекти во најголем број случаи се реверзибилни. Акутната токсичност се изразува со средната летална доза¹⁹, (LD_{50}) или со летална концентрација (Lethal Concentration 50, LC_{50}). LC_{50} 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 животните се означува со LC_{50} , и се изразува во mg/L (ppm)²⁰.

Субакутната токсичност се манифестира со продолжена изложеност во тек на 1 месец. Ефектите се идентични како и во случај на акутната изложеност, но со послабо изразени симптоми. **Субхроничната** токсичност се манифестира со продолжена изложеност во тек на 1-3 месеци, многу често кај лица 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 тек на подолг временски период и тоа од 3 месеци до неколку години. 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 мали и постојани оштетувања на одредени клетки или ткива кои водат кон сè поголеми оштетувања во организмот, како што е изложеност на тешки метали, *на пример*: арсен, кадмиум, олово и жива. Исто така, хроничната токсичност може да се појави 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 масти, како што се хлорираните 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

¹⁹ Класичниот LD_{50} тест кој е воведен во испитувањата во 1927 година се употребувал до 2002 година. Со цел да се намали бројот на животните кои непотребно се третираат и жртвуваат, во меѓувреме 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 на зголемување и намалување на дозата (*up-and-down procedure*, UDP).

²⁰ Parts per million (ppm), во превод од латински јазик, значи дел од милион; претставува начин на изразување на концентрацијата на супстанцијата во соодветен медиум. *На пример*: концентрација од 1 ppm претставува 1 mg супстанција во 1 литар вода (1mg/1L) или во 1 kg почва (1mg/1kg) или во друг соодветен медиум.

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 храна, вода, воздух може да предизвика појава на хронична токсичност. Некои супстанции, како што се цијанидите никогаш не предизвикуваат појава на хронична токсичност. Силициум диоксидот (SiO_2) 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, главоболки и др., 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 може 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;
- v. Трихлоретиленот и метилживата се акумулираат во мозокот.

Концентрацијата на сите хемикалии кои имаат 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 предатори кои се на самиот врв од синџирот на исхраната.

Биоакмулацијата 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 биоакмулираат 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 биоакмулацијата 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. Изложеноста преку дигестивниот систем, односно преку храната во овој случај не е вклучена. Вкупното количество на апсорбираната супстанција во организмот е разлика меѓу нејзиниот внес и нејзината елиминација од организмот преку респираторната размена, метаболичката биотрансформација, фекалната елиминација или разредувањето на супстанцијата, познато како псеудоелиминација²¹.

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 биоакмулација и биоконцентрација и тоа преку биоконцентрацискиот фактор, коефициентот на распределба *n*-октанол/вода (K_{ow}), биоакмулацискиот фактор и др.

Биоконцентрацискиот фактор (BioConcentration Factor, BCF) го изразува односот на концентрацијата на супстанцијата (X) во масното ткиво или друго ткиво на рибата, и во водата или нејзината непосредна околина, претставен со релацијата (3).

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

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

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

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

²¹ 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.

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.

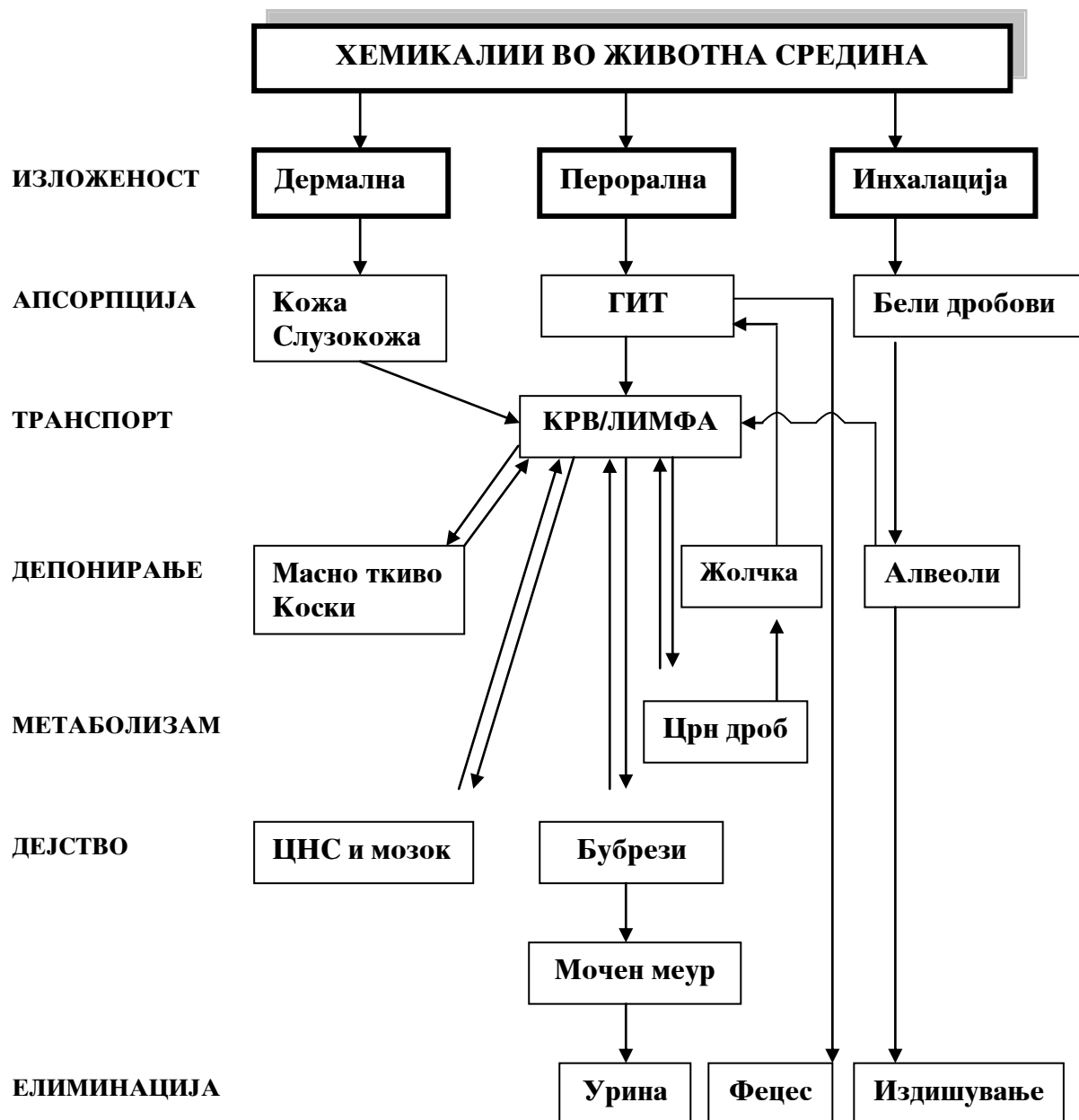
Појавата на токсичниот ефект на хемикалиите не зависи само од нивната концентрација (доза) и времетраењето на изложеност, туку и од индивидуалните карактеристики и начинот на кој нашиот организам ќе одговори на дејството на токсичните хемикалии во процесот познат како **токсикокинетика**. Поимот се однесува на проучување на процесите на **Апсорпција**, **Дистрибуција**, **Метаболизам** и **Елиминација** (АДМЕ) на токсичните хемикалии и нивните метаболити. Комбинираните интеракции меѓу овие процеси ја определуваат дозата која ќе предизвика оштетување на ткивата, на органите и на системите во 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.

Токсикодинамиката ги следи интеракциите на сите хемикалии со нивните биолошки цели (протеини или нуклеински киселини), функционалните и структурните промени во клетките како резултат од несаканите (токсични) ефекти. Овој процес е поделен на неколку реакциски фази, и тоа:

- **примарна реакциска фаза** во која хемикалијата реагира со рецепторот или со целниот орган;
- **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 др.;
- **физиолошки манифестации** или однесување како резултат на ефектите кои ги предизвикуваат хемикалиите, како што се промени на виталните функции на организмот (температура, пулс, крвен притисок, промена на респирација), дејство врз ЦНС (халуцинации, конвулзии, атаксија, парализа, кома), ефекти врз имунолошкиот систем, тератогеност, мутагеност, канцерогеност и др.

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 конзумирање на контаминирана храна или вода, со инхалација (вдишување) преку респираторниот систем или дермално (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, капиларна и 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, $50-100\text{ m}^2$, 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 надразнувачки гасови кои се производ од индустриските процеси и согорувањето на горивата во моторните возила, како што се озонот, сулфурните и азотните оксиди 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 надразнување на кожата, но некои од нив имаат и нагрзувачко дејство, како што се киселините (сулфурна киселина) или алкалиите (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 инсекти и растенија, како што се пчели, стршени или отровен бршлен може да предизвикаат надразнување на кожата. Хемикалиите кои не се апсорбираат и немаат надразнувачко или нагрзувачко 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 се токсични во високи концентрации²². Во тек на еволутивниот развој, луѓето секогаш биле изложени на дејството на безброј потенцијално токсични хемикалии, како што се природните токсини од растително и животинско потекло, арсен (As), олово (Pb) и жива (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, фецесот (измет) и др. Поради тоа, црниот дроб и бубрезите имаат значајна улога во регулирање на нивната биорасположливост во организмот и брзината на елиминацијата на ксенобиотиците.

Процесот на метаболизирање (или биотрансформација) на токсичните хемикалиите во организмот и нивното преведување во неактивни и/или помалку токсични супстанции (метаболити) 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 хемикалиите. Исто така, црниот дроб во организмот учествува и во многу други процеси, како што се синтеза на протеини, уреа, уринска киселина, во активација на некои витамини (D и E), хематопоеза²³, (де)аминација

²² 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.

²³ Хематопоеза (*hemo*=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.

на аминокиселините, фагоцитоза, катаболизам 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 т.н активација, и втора фаза т.н. биоконјугација 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 оригиналната супстанција 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 моноаминооксидаза кој содржи флавин (Flavin-containing Mono Oxygenase, FMO);
 - пероксидази;
 - хумани аминоксидази.

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)

- **II Фаза (биоконјугација).** Активните поларни или неполарни метаболити од првата фаза под влијание на ензимите трансферази (микрозомните, митохондријалните и цитоплазматските ензими) од црниот дроб се врзуваат (конјугираат) 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, преку жолчката или фецесот.

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

1. Хемиски реакции. Главните хемиски реакции на првата фаза се оксидација, редукција 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).

- **Редукција** е хемиска реакција која е поретко застапена од оксидацијата. Со редукција 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;
- петвалентните 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:*

- ацетилхолинот²⁴, 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;
- винил ацетат → во ацетат и ацеталдехид.

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

- **Коњугација** или врзување на ксенобиотици со ендогени и егзогени супстанции присутни во организмот, како што се глукуронска киселина, бензоева киселина или со аминокиселините (глутамин, глицин, цистеин и серин) придонесува во формирање на помалку токсични супстанции кои во врзана форма се исфрлаат од организмот преку урината, жолчката и фецесот. Исто така, цијанидите (CN⁻) во реакција со тиосулфати (S₂O₃²⁻) 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-CoA. На почетокот на реакцијата карбоксилната група од киселината ќе реагира со ацетил-CoA, а потоа со соодветната аминокиселина.

На пример:

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

²⁴ 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 антихолинергици. Тие може да предизвикаат појава на многу несакани ефекти, парализа, конвулзии, кома и смрт во зависност од нивната концентрација.

- изоникотинска киселина се коњугира со глицин, а потоа се биотрансформира во изоникотинурна киселина.
- **Конјугација** 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.
- **Конјугација** 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 (-CH₂CHO) во присуство на ензимот ацетилтрансфераза (EC 2.3.1) или N-ацетилтрансфераза и кофактор ацетил-CoA (ацетил-Coenzim A, CoA) 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 апсорбираат²⁵ 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 тип на биотрансформација на лековите.

²⁵ Макромолекулите се внесуваат во внатрешноста со помош на везикули низ мембраната на клетката.

Активација претставува тип на биотрансформација при која хемикалијата (супстанција) инактивна *ин виџиро*, во организмот може да се биотрансформира во активен метаболит. Инактивните физиолошки супстанции кои се метаболизираат во организмот и се преведуваат во активни облици, се наречени пролекови. *На пример:*

- i. Хексаметилентетрамин → во активен метаболит, формалдехид;
- ii. Хлоралхидрат → во активен метаболит, трихлоретанол;
- iii. Пронтозил → во активен метаболит, сулфаниламид;
- iv. Талампицилин → во активен метаболит, ампицилин;
- v. Карфецилин → во активен метаболит, карбеницилин.

Во некои случаи, одредени хемикалии во организмот со процес на т.н. „**летална синтеза**“ или биоактивација се метаболизираат и се трансформираат во реактивни метаболити чија токсичност ќе биде многу посилено изразена отколку на оригиналната хемикалија. На тој начин се формираат електрофилни продукти или електрофили²⁶ кои реагираат со клеточните макромолекули во внатрешноста на клетките, како што се протеините, липидите и нуклеинските киселини, предизвикувајќи појави на цитотоксичност, некроза²⁷ на клетките, мутации или малигни промени, имунотоксични ефекти и др. *На пример:*

- i. активната супстанција ацетаминофен (парацетамол) се метаболизира во потоксичен метаболит, *N*-ацетилбензокинон имин (NAPQI);
- ii. метанолот (метилалкохол) се метаболизира во црниот дроб, преку формалдехид, до мравска киселина која е метаболит со силно изразено токсично дејство врз очниот нерв во организмот;
- iii. етиленгликолот се метаболизира во потоксичен метаболит, оксална киселина;
- iv. ароматичните јаглеводороди се метаболизираат во потоксични метаболити, епоксиди и феноли;
- v. паратионот (органофосфорен инсектицид) се метаболизира во потоксичен метаболит, параоксон.

Биотрансформацијата на хемикалиите или на активните супстанции во организмот може да настане и како резултат од промената на нивната активност. Многу често активната супстанција, лекот, 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 биотрансформација на хемикалиите може да влијаат факторите кои што се поврзани со организмот и/или со хемикалијата.

²⁶ 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 СYP ензимите. Некои супстанции, како што се полициклични јаглеводороди (бензо[α]пирен и бензо[α]антрацен), и ароматични амини (4-аминобифенил, нафтиламин и бензидин) подлежат на метаболичка трансформација во канцерогени електрофили.

²⁷ Некроза (*necrosis*=мртов) е патолошки процес кој се карактеризира со прерана смрт на клетките во ткивото или органот.

- **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 митохондриските ензими.

- **индукција на митохондриски ензими**

Голем број липофилни супстанции т.н. ензимски индуктори, може да ја стимулираат и забрзаат биосинтезата на митохондриските ензими и концентрацијата на CYP 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 супстрати²⁸ на еден или на повеќе митохондриски ензими, меѓутоа секој супстрат не е истовремено и индуктор.

На пример, митохондриските ензими учествуваат во метаболизирањето на пиретрин инсектицидот, 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 пестицидите (DDT, линдан), индустриските хемикалии (бензен), халогенираните јаглеводороди, полициклични ароматични јаглеводороди (Polycyclic Aromatic hydrocarbons, PAH), лековите (барбитал), етанолот и никотинот се докажани индуктори на митохондриските ензими во црниот дроб на човекот.

- **инхибиција на митохондриски ензими**

Настанува кога две или повеќе хемикалии или супстрати се натпреваруваат за местото на врзување во митохондрискиот 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 елиминација на хемикалијата од организмот ќе се продолжи, а нејзиното дејство ќе се засили. Такви инхибитори се некои пестициди, 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 CYP изоензим, тие ќе се натпреваруваат за неговиот активен центар

²⁸ Органска молекула во улога на реактант се нарекува супстрат.

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 формирано продукт 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 продукти кои се хемиски реактивни и познати како **слободни радикали**²⁹. 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 на цистеинот или глутатионот, сулфурот на метионинот, примарната или секундарната amino група на лизинот, аргининот или хистидинот, аминокрупата на пуринските бази од рибонуклеинската киселина (РНК) и од деоксирибонуклеинската киселина (ДНК), кислородот од пурините и пиримидините на РНК и ДНК, и др. Реакциите меѓу 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 механизам кој вклучува реакција со специфични протеини (ензими) или преку промена 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

²⁹ Слободните радикали се многу реактивни молекули или делови од молекули кои имаат еден или повеќе неспарени електрони во надворешната орбитала. Тие најчесто настануваат со примање или со губење на еден електрон или со разградување на ковалентната врска. Исто така, слободните радикали се формираат и во процесите на биотрансформација на канцерогените хемикалии, како што се нитрозамините, нитросоединенијата, диетилстилбестрол, бензо[α]пирен и нафтиламин и др. Супероксидите, хидропероксил и особено реактивните хидроксирадикали заедно со водород пероксидот може да го оштетат ткивото и ДНК во клетките директно или индиректно, преку нивните реакциски продукти. Оштетувањето е резултат на т.н. оксидативни лезии. Реактивните оксиди најмногу ги оштетуваат липидите, нуклеинските киселини и протеините.

имунолошката компонента, при што протеин-метаболичкиот 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.

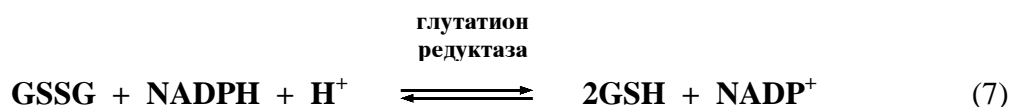
Алергиските реакции се резултат од реакцијата на нашиот имунолошки систем на присуството на некои антигени во организмот.

Во клетките и во организмот постојат неколку заштитни механизми кои овозможуваат отстранување на реактивните хемикалии, како што се реактивниот кислород и слободните радикали, со учество и помош на антиоксидансите, како што се витамините Е и С, каротеноидите (β -каротен), лутеин, ликопен, минерал селен, тиоли 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 клеточните компоненти 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 невродегенеративни заболувања, како што се Паркинсонова и Алцхајмерова болест. Редуцираниот глутатион учествува во неутрализирањето 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 ензим глутатион редуктаза и кофактор 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 (*на пример*: оловото се депонира во коските). Голем број липосолубилни хемикалии, тешко се метаболизираат и поради тоа не се излачуваат 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 полесно се ослободуваат и навлегуваат во системската циркулација, предизвикувајќи појава на долготрајни несакани ефекти.

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, млекото³⁰, потта, плунката, косата³¹ и фецесот. 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 (хронична или акутна), афинитетот на хемикалиите за некои ткива или органи, видот и формата на хемикалиите (слободна или врзана форма) во крвта и во ткивата, капацитетот на метаболичките процеси за нивното преведување во растворливи метаболити, функцијата на бубрезите и др.

³⁰ 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.

³¹ Преку косата се елиминираат многу хемикалии, како што се опојните дроги и психотропните супстанции, некои лекови, живините соединенија и др. Испитувањата на косата може да се искористи како биомаркер на изложеност на овие хемикалии.

Полувреме на елиминацијата ($t_{1/2}$) е карактеристична вредност за секоја хемикалија. Тоа е време 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 часови или денови, многу бавно се елиминираат од организмот и поради тоа се биоакумулираат.

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;
 - големиот број хемикалии или нивни метаболити кои имаат способност да се врзуваат за ДНК, предизвикуваат структурни промени и влијаат врз натамошниот развој на канцерогенезата. Бензо[α]пирен во организмот се трансформира во поактивна т.н. епоксидна форма која реагира со гванинот кој е нуклеотидна база во ДНК-молекулата; и
 - металните катјони кои реагираат со фосфатните анјонски групи во полинуклеотидите ги инхибираат процесите на репликацијата на ДНК и синтезата на РНК.
- **Нарушување или оштетување на клеточната структура**
На пример:
 - инхалацијата на азот диоксид (NO₂) и чадлива сулфурна киселина ќе предизвикаат оштетување на површинскиот (мукозен) слој на респираторниот систем;
 - високата концентрација на озон (O₃) може да предизвика пероксидација на незаситените масни киселини во липидниот дел на мембраната како и оштетување на клеточната структура; и
 - оксидите, сулфур диоксид (SO₂), NO₂ и O₃ имаат фитотоксично дејство.
- **Инхибиција на активноста на ензимите**
На пример:
 - флуоридите ја инхибираат активноста на α -амилазата, ензим кој е неопходен за разложување на скробот во малтоза;

- кадмиум јонот (Cd^{2+}) кој е хемиски сличен на цинк јонот (Zn^{2+}) ги инхибира ензимите кои содржат Zn^{2+} кофактор³²;
- берилиум јонот (Be^{2+}) ги инхибира ензимите кои содржат магнезиум јон (Mg^{2+}) кофактор;
- тешките метали, како што се оловото (Pb), кадмиумот (Cd) и живата (Hg) по апсорпција во организмот се врзуваат за сулфхидрилните групи ($-\text{SH}$) формирајќи ковалентна врска со сулфурниот атом. На тој начин се инхибира активното место на ензимот со делумно намалување или целосно инхибирање на неговата активност;
- орѓанофосфорните соединенија, по апсорпција во организмот ја инхибираат активноста на ензимот ацетилхолинестераза со формирање на ковалентна врска со функционалната група ($-\text{CH}_2\text{OH}$) од серинот на активното место во молекулата на ензимот;
- некои токсични метаболити ја инхибираат ензимската активност во организмот.

На пример: Натриум флуороацетат ($\text{FCH}_2\text{CO}_2\text{Na}$) е екстремно токсична хемикалија (пестицид од групата на родентициди). Тој во организмот на животните се биотрансформира во потоксичен метаболит, флуороцитрат, силен инхибитор на ензимот аконитаза кој ја катализира конверзијата на цитрати во изоцитрати во Кребсовиот циклус³³. Инхибицијата на овие ензими ќе предизвика акумулација на цитратите и нарушување на 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:*

- апсорпцијата на поленот во организмот на чувствителните лица може да предизвика алергиска реакција како резултат од ослободување на хистаминот. Оваа супстанција има силно вазодилататорно дејство;
- тетрахлорметанот (CCl_4) по апсорпција во организмот се разградува во црниот дроб со формирање на силно реактивни слободни радикали, како што се $^*\text{CCl}_3$ и Cl^* , кои ги оштетуваат хепатоцитите, поради реакција со клеточните компоненти. Оштетувањето на црниот дроб предизвикува ослободување на адреналинот, ефикасен хормон и невротрансмитер кој учествува во многу значајни биолошки реакции во организмот;
- со процесот на хелатизација³⁴ во организмот се апсорбираат и се задржуваат најчесто активните супстанции, додека преостанатите се

³² Кофактор е непротеинска компонента, најчесто метален јон (K^+ , Na^+ , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+}) или органска молекула, коензим.

³³ 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.

³⁴ Процесот кој настанува при реакција на атомите на металите како *електрон-акцептори* и атомите на кислород, азот или сулфур во молекулата на соединението како *електрон-донори*. Во

елиминираат. Хелатизацијата може да биде причина за појавата на токсичност на одредени хемикалии.

- изложеност на метандитионот (CS_2) го намалува количеството на цинк во организмот на експерименталните животните, поради зголемено излучување преку урината како резултат од хемиската реакција на CS_2 со слободните аминокрупи од протеините во ткивата. Притоа се формираат нестабилни органски соединенија, тиокарбамат и тиазолидон 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 присуство на токсични 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 биопродукти 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 компоненти, како што се јаглехидратите, липидите, протеините и нуклеинските киселини. Слободни радикали може да предизвикаат дијабетес, ревматичен артритис, автоимуни, кардиоваскуларни, дерматолошки, невролошки и малигни болести. Некои супстанции, контаминенти во атмосферата, како што се озонот, азотниот диоксид, пероксиацетил нитратот (Peroxyacetyl nitrate, PAN)³⁵ и други имаат силно изразено дејство, слично на слободните радикали.

- **Нарушување на ендокрината функција во организмот**

Голем број егзогени хемикалии, 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.

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.

³⁵ PAN ($C_2H_3O_5N$) е токсична хемикалија и значајна компонента на фотохемискиот смог.

Во животната и/или во работната средина човековиот организам многу често може да биде изложен на истовремено дејство на повеќе хемикалии. Заедничкиот токсичен ефект на смесата од хемикалии врз организмот е непредвидлив и во многу случаи различен од ефектот на секоја хемикалија поединечно врз организмот. 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. За да се постигне првобитниот ефект треба да се зголеми дозата. Толеранцијата се појавува поради промени во метаболизмот, зголемена продукција на ензими и заштитни супстанции или поради промени при кои настанува намалување на бројот на рецепторите.
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 антихистаминици, 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 иста група на орѓанофосфорни пестициди ќе предизвикаат во организмот два пати посилен ефект на инхибицијата на ензимот ацетилхолинестераза.
3. **Синергизам** (синергистички ефект) или т.н. „коктејл 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) предизвикува значително 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.
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) со тешките метали;
- ii. Хемикалии 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 рецептор-антагонисти.

- **Функционален или физиолошки антагонизам** - две хемикалии кои предизвикуваат спротивни физиолошки ефекти во организмот, заедно се урамнотежуваат. *На пример:*
 - адреналин (стимулатор на ЦНС) и диазепам (депресив на ЦНС); и
 - високи дози на кофеин и фенобарбитал.
- **Хемиски антагонизам** или инактивација - со хемиска реакција меѓу две хемикалии (антагонист и токсична супстанција) се добива производ, кој е помалку токсична супстанција. *На пример:*
 - димеркапрол (антидот BAL) или пенициламин како хелатирачки супстанции со тешките метали 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 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 ја забрзуваат елиминацијата на хемикалиите од организмот.
- **Рецептор-антагонисти** или блокатори - со компетитивното врзување на определена активна супстанција (антидот) на истите рецепторите на кои се врзуваат и токсичните хемикалии се спречува појавата на 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 се врзува за истиот ензим (алкохол дехидрогеназа) како и метанолот со што се спречува оксидацијата на метанолот во формалдехид и неговото несакано дејство врз очниот нерв; и
 - тамоксифен како антиестроген лек, го намалува ризикот од појава на рак на дојка кај жените.

7. ФИЗИОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА НА ТОКСИЧЕН ОДГОВОР (ЕФЕКТ)

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 хемикалии со кожата, слузокожата, очите, ГИТ и респираторниот систем многу често во вид на надрозувачки 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 (срце, црн дроб, бели дробови и др.). 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 електричните 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, 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; и
 - некои хемикалии, како што се цијаниди (CN^-), азид анјон (N_3^-) и јаглерод моноксид (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 асфиксија или недостаток на кислород во клетката.
- **Политоичен ефект** е истовремено оштетување на повеќе органи (кожа со мукозна мембрана, бели дробови, црн дроб, бубрези, коскена срцевина) и системи (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 на меките ткива на црниот дроб, бубрезите и на црвените крвни клетки (еритроцитите). Исто така, DDT се биоакумулира во масното ткиво на организмот, меѓутоа токсичниот ефект ќе се манифестира на ЦНС.

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 (толуен, халогенирани јаглеводороди, кетони, гликол етри и естри), винил хлоридот, тешките метали (арсен, жива, олово), кардиоглукозиди (дигитоксин, дигоксин, сциларен), аконитинот и други, врз срцето изразено преку:

- функционални промени, како што се нарушување на ритмот, 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 дробови³⁶ 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 (*вр.* сулфур диоксид) кои се растворливи во вода делуваат врз горните дишни патишта, додека гасовите кои се липосолубилни (*вр.* фозген) делуваат врз белодробното ткиво. Прашината од силициум или азбест предизвикува фиброзни промени во пулмонарното ткиво, додека прашината од јаглен, памук и 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, мравска 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 (едноставни³⁷ и хемиски³⁸), 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, пиролидински алкалоиди, сулфаниламид, тетрациклини, тиоридазин, уретан, фалоидин и други, врз црниот дроб изразено со:

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

³⁶ Во превод од латински јазик, *pulmō, pulmōnēs*, значи бели дробови.

³⁷ Едноставни асфиксанти 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.

³⁸ Хемиски асфиксанти, 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 (силициум диоксид);
- дејство врз тубуларната функција (парацетамол, жива, олово, кадмиум, охратоксин А); и
- вазоконстрикција или инхибиција на регулацијата на бубрежната функција (калај дишромат).

- **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 пример, 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 маса³⁹, миелинот⁴⁰, периферните неврони и синапси, како и локализирани 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 дерматитис⁴¹ 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.;
- хлоракни⁴² на кожата при изложеност на диоксин;

³⁹ 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.

⁴⁰ Миелинот е бела масна супстанција, смеса од протеини и липиди, која ги обложува аксоните на некои нервни клетки, формирајќи притоа електричен изолаторен слој.

⁴¹ Воспаление на кожата при непосреден контакт со хемикалии.

⁴² 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 созревавање, 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 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 нервноендокрините 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 јагледородороди, 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 шок⁴³ со летален исход;
- имуносупресија, 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 јагледородороди, полихлорирани бифенили, формалдехид, хлорфеноли, хексахлоробензен, *N*-нитрозодиметиламин⁴⁴ 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.

⁴³ 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.

⁴⁴ 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 биопродукти во процесите на индустриското производство на храната и пијалациите, имаат канцерогено дејство.

Мутагеното дејство е карактеристично за полицикличните ароматични јаглеводороди, хетероцикличните амини и други хемикалии. Ефектот врз соматските клетки може да биде проследен со метаболичка дисфункција, појава на одредени болести (атеросклероза)⁴⁵ 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 Карнофски (*Karnofsky's Law*)⁴⁶ 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 (сахароза и 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 хипо- или хипер-витаминоза (недостаток или вишок на витамини А, В₃, В₅, В₇, В₉, В₁₂, С, D₂, Е, К), природни и есенцијални хормони (естрадиол, прогестерон, различни простагландини), аденин (нуклеинска база од ДНК), аминокиселина метионин, недостаток на есенцијални метали во организмот (цинк, манган, кобалт), вирусни инфекции, зрачење, физички трауми, некои лекови (талидомид)⁴⁷ 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

⁴⁵ 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.

⁴⁶ Истражувањата на др. Karnofsky и др. 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.

⁴⁷ Информациите за токсичноста на хемикалиите се добиваат од студии со експериментални 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 препаратот Талидомид во 1956 година, како седатив за смирување и за спречување на утринските тегоби кај бремените жени е издадена врз основа на соодветни тестови на стаорци (*ip.* LD₅₀). Тестовите на животни не вклучувале испитување на ефектите на лекот во тек на бременоста (тератогено дејство). Препаратот се употребувал во период 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. Денес, испитувањата и одобрувањето на лековите за хумана употреба може да траат 8-12 години, во кои се вклучени испитувања на повеќе видови експериментални животни и строго регулирани клинички студии на луѓе.

промени. Притоа, не предизвикуваат оштетување на организмот на мајката, и ефектот не е наследен кај потомците.

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

- **Физиолошки ефекти**, кои ги предизвикуваат 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, супероксидизмутазата 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 НА ТОКСИЧЕН ЕФЕКТ

Изложеност е процес со кој се дефинира непосредниот контакт на организмот со контаминентите, најчесто хемикалиите или контаминираниот медиум, во тек 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, рудниците, термоцентралите, 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, готвење, пушење 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, полихлорираниите 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 е 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. Ови 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 токсичните ефекти врз организмот. Меѓутоа, врската меѓу 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 Биомаркер

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 меѓу биолошките системи и потенцијалната опасност која може да биде хемиска, физичка или биолошка. Исто така, преку биомаркерите може да се определуваат квантитативните карактеристики на нормалните физиолошки процеси, патолошките процеси, фармаколошкиот одговор на активната супстанција или лекот во терапијата, изложеност на хранливи 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 меѓу биолошките ефекти и нивото на контаминација во животната средина. Добиените сознанија и извлечените заклучоци претставуваат извонредна алатка во проценката на изложеноста, ефектот и чувствителноста на организмот кон некои хемикалии.

Биомаркерите може да се поделат во три меѓусебно поврзани групи:

- i. биомаркери на изложеност;
- ii. биомаркери на одговор/ефект; и
- iii. биомаркери на чувствителност.

8.1.1 Биомаркер на изложеност

Биомаркер на изложеност претставува хемикалија или метаболит или продукт 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, фецесот или 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*)⁴⁸. 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 урината на изложените работници;
- ii. кадмиумот се определува во урината на работниците изложени во работната средина; и
- iii. диоксин, во мајчиното млеко на жените, во периодот на лактација, изложени во животната средина.

⁴⁸ Во превод од латински јазик, значи по смрт.

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.

8.1.2 Биомаркер на одговор/ефект

Биомаркер на одговор/ефект е мерлива биохемиска или физиолошка промена или промени кои се манифестираат во однесувањето на организмот. Овие промени може директно да се поврзат со изложеност на хемикалиите.

На пример:

- i. присуство на некои ензими или специфични протеини во крвта како резултат на повреди 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 како маркер на изложеност на органофосфорни и карбаматни пестициди; и
- iv. хромозомски нарушувања, аномалии или мутации како маркери на изложеност на генотоксични супстанции.

Биомаркери на одговор/ефект не се специфични за изложеност на соодветна хемикалија, поради тоа добиените резултати понекогаш многу тешко може да се интерпретираат. Сепак, тие се многу значајна и користна алатка за утврдување на механизмот на дејството на хемикалиите, како и за заштита на животот и здравјето на луѓето.

8.1.3 Биомаркер на чувствителност

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, како што е недостатокот на глукоза-6-фосфат дехидрогеназата имаат силно влијание врз индивидуалната чувствителност; и
- ii. поради слабеење на имунолошкиот систем, организмот е почувствителен на инфективни заболувања.

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 по изложеност на токсичните хемикалии. Во практиката, некои биомаркери може да се искористат за да се докаже изложеност на токсични супстанции во минатото (олово во коските), други за временски блиска изложеност (арсен во урината) или да се предвиди трендот на изложеност на некои хемикалии, како што се пестицидите, 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 многу често може да биде причина за сериозни здравствени проблеми.

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 јагледородороди, 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, желудечна 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 хроматографско испитување на лесно испарливи супстанции, како што се алкохолите, естрите, етрите и др. Дестилација од кисела средина се применува за испитување на лесно испарливи киселини, како што е цијановодородна 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. **Молекуларна 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 реакција⁴⁹ на испитуваната супстанција (аналит) со некој познат реагенс⁵⁰ (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 микрочистални 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 скрининг⁵¹. Хемиските тестови не се специфични и во многу случаи може да покажат лажно-позитивен или лажно-негативен резултат⁵². Во испитувањата најчесто се применуваат: Маркисов тест (*Marquis test*), Манделинов тест (*Mandelin test*), Скотов тест (*Scott test*), Дил-Копани тест (*Dille-Koppanyi test*), Дукуеноа-Левин тест (*Duquenois-Levine test*), Ван Урк (или Ерлихов) тест (*Van Urk* или *Ehrlich's test*) и др. Реагенсите кои се применуваат може да се поделат во две групи:

⁴⁹ 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.

⁵⁰ 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.

⁵¹ Во превод од англиски јазик, *screening*, значи проверување, проверка.

⁵² 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.

- **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 алкалоиди;
 - iii. Фолин-Чоколте (*Folin-Ciocalteu*) реагенс за 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 јаглевородороди, 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 тек на времето. Исто така, солите дават 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 Микрокристални тестови

Микрокристални 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 посепцифични 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, дестилацијата⁵³, 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. C-H анализа. Современите физички методи се карактеризираат со минимално количество потребен материјал (од 1,0 µg до 10 mg) и релативно кратко времетраење на анализата. Најраспространетите 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 промени во енергетската состојба на атомот или на молекулата од супстанцијата. Можноста да се определи фреквенцијата на зрачењето

⁵³ 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.

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 една 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. Стереоизомерите⁵⁴ 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 коњуигирани 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 добиваат корисни информации за бројот и видот на водородните атоми во молекулата, за водородните атоми кои се наоѓаат во непосредното опкружување

⁵⁴ Стереоизомери се супстанции кои имаат ист редослед на атомите и/или атомските групи, но различна просторна ориентација во молекулата.

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 селективна 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 апсорбенсот. 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_{ss}). 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 Радиоактивен метод

Со овој метод се определува елементарниот состав на испитуваниот примерок. Изложеност на радиоактивно α -, β - или γ -зрачење ќе предизвика формирање на радиоактивни изотопи со определена активност. На тој начин може квантитативно да се определи количеството на изотопот, како и концентрацијата на елементите во испитуваниот примерок.

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 пример*, 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 електропроводливоста 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 супстанција⁵⁵. 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

⁵⁵ Многу органски и неоргански супстанции во определени растворувачи, најчесто вода, градат обоени раствори.

концентрација. Овој метод е првата практична примена на групата методи познати под називот молекуларна 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 на 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 супстанција. 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 специфична ротација, со теоретските вредности објавени во научната литература. Исто така, може се определува и кинетика на реакцијата преку следење на промените на аголот на ротација во функција од времето, на пример, инверзија на сахароза⁵⁶ 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 молекуларна 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

⁵⁶ Хидролитичко разложување на сахарозата на L-фруктоза и D-глюкоза (инвертен шеќер).

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 (*нр.* 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 ($I=0$). 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 метод⁵⁷ 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 добиената крива, јачина на струјата - 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 стручно-научната 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 (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 за апликација на хемикалии (храна, вода, воздух); 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 хемиските или биолошките контаминенти во токсични концентрации во храната и во 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.

⁵⁷ За развојот на поларографија, чешкиот хемичар Јарослав Хејровски (Jaroslav Heyrovský, 1890-1967) во 1959 година ја добил Нобеловата награда за хемија.

Биосензорите се сложени аналитички уреди во чиј состав се наоѓаат чувствителен биолошки елемент, биорецептор, елемент за детекција (сонда) и направа за мерење на електричниот сигнал. При детекција на контаминентот се формира комплекс со биорецепторот по принцип на антиген-антитело, ензим-супстрат или рецептор-лиганд реакција. Биорецепторот може да биде антитело, ензим, микроорганизам, ткиво, органели, клеточен рецептор, нуклеинска киселина и др. Во прехранбената индустрија биосензорите се применуваат за детекција на некои патогени микроорганизми и нивните токсини, антибиотици, сулфонамиди и др. Исто така, може да се детектираат вируси, бактерии, протеини, токсини и некои алергени во храната. 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 хемикалиите, 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 поширок спектар на различни патогени бактерии и нивните токсини (*нр.* ботулин токсинот), зоотоксини, остатоци на пестициди, ветеринарни лекови и др. Се применуваат во мониторинг на храната и животната средина.

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 антитело⁵⁸ 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 сигнал⁵⁹ 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 реактанти.

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;

⁵⁸ 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 јаглехидратната 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.

⁵⁹ 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.

- интерферирачките супстанции, ако се присутни во биолошкиот матрикс може да дадат лажно-позитивен или лажно-негативен резултат;
- 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 еднонасочната 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 дебелината 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 (*ūp.* 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;
- 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 другите супстанции во телесните течности и во хомогенати од ткива. Исто така, се применуваат и за детекција на микотоксини, пироллизидински алкалоиди и патогени бактерии (*Clostridium botulinum*) присутни во храната.

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 сигурен 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 миоза⁶⁰ 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. потврдувачки 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 посебни методи за идентификација и квантификација.

⁶⁰ 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 храната⁶¹. 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 минатиот 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 минатиот век безбедноста на храната е предмет на работа на експертските комисии и научните конференции кои донесуваат научно засновани одлуки по претходно спроведени токсиколошки студии и евалуација на

⁶¹ 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.

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 супстанција под дефинирани услови. 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 суштинска карактеристика на супстанцијата која произлегува од нејзината хемиска структура со способност да предизвика несакани ефекти во организмот, а изложеност претставува ниво или концентрација на супстанцијата во храната, водата, воздухот или дозата на лекот. Како се зголемува или 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 во животната средина може да претставува потенцијална опасност за луѓето и/или животните. 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.

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 (*Quantitative structure-activity relationship*, 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 екстраполираат⁶² врз хуманата популација со примена на соодветни фактори на безбедност⁶³ во проценката на ризикот.

⁶² Екстраполација или предвидување на ефектите 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.

⁶³ 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. Вредноста на факторот на безбедност најчесто е 100 (фактор 10, за можните разлики во чувствителноста меѓу животните и луѓето и фактор 10, за постоењето индивидуални разлики меѓу луѓето). Фактор 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 супстанции 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 супстанции, како што е бензенот.

Меѓународните регулаторни агенции, како што се *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues* (JMPR), JECFA, EFSA и други, го утврдуваат прифатливиот дневен внес за супстанциите 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 фактори на безбедност:

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

На пример:

- вредноста NOAEL за некоја хемикалија утврдена експериментално врз лабораториските животни е 10 mg/kg телесна маса;
- вредноста за ADI, пресметана според релацијата (9) ќе изнесува 0,1 mg/kg, ($\text{ADI} = 10/100 = 0,1 \text{ mg/kg}$);
- веројатно ниво на изложеност кое ќе биде безбедно за возрасен човек од 70 kg ќе изнесува 7 mg, ($0,1 \text{ (mg/kg)} \times 70 \text{ kg} = 7 \text{ mg}$).

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 збиен 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.

Квалификативната или квантитативната проценка на ризикот 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 употреба во животната средина утврдена со биолошките мерења на присуството на хемикалијата во организмот, при докажана изложеност;
- ii. *ин 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).

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

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.

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 некои групи токсични хемикалии со нивните карактеристични претставници кои се најчесто цитирани во стручно-научната литература.

11.1 ЕНДОГЕНИ ТОКСИЧНИ ХЕМИКАЛИИ ОД РАСТИТЕЛНО ПОТЕКЛО

Растителните производи многу често може да бидат причина за појавата на сериозни здравствени проблеми и труења поради присуството на многубројни ендогени токсични супстанции, како што се: алкалоидите (пиролизидински, пиперидински, индолизински), глюкоинолатите, лектините, сапонините, дитерпените, цијаногените глюкозиди, фитоестрогените, фуранокумарините и др. Сознанијата за појавата на несаканите и/или токсичните ефекти од растителните производи и додатоци на храната во организмот, се добро познати и опишани во стручно-научната литература. Нивните карактеристични дејства најчесто се поврзуваат со:

- директното токсично дејство на многу супстанции од растително потекло кои имаат силно физиолошко, хемиско и/или токсично дејство;
- индиректното токсично дејство кое се манифестира при интеракции со другите растителни супстанции и лекови, со одложување на терапискиот ефект, инкопатибилност и др.;
- несакани ефекти поради присуството на токсичните супстанции како контаминенти, замена или намерно фалсификување на производите поради недостаток на контрола на квалитетот;
- несакани ефекти врз соодветните органи (црниот дроб, срцето и бубрезите) и системи (кардиоваскуларен, репродуктивен и нервен систем);
- канцерогеност, мутагеност и тератогеност;
- безбедноста на растителните производи и додатоци на храната 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 растителните производи и додатоци на храната честопати се поврзуваат со употребата на традиционалните природни растителни производи, како резултат на непостоење на соодветна контрола или поради отсуство на системски 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 сомнителни ефекти на некои прехранбени производи од растително потекло и додатоци на храната.

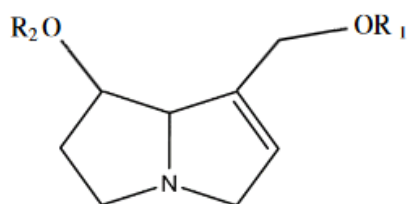
11.1.1 Алкалоиди

Алкалоидите се азотни хетероциклични соединенија кои реагираат како бази, алкално и имаат изразени фармаколошки ефекти во организмот на луѓето.

Тие се растителни метаболити и се групираат во однос на нивните структурни карактеристики. Голем број растителни алкалоиди, како што се ксантинските, пиролизидинските, соланинот и многу други се токсични за луѓето. Во организмот се внесуваат најчесто преку храната.

11.1.1.1 Пиролизидински алкалоиди

Пиролизидински алкалоиди (ПА) се голема група супстанции (>600) во чија структура се наоѓаат два петочлени кондензирани прстена со N-атом во пиролизидинскиот циклус (слика 2). Реактивните групи R_1 и R_2 може да бидат атоми на водород или кратки синџири на јаглеводороди со кето или хидроксилни групи.

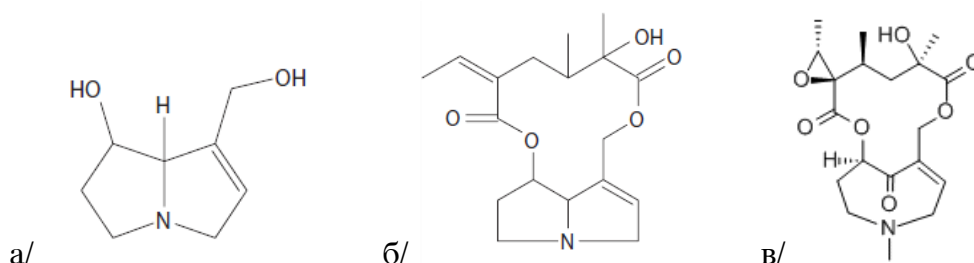


Слика 2. Општа хемиска структура на пиролизидински алкалоиди

ПА се секундарни метаболити, застапени во повеќе од 6000 растителни видови, претставници на фамилиите *Boraginaceae*, *Compositae* (*Asteraceae*) и *Leguminosae* (*Fabaceae*) и поради тоа се сметаат за најраспространети природни токсични хемикалии. Некои растенија, како што се гавез (*Symphytum officinale*), овчарка (*Petasites hybridum L.*) и подбел (*Tussilago farfara L.*) кои содржат ПА, може да се користат како храна, додатоци на храната или растителни медицински производи. Случаи на масовно труење со житарки 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 во светот.

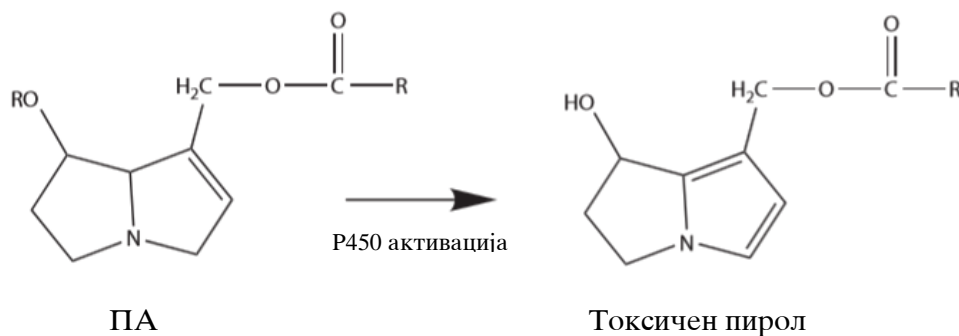
Здравствен ризик

Од сите познати ПА, најтоксични се ретронецин, сенеционин и петаситенин (слика 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, реактивни метаболити или пиролни дехидроалкалоиди (слика 4) кои се формираат со метаболичка активација во црниот дроб со процеси на катализа под дејство на ензимите Р450 оксидазите, како и од продуктите на хидролизата на пиролските деривати.



Слика 4. Метаболичка активација на ПА во црниот дроб

Целното место на овие супстанции се паренхиматозните клетки или хепатоцитите на црниот дроб, како и ендотелните клетки на крвните садови на црниот дроб и на белите дробови, бубрезите, ГИТ и мозокот. Блокирањето на венската циркулација во црниот дроб може да предизвика оток, едем, намален уринарен волумен и најчесто смрт, особено кај децата. Некои дехидропиролизидински алкалоиди, како што е монокроталинот предизвикуваат блокирање на белодробните крвни садови, артериолите, што се манифестира со зголемен белодробен притисок, хипертрофија⁶⁴ и оштетување на срцето. Многу пиролизидински алкалоиди и нивните пиролски метаболити се високо реактивни алкилирачки супстанции кои се врзуваат со протеинските макромолекули и со 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.

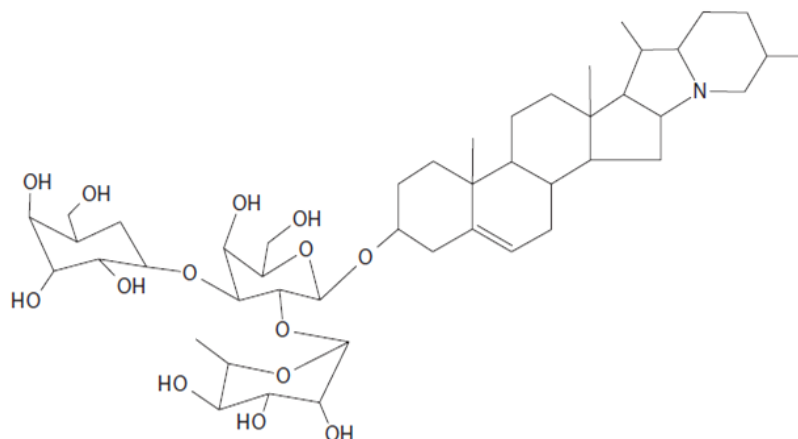
11.1.1.2 Глукоалкалоиди од групата на соланин

Глукоалкалоидите α -соланин, α -хаконин и томатин се застапени во претставници од родот *Solanum*, како што се компир (*S. tuberosum*), модар патлиџан (*S. melogena*), домати (*Lycopersicon esculentum/Solanum lycopersicon*) и др. 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 соланин- и хаконин-глукозидите на соланидин агликонот (слика 5).

Вообичаено содржина на глукоалкалоидите во кртолите е од 20 до 100 mg/kg во зависност од многу фактори, како што се почвата, климата, светлината, употребата на вештачки ѓубрива, можното механичко оштетување на компирите во услови на нивното собирање, складирање и др. Во примероците кои директно се изложени на сончева светлина или се инфицирани со микроскопски габи

⁶⁴ Силно зголемување на растот на некое ткиво, органот или организмот во целина.

(мувла) концентрацијата на глукоалкалоидите може да достигне и до 5000 mg/kg. Најчесто, тие 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 варење, концентрацијата на глукоалкалоидите не се намалува. 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 хемиски средства, како што се фунгициди, масла, восок, лецитин, површински активни супстанции (*ūp.* Tween 85) и др.



Слика 5. Хемиска структура на α-соланин

Здравствен ризик

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

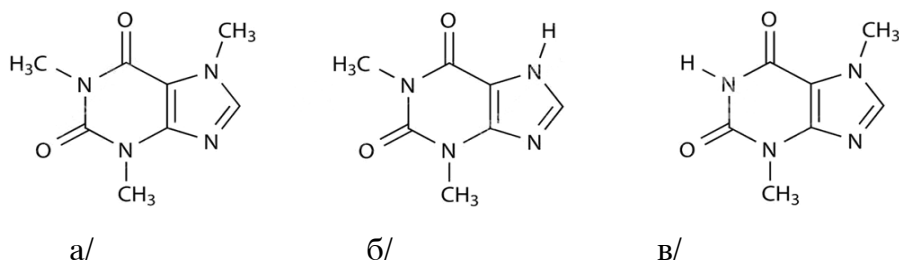
- i. Инхибиција на две групи холинестеразни ензими, бутирилхолинестераза (ЕС 3.1.1.8) која е застапена во црниот дроб и белите дробови и ацетилхолинестераза (ЕС 3.1.1.7) која ја катализира хидролизата на ацетилхолинот во нервните клетки. Симптомите на невротоксичниот ефект се манифестираат со апатија, спананост, недостаток на воздух, намален крвен притисок, а во сериозни 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.

Дневната токсична доза, вкупно за соланин и хакоинин за возрасен човек е 2-5 mg/kg, а леталната доза е 3-6 mg/kg. α-хакоининот е потоксичен од α-соланинот. Симптомите на труење најчесто се манифестираат со главоболка, повраќање, дијареја, невролошки нарушувања, 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, теоброминот и теофилинот (слика 6). Тие се главни 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 консумирана 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, ја минува плацентата и крвно-мозочната бариера. Целосно се метаболизира во црниот дроб и се елиминира преку урината.

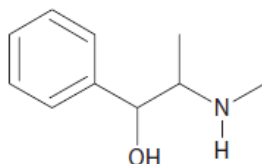
Акутното труење со перорален внес на 0,5-1,0 g кофеин во организмот се манифестира со главоболка, гадење, болки во стомакот, поспаност, возбуденост и палпитации на срцето (срцебиење). Повисоки дози ќе предизвикаат тремор, делириум, зголемен крвен притисок, хипертермија и срцева аритмија проследена со 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 200 кола пијалаци. За возрасен човек, хроничното труење со кофеин (кофеинизам) во секојдневни дози од 500 до 600 mg е проследено со сунење во ушите, аритмија, гадење, болки во градите и др. Препорачаната дневна доза за кофеинот е <300 mg. Иако кофеинот и теоброминот имаат мутагено дејство врз бактериите (*in vitro*) 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 чија хемиска структура е претставена на слика 7. Во храната, ефедринот најчесто се применува како адитив. Исто така, се среќаваат и други алкалоиди, како што се метилефедрин, псеудоефедрин, метилпсеудоефедрин, норпсеудоефедрин и норфедрин.

Здравствен ризик

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



Слика 7. Хемиска структура на ефедрин

Во дози поголеми од 50 mg, кај возрасен човек, ефедринот предизвикува срцебиене, вртоглавица, главоболка, ГИТ нарушување, потење, невропатија и тремор. Стимулативниот ефект врз ЦНС се манифестира со намален апетит, поспаност, нервоза и еуфорија. Ефедринот 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, психози и др. Ефедринските алкалоиди имаат интензивно синергистичко дејство во комбинација со многу лекови. Поради тоа, употребата на ефедринот во храната директно или како адитив е забранета во многу држави во светот.

11.1.2 Ензимски инхибитори

Храната од растително и животинско потекло може да содржи инхибитори на активноста на многу ензими, како што се протеазите, амилазите и липазите. Од посебен интерес се протеаза инхибиторите кои се застапени во состав на многу растенија, и тоа серин протеаза трипсинот (ЕС 3.4.21.4), химотрипсинот (ЕС 3.4.21.1) и карбоксипептидазата В (ЕС 3.4.17.2). Ензимските инхибитори се протеолитички силно резистентни протеини кои се наоѓаат во сојата, гравот, грашокот, пченката, оризот, јачменот, репката, детелината, компирот и др. Со термичка обработка протеинските инхибитори најчесто се денатурираат. Процесот на варење на компирот е многу поефикасна постапка од пржењето или печењето. Зеленчукот кој се консумира во свежа состојба без претходна обработка или по краткотрајна термичка обработка може делумно да ги инхибира дигестивните ензими во ГИТ.

Здравствен ризик

Акутно труење со протеаза инхибиторите е многу ретко. Продолжена изложеност на мали количества од протеаза инхибиторите може да го зголеми ризикот од застој во растот, појава на рак или хипертрофија на панкреасот поради зачестена синтеза на ензимите.

11.1.2.1 Соја-потенцијален извор на различни токсини

Плодовите од легуминозното растение соја (*Glycine max*) содржат многу хранливи супстанции, како што се есенцијални аминокиселини, протеини,

макроелементи (*ѝр.* калциум и магнезиум), растителни влакна и др. Покрај тоа, соините зрна во свежа состојба содржат смеса на неколку термолабилни антинутритивни и токсични супстанции, и тоа:

- инхибитори на ензимите протеаза, како што се Куниц (Kunitz) трипсин ензимски инхибитор и Боумен-Бирк (Bowman-Birk) химотрипсин ензимски инхибитор, кои интерферираат со протеинската дигестија во организмот. Тие може да предизвикаат нарушување на функцијата на панкреасот, поради инхибиција на ензимите протеаза (трипсин, ЕС 3.4.21.4, и химотрипсин, ЕС 3.4.21.1) со силно изразена хипертрофија на панкреасот, хипоглукемија, оштетување на црниот дроб и други несакани физиолошки ефекти при хронична изложеност. Исхраната со термички необработени соини зрна кај експерименталните животни предизвикува успорување на нивниот раст и развој;
- фитоестрогенски изофлавоноиди, како што се генистеин и даидзеин и нивните глюкозоиди кои 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 автоимунско заболување на тироидната жлезда;
- протеински алергени; со термичка обработка на соиното млеко се намалува алергеноста. Соиното масло не предизвикува алергии;
- фитинска киселина (миоинозитол хексафосфорна киселина), ја намалува апсорпцијата на некои макро- и микроелементи во организмот, како што се калциум, магнезиум, бакар, железо и цинк. Конвенционалните методи за подготовка на храната не ја намалуваат нејзината активност. Висока концентрација на оваа киселина во храната може да предизвика проблеми во растот и развојот на децата;
- алуминиум, застапен во висока концентрација е многу токсичен за ЦНС и бубрезите;
- лизиноаланинот, токсична супстанција и нитрозоамините, канцерогени супстанции, може да се формираат во процесот на обработка 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

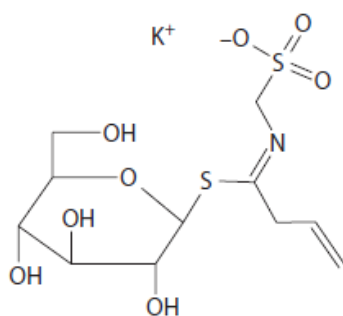
Во оваа група се класифицирани повеќе од 100 тиоглукозиди застапени во многу претставници од родот *Brassicales*, како што се зелка, брокула, кељ, карфиол, синап, ротква и др. Типични претставници на глукозинолатите се синигрин, кој е претставен на сликата 8, прогоитрин, епи-прогоитрин, глукорапферин и глукобрасицин. Глукозинолатите им служат на растенијата како природни пестициди за одбрана од инсектите и преживарите.

Биолошката активност на глукозинолатите е резултат на присуството на некои супстанции, како што се изотиоцијанатите, нитрилите, оксазолидинтионот (ОЗТ) и тиоцијанатните јони. Тие се формираат од глукозинолатите во

дигестивниот систем со ензимска катализа од бактериската мирозиназа (тиоглукозидаза, EC 3.2.1.147).

Здравствен ризик

Иако нема многу достапни литературни податоци, се претпоставува дека тиоцијанатниот јон ја инхибира апсорпцијата на јодот во тироидната жлезда кај експерименталните животни. Поради тоа се појавува јод-реверзибилна хиперплазија⁶⁵, 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 тироксинот. Се појавува гушавост која не може да се третира со внес на јод во организмот.



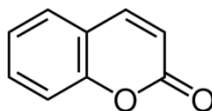
Слика 8. Хемиска структура на синигрин глюкозинолат

Покрај гушавост, глюкозинолатите, како што се прогоитрин и епигитрин, предизвикуваат дилатација на црниот дроб и бубрезите и смрт при внес во концентрации поголеми од 2,6%. Во организмот на експерименталните животни се дијагностицирани хиперплазија на жолчното кесе, хепатоцитна некроза и мегалоцитоза на реналниот тубуларен епител. Изотиоцијанатите и некои глюкозинолати, како што е синигрин имаат докажано мутагено дејство. Поради силно изразените електрофилни својства, некои од изотиоцијанатите се генотоксични, бидејќи предизвикуваат оштетување на ДНК што се манифестира со хронични дегенеративни промени. Поради тоа, генотоксичноста на изотиоцијанатите е предмет на понатамошни испитувања.

11.1.4 Кумарини

Кумаринот (1,2-бензопирон) е супстанција со карактеристичен пријатен мирис, присутен во неколку есенцијални зачини. Го има во маслото од цимет (од дрвото, *Cinnamotum*) 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), во зелен чај (1,1-1,7 mg/kg), во боровинки (0,0005 mg/kg) и во цикоријата. Исто така, кумаринот е застапен и во некои растенија. Структурната формула на кумаринот е претставена на сликата 9.

⁶⁵ Реверзибилен физиолошки, патолошки или хормонски процес на зголемување на бројот на клетките во некое ткиво или орган.



Слика 9. Хемиска структура на кумарин

Здравствен ризик

Употребата на кумаринот како додаток во исхраната е забранета откако е утврдена неговата хепатотоксичност кај експерименталните животни, стаорци и кучиња. 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 термоллабилни протеини, глукопротеини или липопротеини, кои селективно се врзуваат со функционалните групи на шеќерите, најчесто со глукозата или галактозата. Застапени се во голем број растенија (*Leguminosae*) и мешунки, како што се грамот и грашокот. Исто така, лектините се присутни и во некои организми, како што се морските сунѓери, мекотелите, јајцата на водоземците, крвта на рибите и цицачите. Бидејќи предизвикуваат аглутинација на еритроцитите и на другите клетки, лектините се нарекуваат хемаглутиници.

Во практиката лектините се користат за определување на крвните групи, препознавање на туморските клетки, испитување на сигналната трансмисија, митогенезата и изумирање на клетките. Некои лектини застапени во составот на растенијата или нивните производи кои се внесуваат во свежа состојба во организмот, може да предизвикаат несакани ефекти. Притоа, молекулите на лектините се врзуваат за клеточната мембрана од интестиналниот епител во цревата. Ова врзување е проследено со неспецифична инхибиција на активните и пасивните системи неопходни за транспорт на потребните хранливи супстанции (*ūp.* аминокиселини, масти, витамини, минерали⁶⁶) или со некроза на епителните клетки во цревата што се манифестира со гастроинтестинални нарушувања (*ūp.* гадење, повраќање, дијареја) во организмот. Долготрајната изложеност на сурови, непреработени легуминози може да предизвика застој во растот на организмот и гушавост. Акутната системска изложеност на лектините е проследена со тешко оштетување на црниот дроб и другите органи. Токсичното

⁶⁶ 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 макроелементи (*ūp.* Na, K, Ca, Mg, P), микроелементи (*ūp.* Fe, I, Cu, Zn, F, Se) и елементи во трагови (*ūp.* Mn, V, Mo, Co).

дејство на лектините се намалува со термичка обработка, поради денатурација на протеинските молекули. Некои лектини, како што се рицинол добиеен од семето на рицинус (*Ricinus communis*) и абринот од семето на леѓуминозното тропско растение (*Abrus precatorious*) се многу токсични супстанции.

11.1.5.1 Рицин

Рицинол е природна токсична хемикалија, т.н. токсалбумин или протеин фитотоксин, кој е изолирана од семето на рицинус по извршената екстракција на маслото. Тој е нерастворлив во маслото, и поради тоа не е застапен во рициноловото масло.

По хемиски состав рицинол е мала протеинска молекула (~ 65 kDa) која е составена од два полипептидни синџири, синџир А (32 kDa) и синџир Б (32-34 kDa), меѓусебно поврзани со дисулфидни врски. Синџирот А (N-глукозид хидролаза) или рицин токсин А (РТА) е составен од 267 аминокиселини, додека синџирот 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 стручно-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 така, со терапијата на т.н. „волшебен куршум“⁶⁷ 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, ризицин. Ризицинол е силен инсектицид застапен во сите делови на растението, а најмногу во семето, околу 0,2%. Кај некои експериментални животни, ризицинол предизвикува хиперактивност, неконтролирана нервна активност и смрт поради респираторен застој. Со загревање или со други конвенционални постапки кои се применуваат во подготовката на храната, ризицинол не може да се инактивира. Остатокот од производството на рициноловото масло, по отстранување на токсичните хемикалии со екстракција со органски растворувачи и/или суперкритични флуиди, може да се користи во исхраната на животните.

⁶⁷ Според Пол Ерлих, идеалниот лек (антибиотик, хемотерапевтик) мора да делува како „волшебен куршум“, кој треба да ја погоди бактеријата, патогените микроорганизми или канцерските клетки без оштетување на клетките на домаќинот. Оваа терапија се темели на начелото на селективната токсичност поради постоењето на разликите во структурата и метаболизмот меѓу клетките.

11.1.5.2 Абрин

Абринот е природна токсична хемикалија (фитотоксин, РИП) изолирана од семето на *Abrus precatorius* L., која е многу слична на рицилот според физичко-хемиските карактеристики и токсиколошките својства.

Здравствен ризик

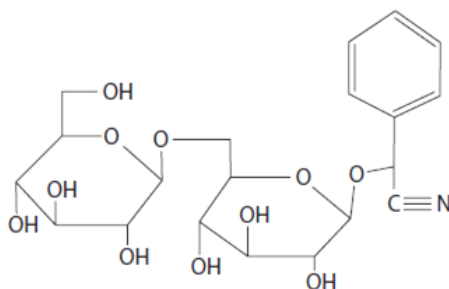
Изложеност на организмот со абрин може да настане со инхалација или перорален внес на прав, пелети или раствор. Токсичното дејство на абринот е резултат од инхибицијата на процесот на синтеза на структурно неопходните протеини во клетката. Дејството се манифестира со гастроинтестинални нарушувања, оштетување 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 антидот при труење со оваа хемикалија.

11.1.6 Цијаногени глукозиди

Цијаногените глукозиди се застапени во претставниците на многу растенија (>300), печурки, бактерии и животни. Се карактеризираат со слаба токсичност. Содржат цијано група (-C≡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 од 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 (сушење, замрзнување, готвење) по што се изведува катализа во присуство на ензимите, β-глукозидаза (ЕС 3.2.1.21) и хидроксинитрил лиазата (ЕС 4.1.2.37) кои се застапени во растенијата и во ГИТ на луѓето и животните.

Амигдалинот е горчлива супстанција без мирис, растворлива во вода и етанол. Структурната формула на амигдалинот е претставена на сликата 10. Количеството на амигдалинот во различни видови овошје е различно, и тоа: 2,5-3,5% во семките од горчлив бадем, 2-3% во семките од праска, 0,1-4,1% во семките од кајсија, 1,0-1,8% во семките од слива, и околу 0,8% во семките од цреши. Мало количество амигдалин е утврдено во семките на јаболката и крушите.

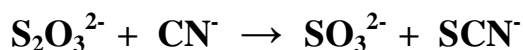


Слика 10. Хемиска структура на амигдалин

Здравствен ризик

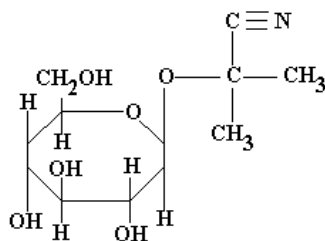
Концентрацијата на цијановодородната киселина во семките на плодовите не предизвикува несакани токсични ефекти во организмот. Но и покрај тоа, во стручно-научната литература се презентирани многубројни примери за акутни труења со летален исход кај возрасните или децата поради консумирање на слатки производи подготвени од семки на горчливи бадеми и кајсии. Акутната токсичност на HCN се должи на нејзиниот висок афинитет кон СYP ензимите или цитохром P450 оксидазите во клетките кои учествуваат во респираторниот процес. 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 хипервентилација⁶⁸, 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 дејството на цијанидите во организмот може да се намали и/или елиминира во присуство на ензимот роданаза (тиосулфат сулфур трансфераза или тиосулфат тиотрансфераза, EC 2.8.1.1) кој ги преведува цијанидните (CN⁻) јони во тиоцијанатни (SCN⁻) јони (слика 11). Активноста на овој ензим овозможува заштита на организмот при ниски концентрации на цијанидите, меѓутоа неговата улога при акутни труења е занемарлива.



Слика 11. Ензимска конверзија на цијанидните јони во тиоцијанатни јони

Лененото семе, и лисјата и кртолите од касава (*Manihot esculenta*) содржат цијаноген глукозид линамарин (слика 12).



Слика 12. Хемиска структура на линамарин

Лененото семе содржи 0,7% линамарин. Со хидролиза на 3 kg ленено семе со ензимот линаза (линамарараза или β-D-глукозидаза, EC 3.2.1.21) може да се ослободи големо количество цијановодородна киселина доволно да предизвикаат

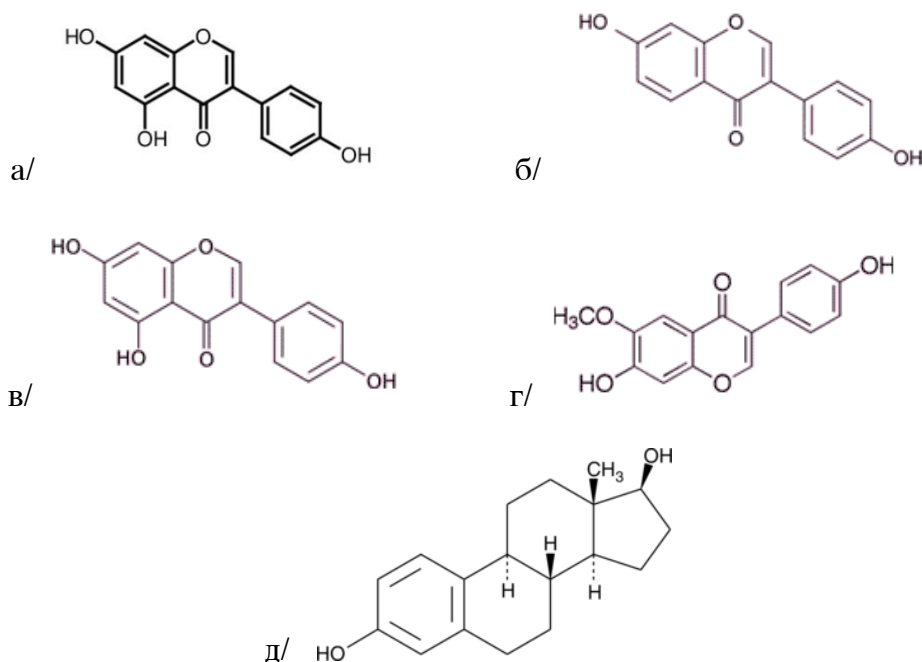
⁶⁸ Хипервентилација е физиолошки процес на форсирано или забрзано дишење (вдишување и издишување) поради недостаток на кислород, болести на белите дробови и срцето, метаболички нарушувања, невролошки и психички нарушувања, употребата на некои лекови, хемикалии и др. Со хипервентилацијата не се зголемува 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.

смрт на големите цидачи, како што се животните од редот на копитари. Со вриење на семето во вода во тек на 10 минути се намалува неговата токсичност, поради денатурација на ензимот линаза.

11.1.7 Фитоестрогени

Фитоестрогените се голема група супстанции во составот на многу растенија чии активни метаболити во организмот предизвикуваат ефекти слични на дејството на женските полови хормони, естрогените. Фитоестрогените супстанции се наоѓаат во мешунките, семето, коренот, бобинките и цветовите на некои растенија. Нивната улога во растителниот свет најчесто е одбранбена, овозможуваат заштита од микроорганизми, паразити и габи. Фитоестрогените супстанции се класифицираат во две основни групи: изофлавоноиди и лигнани. Карактеристични претставници на фитоестрогените супстанции се:

- i. Различни флавоноиди (изофлавоноиди генистеин, глицитеин, даидзеин, формонетин, биоханин А и др.) и нивните глукозиди (генистин, глицитин и даидзин) застапени во соја, грав фава, кикирики и др.
 - Изофлавоноидите се посебна група флавоноиди со карактеристична хемиска структура во чиј состав се наоѓаат два бензенски прстена на кои се врзани две или повеќе хидроксилни групи (слика 13 а).
 - Изофлавоноидите во растителниот свет се наоѓаат во облик на глукозиди (даидзин, генистин, глицитин), а во ферментираната храна во облик на агликони (даидзеин, генистеин, глицитеин), прикажани на сликата 13 б/в/г. Глукозидните комплекси во процесот на хидролиза во дигестивниот тракт во присуство на ензимот β -глукозидаза од бактериската цревна флора се трансформираат во агликони или т.н. слободни изофлавоноиди.



Слика 13. Хемиска структура на а/ изофлавоноид агликон; б/ даидзеин; в/ генистеин; г/ глицитеин; д/ 17 β -естрадиол;

- ii. Куместани, како што се куместрол и 4-метоксикуместрол од легуминозните растенија и црвената детелина.
- iii. Стилбени, како што е ресвератрол од грозје и црвено вино, кикирики и др.
- iv. Лигнани од ленено семе, тиква, сусам, соја, брокула, грав, и некои бобинки.
- v. Лактон на резорцилна киселина, како што е микотоксинот зеараленон.

Здравствен ризик

Поради структурната и функционалната сличност со 17 β -естрадиолот (слика 13 д), фитоестрогените супстанции се карактеризираат со способност за компетитивно врзување за истите естрадиол рецептори 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 супстанции може да делуваат како агонисти и како антагонисти. Тие го спречуваат ефектот од ендогениот естроген, а во повисоки дози кај хуманата популација може да предизвикаат антигонотропни ефекти на ниво на хипоталамус, хипофиза или гонадии (жлезди со внатрешно лачење). Ефектот на фитоестрогените супстанции е многу послаб од ефектот на некои други добро познати супстанции кои предизвикуваат ендокрини нарушувања во организмот, како што се органохлорните инсектициди, диоксините, фталатите, бисфенол А, полихлорираните бифенили и др. Фитоестрогените супстанции не покажуваат мутагено и канцерогено дејство. Дозата без ефект, за изофлавонони, перорално, за стаорец е 0,2 g/kg.

11.1.8 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*), кеदार (*Cedrus spp.*) и др., содржи природна хемикалија, тујон со карактеристичен мирис на ментол. Тујонот е смеса на два стереоизомери, α - и β -тујон, чија структура е претставена на сликата 14 а/б. Концентрација на α - и β -тујонот во маслото зависи од видот на растението. Тујонот се употребува како адитив во производството на некои пијалаци, како што е апсинт⁶⁹ и во производството на храна.



Слика 14. Хемиски структури на а/ α -тујон; б/ β -тујон

⁶⁹ Зелениот алкохолан 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 Едуардо 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.

Здравствен ризик

Токсичниот ефект на тујонот е резултат од дејството на невротоксичниот терпеноид α -тујон, кој ги блокира рецепторите на γ -аминобутерната киселина (γ -aminobutyric acid, GABA)⁷⁰ 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 животназагрозувачки.

11.1.9 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.

11.1.9.1 Хипоглицин А

Хипоглицинот А (β -метилен-циклопропилаланин) и хипоглицинот В (дипептид на глутаминска киселина и хипоглицин А) се природни аминокиселински деривати кои се среќаваат во плодовите и семето од дрвото *Blighia sapida*, fam. *Sapindaceae*, карактеристично за тропските делови на западна Африка, и од дрвото *Acer negundo*, карактеристично за поднебјето на Карибите (Јамајка и Хаити).

Здравствен ризик

Хипоглицинот А е протоксин. Тоа значи дека молекулата не е токсична, туку нејзиниот метаболит (метиленциклопропил оцетна киселина, MCPA-CoA) 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 гликонеогенезата во организмот. Резервите на глукозата при консумирање 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.

11.1.9.2 3,4-хидроксипиридин

3,4-хидроксипиридин (3,4-DHP) е метаболит на мимозинот [3-N-(3-хидроксипиридон-4)-2-аминопропионска киселина] застапен во составот на некои легуминозни растенија, како што е *Leucaena leucocephala* која расте на тропските острови во Пацифичкиот океан.

Здравствен ризик

Во организмот, 3,4-хидроксипиридинот гради хелати со цинкот и магнезиумот 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, губиток на косата и намалување на цврстината на коските.

⁷⁰ GABA е главниот инхибиторен невротрансмитер во централниот нервен систем на цицачите. Ја намалува невронската стимулација и го регулира мускулниот тонус во организмот.

11.1.9.3 Ѓенколска киселина

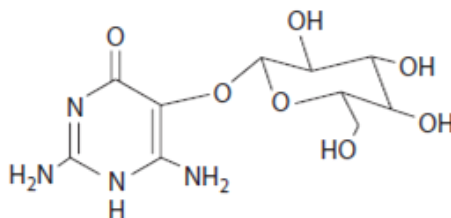
Ѓенколската киселина, структурно и хемиски е многу слична на цистеинот. Се наоѓа во составот на семето од плодот на дрвото *Pithecellobium lobatum*, кое расте во некои области од Југоисточна Азија, првенствено на островите Суматра, Јава, Тајланд, како и во Малезија.

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.

11.1.9.4 Вицин и конвицин

3,4-дихидроксибензилаланинот и пиримидинагликоните на глюкозидите вицин (слика 15) и конвицин 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 глюкоза-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.



Слика 15. Хемиска структура на вицин

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 хемолiza. Оваа состојба е карактеристична за населението во некои области околу Средоземно море, во Северна Африка, Југоисточна Азија, Северна Америка и др. Поради конзумирање 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.

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 инсуфициенција⁷¹. 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.

11.1.9.5 Органски соединенија на аминокиселини

Овие соединенија на аминокиселините кои содржат селен, како што се метилселенцистин, селенцистин, селенметионин 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 селенцистин во организмот ќе предизвика гадење, повраќање, дијареја, губиток на косата и други несакани симптоми.

11.1.9.6 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 применуваат во исхраната на населението во некои области во Етиопија, Индија, Бангладеш, Непал и др.

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

Здравствен ризик

Механизмот на токсичното дејство е резултат на иреверзибилното врзување на токсичните супстанции за рецепторите на невротрансмитерот глутамат, кога семето се консумира во свежа состојба во организмот. Зголеменото ослободување на глутаматот на нервните завршетоци ќе предизвика некроза на моторните неврони и дегенеративни промени на крвните

⁷¹ 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.

садови. Труењето кај луѓето, познато како латиризам или невролатиризам се карактеризира со мускулна вкочанетост, иреверзибилна парализа на долните екстремитети, слабост на организмот и смрт.

11.1.10 Токсични липиди

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

11.1.10.1 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 тек 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 пролиферација⁷², формирање тумори или инхибиција на имунолошкиот систем во организмот.

11.1.11 Оксалати

Оксалната киселина ($C_2H_2O_4$) и нејзините соли (оксалати, $C_2O_4^{2-}$) се присутни во многу растенија, како што се спанаќ, магдонос, 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 јони 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.

⁷² 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.

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 (бадеми, ореви, лешници, костени, кикирики). Некои состојби, како што се гладување и дехидрирање на организмот, дополнително може да предизвикаат несакани бубрежни нарушувања.

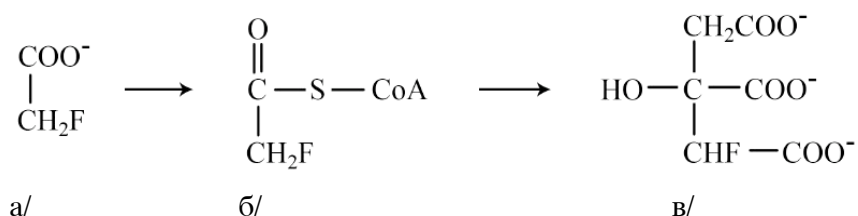
11.1.12 Флуороацетати

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 продуцираат во човековиот организам како метаболички продукти на многу супстанции, како што се флуорирани пестициди, анестетиците и лековите против рак, остатоци или деградационите продукти на оргонофосфорните соединенија, флуорирани јаглехидрати и другите супстанции кои преку храната и водата се внесуваат во организмот.

Здравствен ризик

Натриум монофлуороацетат (супстанција 1080; $C_2H_2FO_2.Na$) 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 монофлуороацетатот во црниот дроб се создава токсичниот метаболит, флуороцитрат анјонот ($C_6H_4FO_7^{3-}$), (слика 16), кој понатаму ги инактивира ензимите, неопходни во Крепсовиот циклус.



Слика 16. Шематски приказ на метаболизмот на натриум монофлуороацетат во црниот дроб: а/ флуороацетат; б/ флуороацетил-СоА; в/ флуороцитрат

Исто така, флуороцитрат анјонот може да предизвика метаболички, кардиоваскуларни и невролошки нарушувања со појава на метаболичка

ацидоза⁷³, промена на електролитната рамнотежа, респираторни нарушувања, шок, аритмии, оштетување на виталните органи (срце, мозок, бубрези), хипотензија⁷⁴ и кома. Невротоксичното дејство може да биде изразено неколку часа по изложеност на организмот и се манифестира со силни конвулзии, мускулни спазми и тремор.

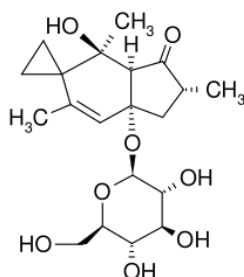
Готовите мамки во облик на зелени моркови обложени со натриум монофлуороацетат се употребуваат за уништување и контрола на популацијата на еден вид глодар, опосум (посум, *Trichosurus vulpecula*) кој ги населува шумските предели на Австралија, Тасманија и Нов Зеланд. Карактеристичната зелена боја на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

11.1.13 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 чија концентрација е најголема во младите зелени листови и делови на растението (до 1 % на сува маса), додека во ризомот е многу мала. 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 Шкотска, САД, Канада, Русија, Кина и Јапонија. Вообичаено, ризомот се подготвува со варење во алкална средина со додаток на натриум бикарбонат (NaHCO₃) или пепел⁷⁵.

Здравствен ризик

Изложеност на организмот со птаквилозидот чија структура е претставена на сликата 17, 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 17. Хемиска структура на птаквилозид

⁷³ Нарушување на ацидобазниот статус на артериската крв во организмот, проследено со зголемена концентрација на водородните јони (H⁺) и намалена pH вредност.

⁷⁴ Намален крвен притисок во организмот.

⁷⁵ Пепелта од согорените дрва содржи натриум карбонат (Na₂CO₃) и калиум карбонат (K₂CO₃).

Несаканите биолошки ефекти во организмот се појавуваат како резултат на присуството на формираните високореактивен метаболит птаквилодиенон. Исто така, претставници од овој вид содржат ензим тиаминаза кој го разградува витаминот В₁ (тиамин). 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 кај овците, неоплазми на мочниот меур, желудниот и на хранопроводот кај некои животни и луѓето. Присуството на птаквилосидот 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.

11.1.14 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, стероидни и 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);
 - 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.

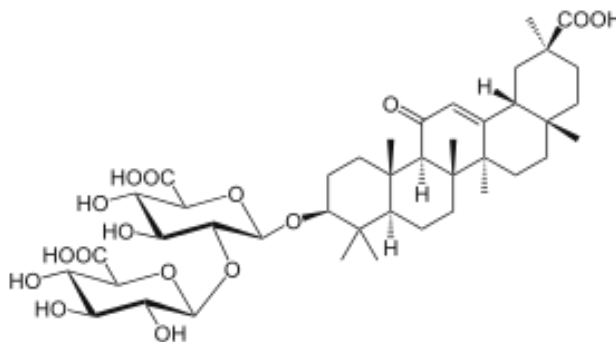
Здравствен ризик

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 хемолиза на еритроцитите.

11.1.14.1 Глициризин

Глициризин или глициризинска киселина (слика 18) 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 18. Хемиска структура на глициризин (глициринска 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 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 (хипертензија) 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 др.

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

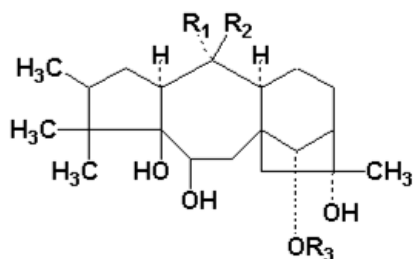
11.1.15 Грејанотоксини

Грејанотоксини I, II, III и IV (Grayanotoxins, GTX)⁷⁶, се група на структурно слични растителни невротоксини. Грејанотоксинот I (андромедотоксин, ацетиландромедол или родотоксин) е полихидроксилиран цикличен дитерпен со структура претставена на сликата 19, кој се среќава во растението рододендрон (*Rhododendron ponticum*) и во други претставници од фамилијата *Ericaceae*, широко застапени во Турска, Шпанија, Португалија, Кина, Тибет, Непал, Мјанмар, Нова Гвинеја, Индонезија, Филипини, Јапонија и Северна Америка.

Преку поленот и нектарот од растенијата, грејанотоксинот може да се најде во медот и да биде причина за појава на труење т.н. рододендронско труење

⁷⁶ Грејанотоксините се именувани по американскиот ботаничар Ејса Греј (Asa Gray, 1810-1888), професор на Харвард Универзитетот, САД.

или болест на лудиот мед⁷⁷. 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.



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 19. Хемиска структура на грејанотоксини

Здравствен ризик

Грејанотоксинот I се врзува за специфичните натриум јонски канали присутни на клеточната мембрана од неврните со што ја спречува клеточната инактивација. Поради тоа неврните 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, парестезија⁷⁸ 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 тек на 24 часа.

11.1.16 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

⁷⁷ Лудиот, отровниот или волшебниот мед во народната медицина во Турција 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 ревматските 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 многу домашни градини и парковите.

⁷⁸ 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.

или грешка при нивното собирање со слични видови габи кои се користат во исхраната. Несаканите ефекти во организмот се манифестираат поради:

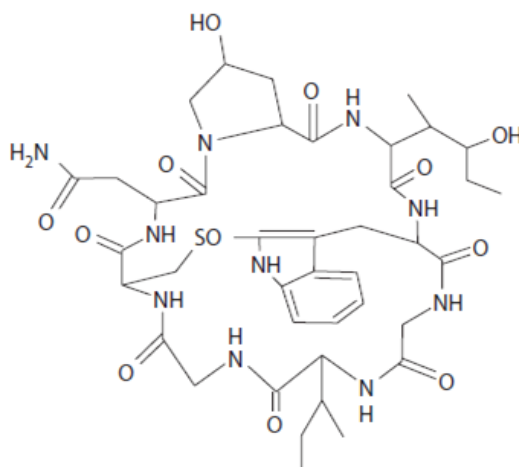
- i. Директното токсично дејство од:
 - токсични супстанции присутни во габите;
 - токсични супстанции кои се формираат при распаѓање на габите.
- ii. Биоакумулираните токсични супстанции во габите од животната или работната средина; и
- iii. Алергиската чувствителност кон некои супстанции присутни во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

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. hygrosopica*. Фалотоксините предизвикуваат тешки гастроинтестинални нарушувања кои се манифестираат по 4-8 часа од внес во организмот. Меѓутоа, поради нивната слаба 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 надрозително дејство на ГИТ.

11.1.16.1 Аматоксини

Аматоксините (или аманитини) се циклични октапептиди поделени во пет подгрупи од кои α -аманитин (слика 20) и β -аманитин се најзначајни. Внесени во организмот со аматоксин транспортниот систем, тие ја инхибираат активноста на ензимот РНК полимераза II кој учествува во синтезата на рибонуклеинска 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 20. 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:

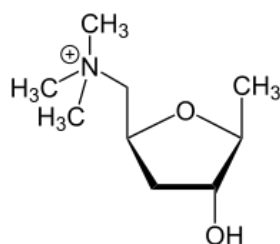
- i. Првата фаза т.н. гастроинтестинална фаза трае 6-12 часа. По релативно краток латентен период од конзумирање на габите во организмот се појавуваат првите клинички симптоми на труење, како што се абдоминални болки, гадење, повраќање и силна дијареја која може да предизвика дехидратација на организмот и циркуларен 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 серумски аминотрансферирази; и
- 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.

11.1.16.2 Мускарин

Мускаринот (слика 21) е алкалоид 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.

Здравствен ризик

Симптомите на труење со мускарин 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 специфичен антидот, атропин.

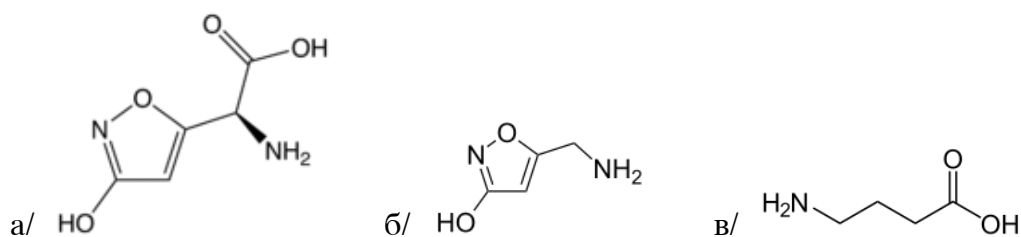


Слика 21. Хемиска структура на мускарин

11.1.16.3 Изоксазоли

Изоксазолите, како што се иботенска киселина, мусцимол (слика 22 а/б) и мусказон се токсични супстанции со ацетилхолин миметично и халуциногено дејство. Физиолошкото дејство на овие супстанции се совпаѓа со дејството на

етанолот во организмот и се манифестира со возбуденост, вознемиреност, халуцинации и делириум.



Слика 22. Хемиска структура на а/ иботенска киселина; б/ мусцимол; в/ ГАВА

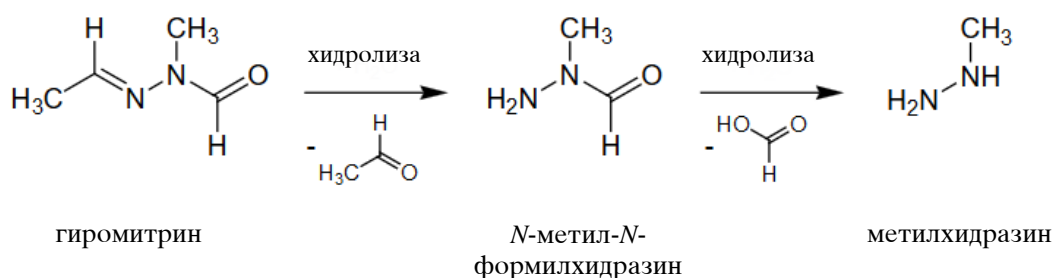
Здравствен ризик

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. Мусцимолот добиен со декарбоксилација од иботенската киселина е сличен на ГАВА, (слика 22в). Поради тоа мусцимолот ги активира ГАВА 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.

11.1.16.4 Други токсини од габи

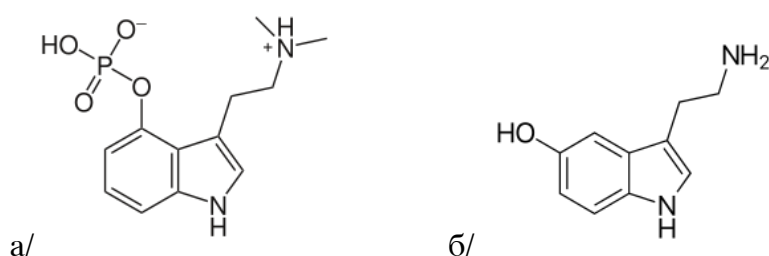
Гиромитрин (ацеталдехид метилформилхидразон) и неговите хомолози се токсични супстанции застапени во габите од родот *Gyromitra* (*G. esculenta* и *G. infula*). Под дејство на хлороводородната киселина во желудникот, гиромитринот се разградува на ацеталдехид и *N*-метил-*N*-формилхидразин кој понатаму со хидролиза се преведува во мравска киселина и монометилхидразин (Monomethylhydrazine, ММН), (слика 23).



Слика 23. 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 високо реактивна 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 *Psylicybe* содржат психоактивна супстанција, псилоцибин (слика 24а) 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 (слика 24б), и поради тоа се врзува за истите серотонински рецептори на нервните клетки.



Слика 24. 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.

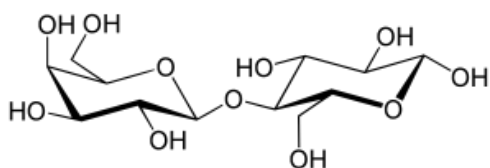
11.2 ЕНДОГЕНИ ТОКСИЧНИ ХЕМИКАЛИИ ОД ЖИВОТИНСКО ПОТЕКЛО

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 ($C_{12}H_{22}O_{11}$) е најзначајниот шеќер во млекото. Претставува кондензациски продукт, дисахарид на два моносахариди, глукоза и галактоза (слика 25). 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.



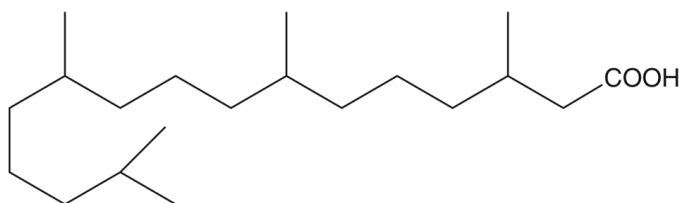
Слика 25. Хемиска структура на лактоза

Здравствен ризик

Во организмот, нивото на лактазата се намалува при одвикнување од млекото. Ова намалување или т.н. примарна хиполактазија, 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 хиполактазија, 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

Фитанска киселина ($C_{20}H_{40}O_2$) е разгранета масна киселина (слика 26) 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 ГИТ на преживарите.



Слика 26. 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 пероксизомите⁷⁹ се манифестира со невролошко заболување познато како Рефсум-ова болест⁸⁰. 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.

11.2.3 Авидин

Авидинот е протеин од белката на јајцето. Се врзува со нековалентна врска за биотинот (витамин В₇) и на тој начин ја инхибира неговата апсорпција од цревата во организмот. Константата на дисоцијација ($K_d = 10^{-15}$ М) на комплексот авидин-биотин е најсилната позната протеин-лиганд интеракција која овозможува резистентност на дејството на дигестивните ензими.

Здравствен ризик

Биотинот е коензим на ензимите карбоксилаза кои учествуваат во синтезите на масните киселини, на аминокиселините валин и изолеуцин и во процесот на гликонеогенезата. 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 на дневен внес на 15-20 неварени јајца од кокошка, што ќе предизвика појава на дерматитис, мускулни болки, губење 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 физиолошки 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, профилактички 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

⁷⁹ Вид на органели (посебни единици на клетката со специфична функција), вклучени во разградбата на разгранетите масни киселини.

⁸⁰ Заболување кое се именува по норвешкиот невролог д-р Сигвалд Бернхард Рефсум (Sigvald Bernhard Refsum, 1907-1991).

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, анти tiroидни 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/ Анти tiroидни супстанции, како што се тироурацил, метилтиоурацил, пропиштиоурацил и тапазол;

A3/ Стероиди, како што се 17β -естрадиол, прогестерон, тестостерон, тренболон, 19 -нортестостерон, болденон, метилтестостерон, станозолол, дексаметазон, бетаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, флуметазон, изофлупредон, триамцинолон-ацетонид, хидрокортизон ацепонат⁸¹;

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:

B1/ Антибиотици, вклучувајќи сулфонамиди и хинолони, како што се сулфонамиди, тетрациклини, хинолони, β -лактам, макролиди (тилозин) и аминокликозиди.

B2/ 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).

⁸¹ Во согласност со регулативата 37/2010/EU, дозволени ветеринарни лекови кои се применуваат во тераписки цели се дексаметазон, бетаметазон, метилпреднизолон, преднизолон и хидрокортизон ацепонат.

БЗ/ Други супстанции и контаминенти од животната средина, и тоа:

- i. органохлорни соединенија и РСВ (соединенија од ароматични циклодиени или терпенски јаглеводороди, 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 (месо, млеко, јајца) 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 остатоците 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 појава на алергиски реакции, невротоксичност, нефротоксичност, хепатотоксичност, супресија на имунолошкиот систем, формирање на резистентните микроорганизми, нарушување на цревната микрофлора, како и со можно мутагено, тератогено и канцерогено дејство и други несакани ефекти во организмот. Концентрацијата и времето на изложеност на резидуите во прехранбените производи ќе зависат од карактеристиките на лекот, начинот на апликацијата, брзината и степенот на апсорпција, дистрибуцијата во ткивата, метаболизмот и биолошката активност на создадените метаболити, нивната хемиска стабилност и елиминацијата.

Секој лек со дозвола за употреба на 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 елиминацијата на резидуите од лекот или неговите метаболити од организмот на животните или со примена на претходно утврдените вредностите за MRL и ADI. На тој начин се утврдува токсиколошката и технолошката безбедност на храната.

Токсиколошката безбедност на храната се оценува со максималното резидуално ниво и дозволеният дневен внес и тоа:

- Максималното резидуално ниво (Maximum Residue Limit, MRL) или дозволена концентрацијата на резидуи од лекот присутни во ткивата и производите за исхрана, добиени од третираниите животни кои се сметаат за безбедни или без опасност да предизвикаат несакани ефекти во организмот на човекот. 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 супстанциите се класифицираат во две категории, дозволени и забранети супстанции.
За дозволените супстанции се предвидува максималното ниво или концентрацијата на резидуите за сите целни ткива, како што се мускулното и масното ткиво, црниот дроб, бубрезите, како и за млекото⁸², јајцата и во одредени случаи и медот⁸³. Вредноста MRL се однесува за специфично соединение, метаболит или смеса на соединенија.
- Дозволен дневен внес (ADI) 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 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 честата и неконтролираната употреба на лековите, нестручна или илегална примена, погрешното дозирање, непочитувањето на периодот на каренцата, хемиската интеракција меѓу лековите, контаминација на животната средина, вкрстената контаминација на добиточната храна со ненамерно применетите лекови, контаминираниите живеалишта, водата и храната за животните, несоодветната

⁸² 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.

⁸³ Во медот најчесто се среќаваат остатоци од синтетичките антибиотици, како што е хлорамфениколот 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.

санитарна заштита при транспортот на животните и/или нивните производи, како и отсуството на координираната активност меѓу ветеринарите, фармерите и сточарите.

11.2.4.1 Антибиотици

Антибиотиците се најзначајна група ветеринарни 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. Терминот антибиотик често се употребува и се однесува за антибактериските супстанции.

Во ветеринарната медицина, антибиотиците се употребуваат во терапевтски⁸⁴, профилактски⁸⁵ и метафилактски⁸⁶ цели за да се подобри здравјето на животните и да се зголеми нивната продуктивност во производството на храната. Антибиотиците во исто време го намалуваат бројот на заболените животни (морбидитетот) во одредена група и/или смртниот исход (морталитетот) кај третираните животни за одреден период.

Во 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 (пеницилини и цефалоспорини), макролидите, фениколите, хинолоните, сулфонамидите и тетрациклините. Широката употреба на антибиотиците во терапевтски цели е проследена со многу несакани ефекти, како што се појава на резидуи во прехранбените производи од животинско потекло, како и развој 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.

Исто така, во минатото во добиточната храна се додавале антимикробни⁸⁷ супстанции, најчесто антибиотици, за инхибиција на патогените микроорганизми

⁸⁴ Терапевтски цели, значи за лекување на болеста. Заразените животни кои имаат клиничка манифестација на болеста се третираат со високи дози на антибиотици во релативно краток временски период.

⁸⁵ Профилакса е превентивна мерка. Означува примена на лекот на животното или на група животни пред да се појават клиничките знаци на болеста, а со цел да се спречи појавата на болеста или инфекцијата. Животните се третираат со субтерапевтска доза, а во некои случаи и со терапевтска доза 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 превентивни мерки може да се применуваат и други физиолошки активни супстанции, како што се антипаразитици, минерали, витамини и пробиотици, најчесто како додатоци на храната за животните.

⁸⁶ Метафилакса или т.н. контролна мерка, значи примена на лекот на групата животни откако ќе се утврди дијагнозата на болеста во еден дел од групата, а со цел лекување на заболените животни и контрола на ширењето на болеста на другите животни во непосредната околина кои се изложени на ризикот, како и на оние кои веќе се субклинички инфективни или заболени. Поради тоа се третираат сите животни во групата за да се спречи ширењето на болеста.

⁸⁷ 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 *in vitro* 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.

и истовремено за одржување и/или модификација на природната цревна микрофлора на животните, како на пример, тетрациклините во храната за живината. На тој начин се зголемувала ефикасноста на искористувањето на прехранбените супстанции, со што се обезбедуваат подобри услови кои го поттикнуваат растот и развојот на животните, со истовремено намалување на појавата и исходот од болестите и/или инфекциите. Оваа практика на употреба на антимикробните супстанции, првенствено антибиотиците како промотори на растот на животните е забранета од 2006 година во земјите членки на ЕУ.

Употребата на антимикробните супстанции во храната за добитокот доведува до појава на антимикробна резистенција или отпорност, која преку храната може да се пренесе и 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 природната 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, 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 на 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 за производство на храната во комбинација со синтетичките кортикостероиди и/или β -агонистите, претставува потенцијален ризик и 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 гоњење 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 ЕЕС/81/602.
- ii. Антитироидните супстанции или тироостатици ја инхибираат функцијата на тироидната жлезда и ја намалуваат концентрацијата на нејзините хормони во организмот. Употребата на овие супстанции (*ip.* 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. Антитироидните 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), како и кортикостероиди во чија група се вбројуваат 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. Тренболонот има андрогено и анаболично дејство. Делува индиректно на растот на мускулното ткиво преку промена на концентрацијата и метаболизмот на некои хормони во организмот. 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 гинекомастија⁸⁸ кај мажите и други несакани ефекти.
 - Минералокортикоидите (*ip.* алдостерон) се стероидни хормони кои ја регулираат состојбата со електролитите и водата во организмот.
 - Глукокортикоидите (*ip.* кортизон) се стероидни хормони кои го регулираат метаболизмот на јаглехидратите, масите и протеините. Од синтетичките аналози на кортикостероидите најчесто се применуваат дексаметазон, бетаметазон, флуметазон, преднизолон, преднизон и др.

⁸⁸ Бенигно зголемување на млечните жлезди (т.н. „женски гради“).

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 криза⁸⁹, 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 (мускулно и масно ткиво, црн дроб, бубрези и млеко) од различните видови животни (говеда, свињи, кози и 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 нарушување на развојот, имунотоксичност, генотоксичност, канцерогеност и промени во концентрацијата на некои хормони во крвта.

v. β -адренергични агонисти, аналози на адреналин (епинефрин) и норадреналин (норепинефрин) се соединенија со анаболично дејство кои се применуваат во хуманата и ветеринарната медицина за лекување на болестите на респираторниот систем или како токолители⁹⁰.

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 (*вр. САД*⁹¹), 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 третираниите 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 (кленбутерол), кортикостероиди

⁸⁹ 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.

⁹⁰ Лекови кои го спречуваат грчењето на мускулите на матката и предвременото породување.

⁹¹ Дозволен за употреба се 5 хормони со анаболично дејство, 17 β -естрадиол, тестостерон, прогестерон, тренболон и зеранол во форма на поткожни импланти, како и два хормони, адитиви на сточната храна, меленгестрол ацетат и рактопамин.

(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 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 природата на присутните резидуи во храната. Добиените податоци може да послужат како маркери 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. 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 филтрирање на големо количество вода која може да биде контаминирана со токсични микроалги, особено динофлагелати. На тој начин микроалгите се акумулираат во морските организми кои се трансформираат во високо токсични организми. Школките се токсични особено во времето на интензивното цветање на микроалгите, кога во еден милилитар морска вода може да има повеќе од 200 токсични микроорганизми. Токсичноста на школките е пропорционална со концентрацијата на микроалгите во водата, и се намалува неколку недели по исчезнување на токсичниот фитопланктон. Потенцијалните несакани ефекти при труење со контаминирани школки во организмот се манифестираат со изразена парализа, дијареја, невротоксично дејство и амнезија.

11.2.5.1 Труење со токсини од школки кои предизвикуваат парализа

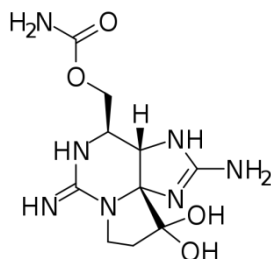
Во групата на токсини од контаминирани школки кои предизвикуваат парализа на организмот припаѓаат повеќе од 20 структурно слични имидазолин-гванидин алкалоиди кои ги продуцираат голем број динофлагелати, цијанобактерии, најчесто сино-зелени алги кои се биоакумулирани во школките, како и во некои други специфични риби и мали ракови/краби. Најпознати токсини, предизвикувачи на овие труења се:

- сакситоксините, производ на цијанобактериите (*Aphanizomenon flos-aquae*) и од видови на динофлагелатите *Alexandrium* spp. (*A. tamarense*, *A. catenella*, *A. minutum* и *A. ostenfeldii*) и *Gymnodinium catenatum*;

- неосакситоксин од динофлагелати;
- анатоксин 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 на сакситоксини, најзначаен е сакситоксинот, слика 27, со силно изразен токсичен потенцијал и карактеристики на биолошко оружје за масовно уништување. Називот сакситоксин потекнува од називот на школката *Saxidomus giganteus*, *Veneridae* каде токсинот првично бил откриен.



Слика 27. Хемиска структура на сакситоксин

Истиот токсин го продуцира и сина алга *Anabaena circinalis*, присутна во површинските води, која може да се акумулира во слатководната школка *Alathyria condola*. Сакситоксинот е поларна супстанција добро растворлива во вода, стабилна во кисела и неутрална средина и при високи температури. Се инактивира во слабо алкална средина на температура на вриење на водата.

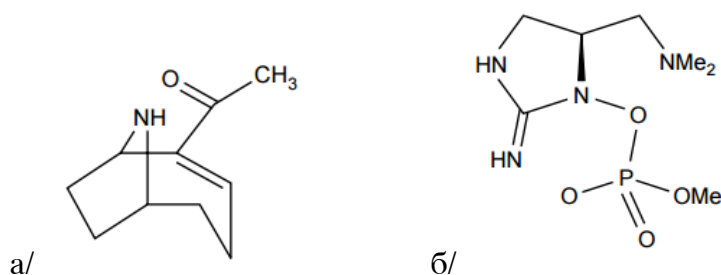
Здравствен ризик

Централниот нервен систем е многу чувствителен на дејството на сакситоксините. Тие предизвикуваат реверзибилна инхибиција на транспортот на натриум јоните во нервните клетки преку селективните натриум јонски канали, без притоа да го нарушат транспортот на калиумот и хлорните јони. Инхибицијата на нервната спроводливост може да предизвика смрт на организмот поради депресија на центарот за дишење. Внес на 1 mg сакситоксин во организмот, што е еквивалентно на 1-5 сини школки, *Mytilus edulis* или на школки со вкупна тежина до 150 g, предизвикува слаб токсичен ефект, но внес на 4 mg сакситоксин може да предизвика летален исход.

Симптомите на труење се манифестираат во првите неколку минути по конзумирање на школките со трнење на усните, јазикот и прстите, проследено со понатамошно влошување на состојбата и трнење на нозете и рацете, како и вкочанетост на вратот. Се појавува мускулна некоординираност, главоболка, обилно потење, жед, забавена работа на срцето, парализа на дишењето и смрт. Летална доза, LD₅₀, за сакситоксин е 5 µg/kg за гвинејско прасе, (*im*) и за глушец, интраперитонеално (*ip*).

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 секундарни амини, како што се анатоксин-*a*, т.н. многу брз смртен фактор, хомоанатоксин-*a* и анатоксин-*a*(S) кој е фосфорен естер на N-хидроксигванинот, слика 28 а/б. Анатоксин-*a* може да се најде во сините алги, како што се *Anabaena planktonia*, *Oscillatoria spp.*, *Aphanizomenon spp.*, *Microcystis spp.* Хомоанатоксинот-*a* е утврден во алгата *Oscillatoria farmosa*, додека анатоксин-*a*(S) во алгата *A. lemmermannii*.



Слика 28. Хемиска структура на а/ анатоксин-*a*; б/ анатоксин-*a*(S)

Здравствен ризик

Анатоксинот-*a* и хомоанатоксинот-*a* се постсинаптички деполаризирачки невромускулни инхибирачки супстанции со изразен афинитет за никотинските ацетилхолин рецептори. Ензимот ацетилхолинестеразата не е способен да ги инактивира анатоксините, поради што мускулот останува во контрахирана, згрчена состојба. Анатоксините може да предизвикаат многу брза смрт кај цицачите со парализа на дишењето. Летална доза за анатоксините, LD₅₀, за глушец е околу 250 µg/kg.

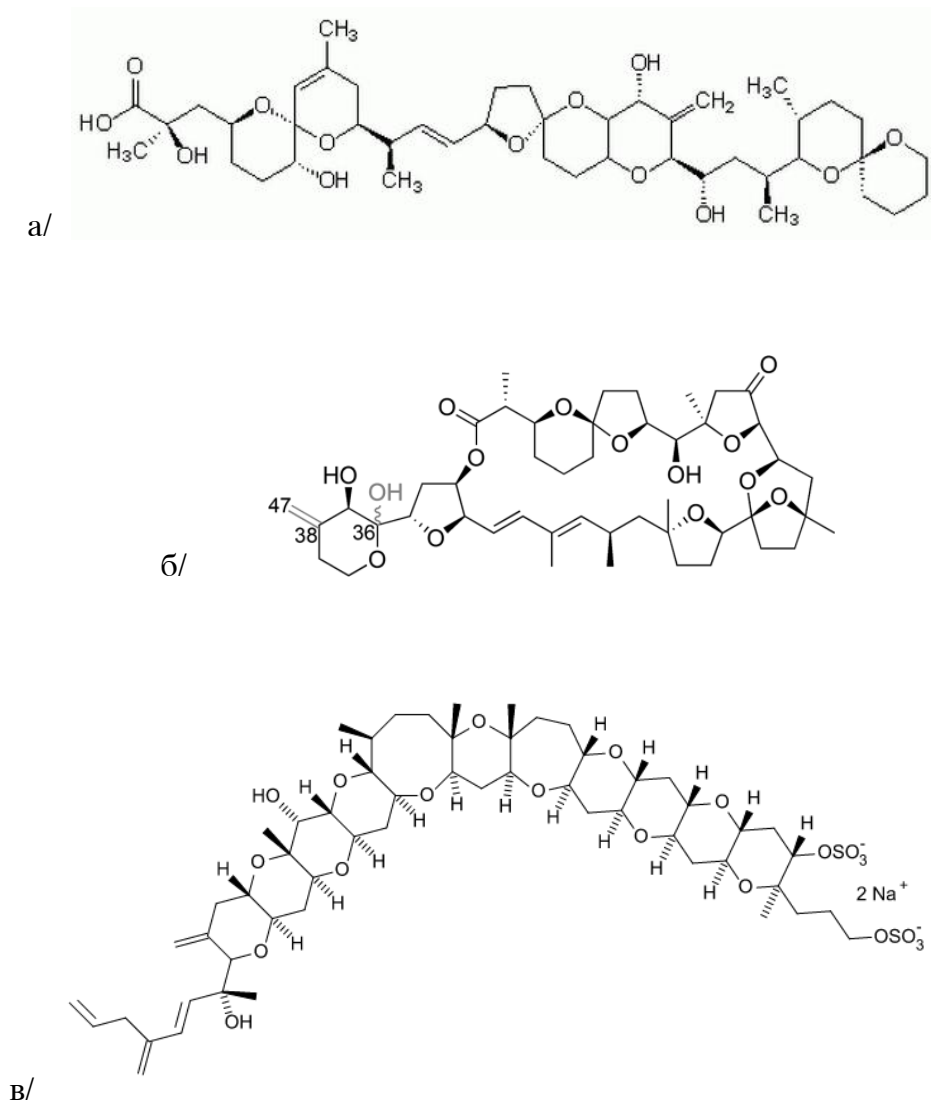
Анатоксинот-*a*(S) е природна органофосфорна супстанција и инхибитор на активноста на ензимот холинестераза. Нејзиниот токсичен ефект е сличен на ефектот на синтетичките органофосфорни пестициди, како што се паратионот и малатионот. Труењето се манифестира со прекумерно лачење плунка, дијареја, тремор, мукозен исцедок од носот и др. LD₅₀ за анатоксинот-*a*(S) за глушец е 25-50 µg/kg.

11.2.5.2 Труење со токсини од школки кои предизвикуваат дијареја

Консумирањето школки 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 изразена дијареја. Симптомите на труење се појавуваат од 30 минути до неколку часа по перорален внес на школките во организмот и се манифестираат во тек 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 (ОК), (слика 29а) и нејзините деривати, и динофизистоксини (DTXS);
- неутрални токсини, полиетер лактони на пектенотоксини (PTXS), (слика 29б);
- сулфатни полиетри и нивни деривати, језотоксини (YTXS), (слика 29в).



Слика 29. 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 okadae*. Се акумулира во масното ткиво на школките, а во организмот на луѓето предизвикува инхибиција на ензимот фосфатаза и силно воспаление на гастроинтестиналниот тракт проследено со дијареја.

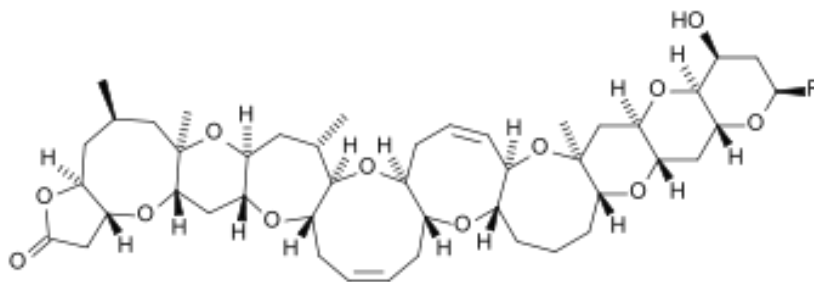
Во Европа, главниот извор на труење е морскиот планктон од родот динофлагелати (*Dinophysis acuminata*) со примарен токсин окадаинска киселина. Во Јапонија, изворот на труење е родот динофлагелати *Dinophysis fortii*, а нивната токсичност се темели врз кумулативното дејство на присутните токсини, како што се окаидинската киселина, динофизистоксините и пектенотоксините. Во земјите членки на ЕУ, максимална дозволена концентрација на овие токсини во школките е 0,16 µg/g. Присуството на токсините може да се утврди со брз биотест врз експерименталните животни (*ip.* 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 срцевиот 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**

Микроалгите динофлагелати (*Ptychodiscus brevis*) кои се среќаваат во топлите морски предели, продуцираат липофилни и термостабилни невротоксични супстанции, бревитоксини А, В и С, нестабилни во силно кисела и алкална средина. Хемиската структура на бревитоксинот А е претставена на сликата 30.



Слика 30. Хемиска структура на бревитоксин А

Симптомите на труење со бревитоксини се манифестираат по неколку минути од внес на контаминираниите школки со гадење, повраќање, дијареја, парестезија на усните, јазикот и грлото, треска, вртоглавица, тахикардија и мидријаза (ширење на зеницата на окото). Подобрување на состојбата настанува во тек на 24 часа по престанок на изложеноста.

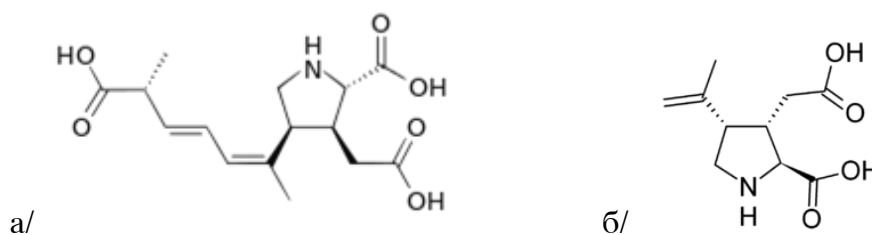
11.2.5.4 **Труење со школки кои предизвикуваат амнезија**

Труењето го предизвикува домоинската киселина (ДК) изолирана од црвената макроалга (*Chondria armata*) со јапонско име *domoi*. Оваа макроалга

долго време се користела во медицината како антхелминтик. Подоцна било утврдено дека домоинската киселина може да биде причина за труење кое се манифестира со амнезија, за првпат дијагностицирано во Канада. Изворот на токсинот се микроалгите од родот *Pseudonitzschia*, како што се *P. pungens*, *P. multiseriata*, *P. australis*, *P. pseudodelicatissima*, *P. delicatissima*, *P. turgidula*. 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 птици. Кога концентрацијата на домоинската киселина ќе достигне висока вредност, ракчињата не ги користат микроалгите повеќе во исхраната што придонесува за поширока експанзија на колониите на токсичните микроалги.

Здравствен ризик

Домоинската киселина е структурен аналог на каинската киселина (каинат), пролино и глутаматот кој е ендеген ексцитаторен невротрансмитер во ЦНС, (слика 31). Каинатот е 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.

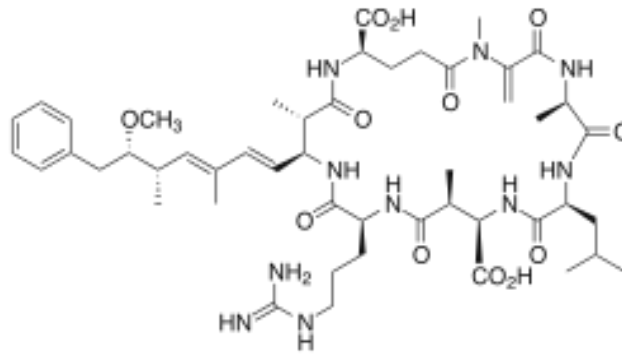


Слика 31. Хемиска структура на а/ домоинска киселина; б/ каинска киселина

Овие активности иницираат неколку последователни интрацелуларни 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. Индукција на таква невронска нерамнотежа поради присуството на ДК, може да предизвика функционални нарушувања и промени во однесувањето на организмот или трајни оштетувања на нервниот систем. Максимално дозволена концентрација на ДК во школките е 20 mg/kg. Летална доза, LD₅₀, орално, за глушец е 3,6 mg/kg.

11.2.5.5 Микроцистини и нодуларини

Овие токсични супстанции ги продуцираат слатководните сини алги или цијанобактерии од неколку родови, како што се *Anabaena*, *Nodularia*, *Nostoc*, *Oscillatoria*, *Microcystis*. Микроцистините се циклични хептапептиди чија хемиска структура е претставена на сликата 32. Се карактеризираат со специфично хепатотоксично и канцерогено дејство. Познати се повеќе од 50 различни микроцистински сродни супстанции. Нодуларините се циклични пентапептиди кои ги продуцираат морската водна алга, *Nodularia spumigena* и сините школки, *Mytilus edulis*.



Слика 32. Хемиска структура на микроцистин LR

Здравствен ризик

Микроцистините и нодуларините се силни инхибитори на серин/треонин протеинските фосфатази, бидејќи се врзуваат за истите рецептори на овие ензими како и окадаинската киселина. Истовремено делуваат и како туморски промотори. Со инхибиција на фосфатазите се нарушува нормалната рамнотежа на фосфатите во клеточниот цитоскелет која води кон нивната нестабилност, а истовремено и кон нестабилност на структурата на хепатоцитите. Црниот дроб е чувствителен на дејството на микроцистините и нодуларините, бидејќи овие супстанции се способни да пенетрираат низ хепатоцитните мембрани со што предизвикаат акутно оштетување на црниот дроб кое може да биде фатално. Труењето на луѓето најчесто настанува како резултат на конзумирање некои видови риби, школки и мали ракчиња контаминирани со овие токсини.

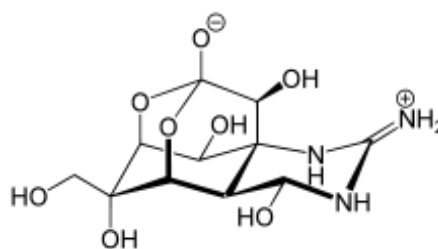
11.2.5.6 Токсини од риби

Некои видови риби кои се подготвуваат како морски специјалитети во исхраната, содржат силно токсични супстанции, како што се тетродотоксин, цигуатоксин, маитотоксини и др.

i. Тетродотоксин

Тетродотоксин (ТТХ), (слика 33) е токсична супстанција која е >1000 пати потоксична од цијанидниот јон. Токсинот го продуцираат голем број организми, како што се:

- микроорганизми (алги, планктони и бактерии);
- водоземците (различни видови жаби, гуштери од видот саламандер и др.);
- морските животни (некои видови риби, октоподи, полжави, морски ѕвезди и ракови).



Слика 33. Хемиска структура на тетродотоксин

Рибата Фугу⁹² (*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. Летална 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, хипотонија⁹³, брадикардија, парцијална мускулна парализа, циркулаторен колапс, кома и смрт поради парализа на респираторната мускулатура за 4-24 часа, вообичаено за 4-6 часа. Присуството на ТТХ во рибата се утврдува со брз биотест врз експериментални животни, најчесто глувци.

ii. **Цигуатоксин**

Труење со цигуатоксин или цигуатера токсин (ciguatoxin, СТХ) го предизвикуваат различни видови риби, како што се *Seriola spp.*, *Gymnothorax javanicus*, *Sphyræna spp.*, *Plectropomus leopardus*, *Bodianus*, *Scorpaenidae*, *Balistes*, *Lutjanus*, *Epinephelus* и други, кои ги населуваат водните области околу коралните тропски гребени во Карипското море, и во Атлантскиот и Пацифичкиот 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.

Гамбиертоксините се прекурсори на цигуатоксините, помалку поларни супстанции, продукт на метаболизмот на *Gambierdicus toxicus* и на други 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 трансформираат во цигуатоксини. Овие токсини се комплексни

⁹² Во превод од јапонски јазик, значи „речна свиња“.

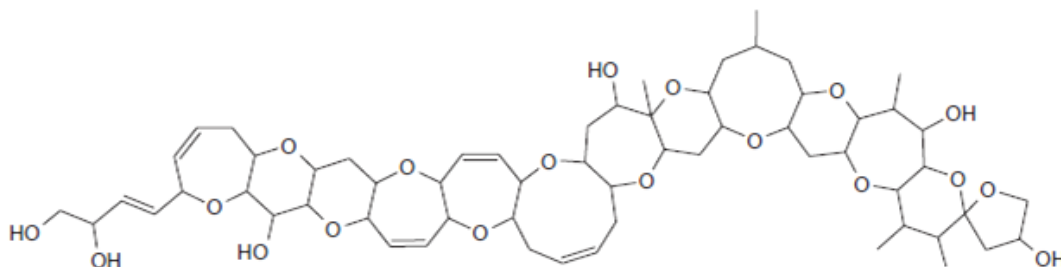
⁹³ Слаб тонус на мускулите што се манифестира со општа слабост на организмот.

липофилни циклични полиетри со маса од 1038-1140 далтони (Da), хемиски и физички стабилни на киселини и топлина. Високи концентрации на овие токсини може да предизвикаат труење на рибите, што се манифестира со морфолошки нарушувања и промени во однесувањето.

Здравствен ризик

Симптомите на труење со цигуатоксини се манифестираат во рок од 6 часа по перорален внес на контаминираната риба, најчесто проследени со гадење, повраќање, абдоминални и мускулни болки, општа слабост на организмот, невролошки нарушувања, вртоглавица, главоболки, нарушување на работата на срцето и др. Подобрување на состојбата настанува во рок од неколку дена, но невролошките нарушувања може да траат со месеци. Алергиски реакции може да се појават кај мал број затруени лица. Цигуатоксините ги активираат натриум јонските канали кај цицачите, предизвикувајќи нестабилност на клеточната мембрана и нервна раздрозливост.

Најтоксичниот пацифички цигуатоксин (P-CTX-1), (слика 34) има летална доза, LD₅₀, од 0,25 µg/kg, интраперитонеално за глушец. Кај луѓето предизвикува труење во концентрации од 0,1 µg/kg месо од рибата. Цигуатоксинот (C-CTX-1) кој е изолиран од областите околу Карипските острови е помалку поларен и релативно слабо токсичен (LD₅₀ = 3,6 µg/kg). За да предизвика токсичен ефект кај луѓето, треба да биде застапен во повисока концентрација (>1,0 µg/kg) во месото од рибата.



Слика 34. Хемиска структура на цигуатоксин (P-CTX-1)

Глобалното затоплување и изумирањето на коралните гребени, хаварии во животната и работната средина, земјотресите, ураганите и голем број други најчесто антропогени фактори на контаминација, како што се индустријализацијата, развојот на туризмот, отпадните води и еутрофикацијата имаат големо влијание и придонес во развојот на токсичните микроалги, динофлагелати (*Gambierdiscus toxicus*) во површинските води. Труењето со цигуатоксин се должи и на растечкиот лов на риби во областите околу коралните гребени. Се проценува дека од 10000 до 50000 луѓе годишно се изложени на токсичното дејство на цигуатоксинот.

iii. **Маитотоксини**

Маитотоксини се хидросолубилни супстанции детектирани во црниот дроб, но не и во месото на некои видови риби, како што се *Acanthuridae* и *Stenochaetus*. Споредено со цигуатоксините, маитотоксините се 100 пати помалку токсични. Внесени перорално во организмот на луѓето не предизвикуваат труење, првенствено поради нивната слаба апсорпција и биоакмулација. Летална доза, LD₅₀ за глушец, интраперитонеално е 0,13 µg/kg.

Изложеност на хуманата популација со биотоксини или фиксотоксини 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 морска храна добива многу пошироки размери особено со појавата на глобално затоплување, зголемената потрошувачка на морската храна, како резултат на развојот на туризмот, сообраќајот, индустријата и др. Исто така, испораката на свежа и/или замрзната морска храна на глобално ниво, без соодветна контрола на квалитет на производите, многу често, може да влијае врз зголемување на бројот на труења и секако на експанзија на овој проблем и во иднина доколку не се преземат соодветни регулативни 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 фиксотоксини.

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 токсични хемикалии кои може да се најдат во трагови во храната, водата и воздухот во најголема мера е резултат на антропогените извори на загадување, како што се рудниците, топилниците, тешката индустрија, сообраќајот, употребата на органските и минералните ѓубрива во земјоделството, комуналниот и индустриски отпад и др. Концентрацијата на тешките метали 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 многуте други токсични хемикалии, металите се постојани во животната средина. Токсичноста на тешките метали 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 железо во организмот ќе предизвика анемија, додека во високи концентрации железото може да предизвика труење. За токсичното дејство на металите знаел и Хипократ (460-370 г.пр.н.е.) кој ги опишал карактеристичните симптоми на труењето со олово како резултат на изложеност на работниците при неговата експлоатација и/или екстракција од оловните руди.

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 ањјони, 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, физичката состојба и староста на организмот. Инхалацијата на живините пари има посилено 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 и со сигурност може да се дијагностицира, особено кога се работи за изложеност во подолг временски период. Во почетокот симптомите не се карактеристични и се манифестираат во вид на хроничен замор, главоболка, вознемиреност, гастроинтестинални нарушувања, губење на апетит, 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 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 мастите 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 нивниот ефект во зависност од физичко-хемиските карактеристики на супстанциите (валентноста, растворливост, органско/неорганско потекло), начинот на внес, физичката состојба и староста на организмот. Знаците и симптомите на акутната и хроничната изложеност на металите може да бидат различни, меѓутоа нивното присуство во крвта и урината се сигурни индикатори на акутната или хроничната изложеност.

Металите и нивните легури се дел од голема група материјали, како што се емаилот, цементот, керамиката и 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 безбедносй на хранайа и на йроизводиите и майеријалиите шйю доаѓааий во конйактй со хранайа* (Сл. Весник на РМ бр. 54/2002 и 84/2007) и *Правилникой за йроизводиите и майеријалиите шйю доаѓааий во нейосреден конйактй со хранайа* (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) е еден од најраспространетите метали во животната средина кој во организмот се внесува преку храната и водата. Неговата апсорпција во организмот е релативно слаба и зависи од физичко-хемиските карактеристики на соединението и присуството на другите супстанции во исхраната, најчесто фосфатите. Дневниот внес на алуминиумот во организмот се проценува на околу 100 mg. Застапен е во јајцата, житарките, зеленчукот, овошјето, чајот и во другите прехранбени производи во концентрации од 0,1-20 mg/kg. Во преработената и конзервирана 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 доматните преработки (пире и сок), киселата зелка, безалкохолните пијалаци и други, може да ја зголемат миграцијата на алуминиум во храната. Присуството на алуминиумот во водата за пиење најчесто се должи на употребата на алуминиум сулфатот⁹⁴ 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 енцефалопатија⁹⁵ која многу брзо се развива во организмот. Правот или ситните честички на алуминиумот присутни во воздухот од работната средина со вдишување се внесуваат и се задржуваат во белите дробови од каде што постепено во тек на неколку месеци може да поминат во системската циркулација на организмот. Забележана е силна дозно-зависна поврзаност меѓу количеството на алуминиум во организмот и ефектот врз ЦНС кај работниците, изложени во индустријата. 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 µg/L.

⁹⁴ Алуминиум сулфат $Al_2(SO_4)_3$ и калциум оксид (CaO, негасена вар, креч) 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.

⁹⁵ Нарушување на функцијата на мозокот поради акумулација на некои хемикалии во организмот, кои ја минуваат крвно-мозочната бариера и делуваат врз ЦНС.

12.1.2 Антимон

Антимонот (Sb) и неговите соединенија се многу токсични за човекот. Се применуваат во производството на легури за различна намена, амалгами за огледала, оловни батерии, полупроводници, бои, керамика, текстил, различни препарати во козметиката, катализатор во производството на пластиката (полиетилен терефталат, PET) и др. Во минатото, солите на антимонот имале широка примена во медицината, фармацевцијата и козметиката. Како хемикалија која го успорува горењето, антимон оксихлоридот ($Sb_6O_6Cl_4$) се додава во процесот на производство на пластиката и ткаенината за тапазирање или обложување на мебелот. Според СЗО, дозволената концентрација на антимонот во водата за пиење е 0,02 mg/L, додека прифатливиот дневен внес изнесува 0,006 mg/kg телесна маса.

Здравствен ризик

Во организмот антимонот се внесува перорално преку храната, со инхалација и многу ретко преку кожата. При хроничното труење се депонира во црниот дроб, срцевиот мускул, бубрезите и белите дробови. Тривалентниот антимон (Sb^{3+}) се депонира во еритроцитите, а петтовалентниот (Sb^{5+}) во плазмата. Антимонот предизвикува силно надразнување на слузокожата и ткивата во организмот. Акутното труење преку храната 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 коњуктивитис⁹⁶, 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. Летална доза, LD_{50} , за возрасен човек за антимон во форма на сол, антимон калиум тартарат ($C_8H_4K_2Sb_2O_{12} \cdot 3H_2O$) изнесува околу 1 g. Хроничното труење со инхалација во работната средина се манифестира со карактеристични кожни промени и пнеумокониоза⁹⁷. Дозволените концентрации на антимон во крвта и урината се проценуваат на <1,0 $\mu g/L$. Кај хронично изложените работници во индустријата утврдени се концентрации на антимон до 150 $\mu g/L$ урина.

Во реакцијата на азотната киселина со соединенијата кои содржат антимон се ослободува безбоен и отровен гас **стибин** (антимон водород или антимон хидрат, SbH_3). Инхалацијата на гасот предизвикува оштетување на централниот нервен систем и бубрезите, хемолиза на еритроцитите, хемоглобинурија и др. Дејството на гасот се манифестира како резултат на поврзувањето на стибинот со мембраната на еритроцитите и оксихемоглобинот, 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 хемолиза.

⁹⁶ 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.

⁹⁷ 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.

Продолжената изложеност на ниски концентрации на стибин предизвикува хронична хемолитичка реакција проследена со анемија, ретикулоцити⁹⁸ и појава на базофилно пунктирани еритроцити⁹⁹. Здравствената состојба е многу слична на труење со олово.

12.1.3 Арсен

Арсенот (As) е хемиски елемент, металоид, широко распространет во животната средина, водата, почвата и карпите. Тој е неопходен за нормално функционирање на некои организми. Во природата се среќава во три различни оксидациони состојби, 0 (металоид), 3⁺ (арсенит) и 5⁺ (арсенат) чија токсичност се зголемува во низата, арсенови органски соединенија < As⁵⁺ < As³⁺ < арсин (AsH₃). Тривалентните неоргански соли на арсенот, како што е натриум арсенитот (NaAsO₂) се неговите најтоксични соединенија кои предизвикуваат смрт со перорален внес на релативно мали количества (<200 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 (месото¹⁰⁰, 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 синџирот 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.

⁹⁸ Несозреани еритроцити.

⁹⁹ Со хистолошкиот метод, како што е размаска на периферната крв со базофилни (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. базофилно обоени агрегати од рибозомалната РНК.

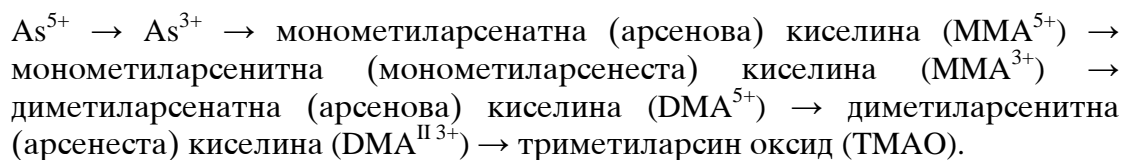
¹⁰⁰ Арсеновите органски соединенија, како што се роксарсон (roarsone), нитарсон (nitarson), аминокенил арсенова киселина и карбарсон (carbarson) во минатото се употребувале како додатоци во сточната храна во индустриското производство на живината и свињите во Австралија, Европската Унија, Канада и САД 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.

Здравствен ризик

Токсичното дејство на арсенот во организмот се манифестира со нарушување на клеточниот механизам, како резултат на реакцијата на As^{3+} (арсенит) јонот со сулфхидрилните (-SH) групи на митохондриските ензими, како што се глюкоза-6-фосфат дехидрогеназата (G6PD), пируват дехидрогеназата, глутатион синтетазата и глутатион редуктазата. 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 метаболички и биохемиски реакции, како што се синтезата на ДНК и протеините, аминокиселинскиот транспорт, активацијата на ензимите и 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 оксид 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 невропатија¹⁰¹ и зголемен ризик од појавата на рак на кожата, црниот дроб и респираторниот систем. Дозволените концентрации на арсен во крвта и урината се проценуваат на $<10 \mu\text{g/L}$. При акутно труење со неорганските соединенија на арсенот утврдени се вредности повисоки од $500 \mu\text{g/L}$. Леталната доза, LD_{50} , за арсен триоксид, за возрасен човек се проценува на $1-4 \text{ mg/kg}$. 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) и арсенитметилтрансфераза (Arsenite methyltransferase, AS3MT) 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 DMA^{3+} метаболитот има цитотоксично, а DMA^{5+} метаболитот канцерогено дејство. Според податоците на Меѓународната агенција за истражување на рак (IARC) од 2004 година, присуството на

¹⁰¹ 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.

неорганските соединенија на арсенот како арсенати (As^{5+}) и арсенити (As^{3+}) 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 ги преведува неорганските пигменти кои содржат арсен (најчесто париско зелено и шелеово зелено) во испарливи органски соединенија на арсен, како што е метиларсинот (CH_3As). Микроскопските габи, како што се *Penicillium glaucum* и *Penicillium brevicaulis* ги трансформираат неорганските соединенија на арсенот во испарливи соединенија на арсенот, како што се диетиларсин и етилкакодилоксид 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 (арсин), краткотраен токсичен гас. Арсинот се среќава како нуспроизвод во производството и/или употребата на пестицидите (најчесто како соли арсенати), во процесите на галванизација и електролиза и др. Инхалацијата на гасот арсин предизвикува хемолiza 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 хемолiza на еритроцитите, а во втората фаза се појавува оштетување на бубрезите и црниот дроб. Лизирањето на еритроцитите вообичаено настанува во тек 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 минатото, особено во времето на ренесансата како ефикасни средства за елиминација на личните и/или политичките противници, поради нивната широка и разновидна примена, лесна достапност и висока токсичност. Во тој поглед посебно се истакнувале фамилиите Борди и Де Медичи. Во Франција во времето на владеење на Луј XIV, криминалните труења со арсентриоксидот, иронично наречен „прашок за наследство“, добиваат епидемски карактеристики, поради што бил воспоставен специјален суд.
- ii. Во многуте 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 *Paris-Green*, бакар (II) ацетоарсенит. 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 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. Се применувал како 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 (бакар арсенит), 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 (CH_3AsH_2), кој е испарливо органско соединение 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 триесетина години 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 слабата хигиена што во голема мера ја отежнува клиничката слика на труење со арсенот во почетниот стадиум.
Меѓутоа, појавата на анорексија, општа слабост на организмот, респираторни, хематолошки, кардиоваскуларни и нервни нарушувања, дерматитис, хиперпигментација, 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 Бариум

Бариумот (Ba) во облик на растворлива сол, карбонат или хлорид е многу токсична супстанција. Растворливите соли на бариумот присутни во храната и водата многу лесно навлегуваат во организмот преку дигестивниот систем. Се применува во медицината како радиоконтрасно средство во форма на нерастворлива сол, бариум сулфат. Од организмот бариумот се елиминира без апсорпција и нема токсичен ефект.

Здравствен ризик

Акутното труење со бариумот се манифестира со абдоминални болки, повраќање, дијареја и силно изразена хипокалемија како резултат на преминот на екстрацелуларниот калиум во мускулното ткиво, проследено со аритмии. Симптомите се појавуваат во тек на 1-2 часа. Дозволената концентрација на бариумот во плазмата се проценува на $<1,0 \mu\text{g/L}$. Летална доза, LD_{50} , за бариумот изнесува $<0,8 \text{ g}$.

12.1.5 Бакар

Бакарот (Cu) е есенцијален елемент и кофактор на многуте значајни ензими во организмот. Се наоѓа во составот на различните клетки, ткивата и органите, најмногу во црниот дроб. Во животната средина бакарот е присутен во составот на различните материјали и производи, како што се рудите, металите, боите, гумите, акумулаторите и пестицидите од металопреработувачката, хемиската, градежната и другите индустриски гранки. Во почвата може да биде застапен во концентрации од 20 до 100 mg/kg. Во организмот се внесува преку храната богата со бакар, како што се црниот дроб, житарките, легуминозните растенија, оревите, школките, сувото овошје и други видови храна. Примената на бакарните садови во исхраната 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.

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 витаминот С и некои макро- и микроелементи, како што се калциумот, цинкот, железото и молибденот. Во организмот, бакарот гради комплекс со некои аминокиселини (хистидин, метионин и 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 и губење на бојата на косата. Препорачан дневен внес за возрасни лица е 2,0-5,0 mg/ден.

Токсичното дејство на бакарот е резултат на формирањето на реактивните кислородни видови 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, 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. Хроничната изложеност се карактеризира со надразнување на ГИТ и цироза на црниот дроб, проследено со оштетување на бубрезите, мозокот и другите органи. Во потешки случаи се појавува некроза на црниот дроб, колапс на крвните садови и смрт. Летална доза, LD_{50} , за бакарот, орално за стаорец е 30 mg/kg. Токсичноста на бакарот во организмот ја намалуваат витамините С и Е, β -каротенот, растителните полифеноли, селенот, цинкот и други супстанции.

12.1.6 Бизмут

Бизмутот (Bi) спаѓа во групата на тешки метали чии симптоми на труење се многу слични на труење со олово или жива. Неорганските соли на бизмутот кои се слабо растворливи во водата се карактеризираат со слаба токсичност. Солите на бизмутот добро растворливи во водата може да предизвикаат акутна бубрежна инсуфициенција. Органските соединенија на бизмутот растворливи во мастите се акумулираат во организмот и предизвикуваат силна невротоксичност. 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 пациенти со силни невролошки симптоми, како што е енцефалопатија.

12.1.7 Жива

Живата (Hg) 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. 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.

Во елементарна состојба живата е лесно испарлива. Во ткивата живата многу брзо се оксидира во форма на неорганска жива. Елементарната жива и сите органски живини соединенија внесени во организмот перорално или со инхалација имаат силно изразена акутна токсичност со карактеристични симптоми на труење, како што се гастроинтестиналните 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 плунка. 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 (-SH), дисулфидните (-SS-) и метилсулфидните (-S-CH₃) групи од протеините, ензимите, хемоглобинот и клеточната мембрана. Се депонира во црниот дроб, бубрезите, коските, мозокот. Акутното труење со живините соли, најчесто жива хлорид (HgCl_2), се карактеризира со гастроинтестинални нарушувања проследени со крвава столица и бубрежна инсуфициенција. Хроничното труење со неорганска

жива¹⁰² 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-, етил¹⁰³- и фенил-живата се растворливи во липидите и се карактеризираат со посилено изразена репродуктивна, имунолошка и невротоксичност. По подолг латентен период од изложеност во зависност од дозата и времето на изложеност, токсичниот ефект на метил живата 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 поврзуваат со појава на Алцхајмерова болест, мултиплекс склероза¹⁰⁴, аутизам и др¹⁰⁵. Живата е токсична за ембрионот (со тератогено дејство) и за доенчињата изложени на жива преку мајчиното млеко. Биолошкото полувреме на елиминација на метил живата во 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

¹⁰² Живата во форма на соли, најчесто жива(II) нитрат, $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ 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.

¹⁰³ 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 етилживатиосалицилат ($\text{C}_9\text{H}_9\text{HgNaO}_2\text{S}$) се применува како конзерванс во составот на многу вакцини, имунолошки глобулински препарати, специфични антисеруми, препарати за очи и нос, мастило (боја) за тетовирање. 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 дерматитис, коњуктивитис 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%.

¹⁰⁴ 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.

¹⁰⁵ Во >80% од испитуваните случаи со инфекција на кандида (*Candida*), габично заболување кај луѓето, утврдено е повисоко ниво на жива во организмот на испитаниците.

морскиот залив. Анаеробните бактерии присутни во талогот ја трансформирале неорганската жива во растворливи, метилирани органометални соединенија во форма на монометилжива катјон, 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 синџирот на исхрана од зоопланктони, преку школките и рибите до птиците. Рибите се најчест извор на труење со жива. Според испитувањата спроведени во Медитеранското Море кон крајот на 20. и почетокот на 21. век, во рибите, особено во туната се утврдени високи концентрации 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.

12.1.8 Кадмиум

Кадмиумот (Cd) и неговите соединенија се присутни во животната средина како резултат на емисии од индустријата, сообраќајот и топилниците, преработката и согорувањето на производите кои содржат кадмиум (пластика, гума, бои, 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, како што се компирот, житарките, репката, спанакот и некои јадливи габи може да го апсорбираат кадмиум (Cd^{2+}) јонот. Морските производи, како што се рибите, школките 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 преку храната и водата. Притоа, тој се врзува за протеините од плазмата, а се депонира во црниот дроб, бубрезите и слезината. Кадмиумот е високо кумулативна супстанција со биолошко полувреме на елиминација од 20 до 30 години. Предизвикува оштетување на црниот дроб, бубрезите и кардиоваскуларниот систем, периферна невропатија, остеопороза¹⁰⁶ и др. 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, што е пропишано со т.н. кадмиум директива, 91/338/ЕЕС. Исто така, концентрацијата на кадмиумот во пластиката, боените пигменти и полимерните стабилизатори не смее да биде поголема од 0,01% w/w или 100 ppm без оглед на нивната понатамошна употреба.

¹⁰⁶ Болест која се карактеризира со зголемена порозност на коските поради метаболички нарушувања, намалување на коскената маса на единица волумен и структурни нарушувања на коскеното ткиво.

Чадот од цигарите е значаен извор на изложеност на организмот со кадмиум кој лесно се апсорбира (околу 40%) преку белите дробови. Хемиски е многу сличен на цинкот, поради тоа интерферира во неговиот метаболизам и има директно влијание врз репродуктивниот систем на мажите. Исто така, кадмиумот интерферира во метаболизмот на калциумот и во неговото постепено отстранување од коскениот ткиво. На тој начин коските ја губат еластичноста, стануваат меки и шупливи и лесно кршливи при мал физички напор или повреда. Дозволената концентрација на кадмиумот во крвта кај непущачите се проценува на $2,0 \mu\text{g/L}$, а кај пушачи $6,0 \mu\text{g/L}$. Оштетувањето на бубрежните тубули се манифестира со кадмиум во урината во концентрации поголеми од $15 \mu\text{g/L}$. Продолжената изложеност на кадмиум оксид во облик на прав со мала големина на честичките, како аеросол или пареа, преку респираторниот систем може да предизвика хроничен бронхит, појава на белодробна фиброза¹⁰⁷, емфизем¹⁰⁸ и рак на белите дробови.

Појавата на болеста „*Itai-Itai*“¹⁰⁹ во северна Јапонија во 1912 и во 1954 година се поврзува со изложеност на кадмиум преку исхраната на населението со контаминиран ориз и риба како резултат на неконтролираното и долготрајно одложување на индустрискиот отпад во животната средина. Присуството на кадмиумот во организмот влијае врз зголемувањето на продукцијата на протеинот металотионинот, кој има релативно мала молекулска маса и голем број сулфхидрилни групи. Во процесот на детоксикација, кадмиумот со протеинот металотионинот гради кадмиум-протеински комплекс кој се депонира во бубрезите. Ослободувањето на кадмиумот од овој комплекс предизвикува сериозни оштетувања на бубрезите. Индукцијата на овој протеин може да се искористи како биомаркер на изложеност на организмот со кадмиум.

12.1.9 Калај

Калајот (Sn) и неговите соединенија, како што се трибутил калај (ТБТ) и трифенил калај (ТРТ) се применуваат во производството на боите, фунгицидите, биоцидите, средствата за конзервирање на дрвото, синтезата на PVC производите и др. Соединијата на калајот се карактеризираат со висока стабилност на надворешните влијанија во животната средина. Исто така, тие се акумулираат и биоконцентрираат во синџирот на исхраната. Лесно се апсорбираат во организмот, а токсичните ефекти се манифестираат со специфично дејство врз ЦНС, особено изразено кај децата. Токсични се за водните организми, а кај експерименталните животни предизвикуваат супресија на имунолошкиот систем и нарушување на функцијата на ендокриниот систем.

¹⁰⁷ 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.

¹⁰⁸ 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.

¹⁰⁹ Во превод од јапонски јазик, значи „*Оф, Оф*“, од силните болки поради оштетување на коските (*osteomalacia*) во комбинација со бубрежната инсуфициенција.

12.1.10 Никел

Никелот (Ni) 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 производство на висококвалитетен челик и други легури отпорни на корозија. Исто така, никел оксидот се применува во производството на емаил, стакло и керамика.

Легурите на никелот кои се користат како катализатори за хидрогенирање на маслото за јадење, во производството на опремата за прехранбената индустрија, како што се контејнери за обработка, складирање и транспорт, и прибор кој доаѓа во контакт со храната, многу често може да бидат извори на контаминирање со никел.

Здравствен ризик

Во организмот никелот се внесува со храната, најчесто во врзан облик како комплекс (Ni^{2+}) со протеините присутен во житарките, месото, оревите, мешунките и какаото или со водата за пиење контаминирана од почвата со природно високи концентрации и/или поради индустриското загадување. Висока концентрација на никел во организмот предизвикува намалување на секрецијата на пролактинот во хипофизата и на инсулинот во панкреасот. Никелот не е кумулативна супстанција, се елиминира од организмот преку урината и фецесот. 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 со појава на имунотоксично и тератогено дејство. Во контакт со кожата може да предизвика алергиска реакција, како што е контактен дерматитис. Тој е докажан контактен алерген, делумно и поради неговата широка употреба во производството на накит, шампони, детергенти, монети и др. Според СЗО, прифатлив дневен внес за никелот изнесува 0,005 mg/kg телесна маса. Дозволена концентрација во водата за пиење е 0,02 mg/L.

Никел карбонил или тетракарбонилникел ($Ni(CO)_4$) е органско соединение на никелот и полупроизвод во процесот на екстракција и пречистување на никелот. Се карактеризира со силно изразено акутно токсично дејство. Присутен во воздухот во концентрации од 30 mg/L, никел карбонилот предизвикува летален исход за 30 минути. Поради тоа се вбројува во групата на најтоксични хемикалии во индустрискиот процес.

12.1.11 Олово

Оловото (Pb) има широка употреба во индустријата за производството на оловните бои, садови и водоводните цевки, акумулаторите, адитивите во горивата и др. Токсичноста на неорганските оловни соединенија во многу случаи зависи од староста, полот и состојбата на организмот, исхраната, концентрацијата и растворливоста на оловните соединенија, како и од начинот на нивниот внес во организмот. Исто така, пушењето е потенцијален и значаен извор на труење со олово. Во споредба со оловото и неговите неоргански соединенија, органски соединенија на оловото имаат посилно изразена акутна токсичност.

Здравствен ризик

Во организмот, оловото се внесува перорално преку храната и водата или со инхалација во услови на професионална 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 е застапено во црниот дроб, бубрезите во форма на дифосфат или трифосфат, и во нервниот систем. Предизвикува невролошки оштетувања, мускулна слабост, вкочанетост, депресија и многу други неспецифични симптоми карактеристични за други заболувања или состојби. Се депонира во коските во составот на хидроксиапатит (природна минерална форма на калциум апатит) со силно изразено влијание врз појавата на остеопенија¹¹⁰ и остеопорозата. Присуството на оловото во коскената срцевина ја спречува 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 (жолчните киселини), урината и мајчиното млеко.

Поради можноста за акумулирање и концентрирање во организмот, многу научници не ги прифаќаат научните сознанија и препораките за постоење на максимално дозволените концентрации и нивото на безбедна изложеност на олово во животната или работната средина, ниту предлогот за прифатлив 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 (-SH) со кои создава неактивни меркаптиди. Поради тоа, организмот не може да ги искористи овие ензими во процесите на синтеза на хемот (хемоглобин) и цитохром P450 монооксигеназа комплексот (CYP). Ниските концентрации на оловото ја инхибираат Na^+/K^+ -аденозин трифосфатазата (АТР-азата) со што се зголемува кршливоста на еритроцитите и истовремено се намалува нивниот биолошки живот. Оштетувањето на бубрежните тубули¹¹¹ може да предизвика дефицит на еритропоетинот¹¹² 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), дехидратазата на делта-аминолевулинската киселина (D-DALK) и хем-синтетазата (ферохелатаза). Со инхибиција на D-DALK се инхибира синтезата на порфобилиногенот што ја 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 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$.

¹¹⁰ Состојба која се карактеризира со намалена густина на коските, предизвикана со губење на коскената маса. Остеопенијата е вовед во остеопорозата.

¹¹¹ Бубрежниот тубул е дел од нефронот кој е основна морфолошка и функционална единица на бубрегот. Секој бубрег се состои од повеќе од милион нефрони.

¹¹² Глукопротеински хормон кој ја контролира еритроцитопоезата, продукцијата на црвените крвни клетки.

Инхибицијата на хем-синтезата (ферохелатаза) предизвикува намалено инкорпорирање на железото во хемот и соодветно негово таложење во митохондриите во форма на апоферитин¹¹³. Притоа се зголемува содржината на копропорфиринос¹¹⁴ во еритробластите¹¹⁵ и на протопорфиринос во еритробластите и еритроцитите. Поради хемолизата на еритробластите настанува исфрлање на копропорфиринос со урината т.н. копропорфирурија, состојба која е карактеристична за токсичното дејство на оловото. Меѓутоа, зголемувањето на концентрацијата на протопорфиринос во еритроцитите е специфичен биомаркер на дејството на оловото.

Продолжената изложеност на оловото преку храната, водата и воздухот може да доведе до појава на анемија или 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 луѓето 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 слабост и малаксаност на организмот, проследени со раздразливост и несоница. Акутното труење со оловото се манифестира со силно изразени болки т.н. бубрежни колики, гастроинтестинални нарушувања, невромускулни и други симптоми.

Определувањето на концентрацијата на оловото во крвта го губи долгогодишното догматско значење за т.н. најверодостоен биохемиски показател на изложеност на олово. 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.

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,

¹¹³ 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.

¹¹⁴ Порфириносите 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 порфиринос: уропорфиринос I и III, копропорфиринос I и III, и протопорфиринос IX. Хемот од хемоглобинот се синтезира само од протопорфиринос IX. Неколку порфиринос се синтезираат во организмот, а другите порфиринос се внесуваат во организмот со храната која содржи месо или овошје и зеленчук со висока концентрација на хлорофил. Овие порфиринос во црниот дроб се преведуваат во копропорфиринос. Тој се елиминира од организмот преку жолчката и фецесот.

¹¹⁵ Еритробластите се незрели клетки, претходници во формирањето на еритроцитите.

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 ацетат** е позната токсична и канцерогена супстанција. Се наоѓа во составот на многу козметички препарати за боење на косата. Се апсорбира преку кожата и предизвикува нарушување на ендокрината функција во организмот.
- ii. **Алкилоловни** соединенија, како што се тетраетил олово и тетраметил олово се синтетички органски супстанции кои се применуваат како адитиви во горивата. И покрај тоа што се забранети, 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 олово проследени со конвулзии, делириум, треска, кома и смрт.

12.1.12 Селен

Селенот (Se) е неметал и неопходен хемиски елемент за сите живи организми. Во природата се наоѓа во составот на многу неоргански и органски соединенија. Растенијата го користат како катализатор во процесот на фотосинтезата. Во органско-хемиската индустрија соединенија на селенот се употребуваат во производството на вештачките ѓубрива, добиточната храна, боите, лаковите, полимерните материјали и др. Во фармацевтската и електронската индустрија и во производството на стакло, селенот се употребува како катализатор на одредени реакции.

Во почвата селенот се наоѓа во различни форми, како што се елементарен селен (Se^0), селенид (Se^{2-}), селенит (Se^{4+}), селенат (Se^{6+}) и во форма на различни органски селенови соединенија. 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, на пример во Кина, САД и Русија, каде концентрацијата на селенот во почвата може да достигне до 5000 mg/kg. Саморастечките или култивираниите растенијата се главни депоа на селен во природата, бидејќи може да акумулираат големи количества селен. Селенот од почвата се апсорбира во форма на селенити кои во растенијата се трансформираат во органски селенови соединенија, како што е диметилселенидот, и аминокиселините L-селеноцистеин и L-селенометионин.

Здравствен ризик

Селенот е есенцијален антиоксиданс во составот на некои ензими кои ја штитат клеточната мембрана од дејството на слободните радикали. Недостаток на селен во организмот предизвикува намалување на антиоксидантната заштита на клетката и ефикасноста на имунолошкиот систем, оштетување на црниот дроб, исхемија¹¹⁶ на срцето, дегенерација на зглобовите и болки во мускулите, стерилитет и неколку форми на рак на белите дробови, ГИТ, кожата и простата.

¹¹⁶ Состојба во организмот предизвикана со нарушување или застој во циркулацијата на крвта, поради што ткивата (органите) не примаат доволно кислород од крвта.

Се внесува со храната, најчесто од рибите (јагула, харинга, лосос, туна), месото, јајцата, сојата, житарките, бразилскиот орев или јадливите габи. Препорачаниот дневен внес на селенот преку храната е 0,05-0,1 mg.

Долготрајна изложеност на организмот со селен во дози поголеми од 0,1 mg/ден може да предизвика општа слабост, гастроинтестинални нарушувања, гадење, повраќање, 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. Предозирањето со селенот со концентрации поголеми од 1,0 mg/ден, предизвикува труење кое е познато како селеноза. Труењето се манифестира со гастроинтестинални нарушувања, слабо изразени невролошки проблеми, цироза на црниот дроб и белодробен едем со летален исход во потешки случаи.

12.1.13 Талиум

Талиумот (Tl) има широка примена во хемиската индустрија, во производството на боеното стакло и експлозивните средства. Во земјоделството, талиумот во форма на соли, како што се талиум сулфат (Tl_2SO_4) и талиум ацетат ($TlC_2H_3O_2$) се применува за уништување на глодарите. Нивната употреба денес 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 висока токсичност, без вкус, мирис и боја. Меѓутоа, талиумот е постојан во организмот подолго време. Неговото присуство во урината 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 во организмот се внесува перорално или со инхалација. Се акумулира во бубрезите, косата и срцевиот мускул. Првите симптоми на труењето во зависност од дозата на изложеност се појавуваат во тек на 24-48 часа проследени со гастроинтестинални нарушувања, лачење плунка, гадење, повраќање, крвави столици, главоболка, вознемиреност, несоница, ментална конфузија, мускулна слабост, тремор, чувствителност на кожата и кома. Единствениот сигурен симптом на изложеност со талиумот е делумното или целосното опаѓање на косата, 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. 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 дејството на калиумот, и поради тоа интерферира со сите системи во кои калиумовиот јон е неопходен за одржување на нервната спроводливост или за функционирањето 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 животназагрозувачки. Леталната доза, LD_{50} , за талиумот, перорално за возрастено лице се проценува на $<2 \text{ g}$. Во терапијата при труење со талиум се употребува антидот, боен пигмент т.н. Берлинско плаво (железо(III) хексацијаноферат(II), $Fe_4[Fe(CN)_6]_3$).

12.1.14 Хром

Хромот (Cr) 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 металите, во производството на легурите, челикот, различните бои за ткаенините, пластиката, препаратите за конзервирање на дрвото и штавењето на кожата и др. Поради тоа индустриските комплекси за експлоатација и топење на хромната руда, согорувањето на фосилните горива и хемиската индустрија се најголемите извори на загадувањето на водите, почвата, воздухот и воопшто на целокупната животна средина со хром.

Здравствен ризик

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 B_3 и некои аминокиселини, Cr^{3+} јонот гради органски комплекси кои го олеснуваат и/или зголемуваат преминот на шеќерот од крвта во клетките. Cr^{3+} јонот ги намалува потребите на организмот за инсулин, нивото на холестерол во крвта и соодветно ризикот од инфаркт. Го има во многу прехранбени производи, како што се пивскиот квасец, пченката, интегралното брашно, мешунките, месото, маслото за јадење и зачините. 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 водените системи. Недостатокот на хромот во организмот може да биде причина за развојот на дијабетес и болестите на транспортниот систем.

Хромираниот челик и легурите на хромот имаат широка примена во производството на материјалите и предметите кои доаѓаат во контакт со храната. Хромот од овие материјали и предмети може да мигрира само како Cr^{3+} јон особено во кисела средина ($\text{pH} < 5,0$). Конверзијата на Cr^{3+} јонот во Cr^{6+} јонот во храната не е можна и поради тоа Cr^{6+} јонот не претставува токсиколошки проблем. Присуството на шестовалентниот хром (Cr^{6+}) во воздухот, водата и почвата е резултат на загадувањето од индустријата.

Употребата на соединенија на Cr^{6+} во животната средина е ограничено поради неговото нефротоксично, хепатотоксично и цитотоксично дејство, како и изразеното канцерогено, ембриотоксично и тератогено дејство. Во организмот хромот (како Cr^{6+} јон) најчесто се внесува со инхалација или перорално, а многу ретко преку кожата. Хроничната изложеност на хромната пара и пращината 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 појави егзема¹¹⁷ и контактен дерматитис, како и улцерации¹¹⁸ кои се локализирани околу коренот на ноктите и 'раскавиците со карактеристична перфорација на носната преграда. Максимално дозволената концентрација на Cr^{6+} јонот во водата за пиење е $0,05 \text{ mg/L}$, додека дозволениот дневен внес на хромот во организмот се проценува на $0,025\text{-}0,2 \text{ mg/ден}$.

¹¹⁷ Заболување на кожата проследено со црвенило и со ситни гнојни меурчиња и најчесто со јадеж.

¹¹⁸ Хронични рани многу често проследени со гнојни меури.

12.1.15 Ураниум

Ураниум или уран (U) е елемент од групата на актиноиди. Во природата е застапен во минимални количества, најмногу во карпите, почвата и површинските води. Се среќава во храната, водата, воздухот и живите организми како резултат на индустриското загадување на животната средина.

Здравствен ризик

Штетното дејство на ураниумот и осиромашениот ураниум (*Depleted Uranium*, DU) врз животот и здравјето на луѓето со пероралната и дермалната изложеност, првенствено е резултат на токсичниот односно хемискиот ефект. Најчестиот изотоп на ураниумот, ^{238}U кој е застапен во природата е главната компонента на осиромашениот ураниум. Овој изотоп емитува силно јонизирачко α -зрачење кое настанува со т.н. α -распаѓање на радиоактивните атомски јадра. Ураниумот и неговите соли имаат мутагено и канцерогено дејство.

Во организмот најчесто се внесува 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 најчесто во бубрезите, црниот дроб и коските. Од апсорбираниот ураниум во крвта, најголемото количество се елиминира преку бубрезите во рок од 24 часа. Оттаму, оштетувањето на бубрезите е карактеристична состојба за акутната изложеност. Дозволената концентрација на ураниумот (^{238}U) во урината на изложените работници е 15 $\mu\text{g/L}$. 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, леукоза¹¹⁹, остеосарком¹²⁰ и тумори на црниот дроб како резултат на радиоактивното зрачење и дејството на радиоактивните честички.

12.2 Ањони

Токсичните неоргански ањони, во облик на соли растворливи во водата имаат широка примена во земјоделството (*ἱр.* нитрати, хлорати, флуориди), индустријата (*ἱр.* цијаниди, нитрити, оксалати, сулфити) и домаќинството (*ἱр.* 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

Борот и неговите соединенија, како што се боратите, деривати на борната киселина, $\text{B}(\text{OH})_3$ се карактеризираат со релативно слаба токсичност. Борната киселина се употребува како антисептик за надворешна примена. Натриум боратот (боракс, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) се применува во производството на детергенти

¹¹⁹ 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.

¹²⁰ Малигно заболување на коските.

и козметика, за конзервација на дрвото и како фунгицид. Борната киселина (E 284) и натриум тетраборатот (E 285) се употребуваат како адитиви во храната. Продолжена изложеност може да предизвика појава на рак на црниот дроб. При акутно труење на децата со летален исход, утврдени се концентрации на бор во плазмата од 200-1600 mg/L.

12.2.2 Бром

Бромот (Br) и неговите соли (*ѝр.* амониум, калиум и натриум) во минатото имале широка примена во медицината како антиепилептици¹²¹ и седативи¹²². 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 (натриум бромид, NaBr), анестетиците, антисептиците и атстрингенсите (пасти за заби и течност за дезинфекција на устата) и во средствата за успорување на горењето, како што се полибром дифенилетрите (PBDE) кои се додаваат во производство на ќилимите, 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 (KBrO₃) се употребува како адитив во брашното и во тестото за печива. Неговата употреба е забранета во Велика Британија, Канада, Бразил и др. Натриум бромат (NaBrO₃) се додава во составот на боите за коса и ткаенините. Метил бромид (CH₃Br) и етилен дибромид [(CH₂Br)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. Поради тоа може да влијае на намалувањето 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, фотофобија, тремор, абдоминални болки, насилничко однесување, атаксија¹²³ и др. Кај експерименталните животни утврдено е дека поради депонирање во органите, бромот предизвикува оштетување на репродуктивниот систем, црниот дроб и срцето. 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 потврдени оксидирачки и канцерогени

¹²¹ Лекови кои се употребуваат за спречување на епилептични напади.

¹²² Лекови со депресивно дејство врз ЦНС. Предизвикуваат намалена надразливост и сонливост.

¹²³ Нарушување на координацијата на мускулите кои се одговорни за движењето на организмот, подигањето на предметите, говорот, движењето на очите и способноста за голтање.

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 експлозиви. Продолжена изложеност на организмот на нитрати/нитрити е проследена со некарактеристични симптоми, како што се гадење, повраќање, абдоминални болки, дијареја, метхемоглобинемија¹²⁴, слабост, конфузија, кома и др.

12.2.4 Оксална киселина

Оксалната киселина ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$) и нејзините соли оксалати ($\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$) се применуваат во производството на многу средства за 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 хипероксалурија¹²⁵ 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, S^{2-}) имаат широка примена во индустријата. Во организмот најчесто се внесуваат со инхалација на гасот водород сулфид (H_2S). 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 ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$). 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 <10 $\mu\text{g/L}$. Кај работниците кои се професионално изложени, концентрацијата на сулфидите во крвта е 30-130 $\mu\text{g/L}$. 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 (ClO_3^-) се силно оксидирачки супстанции. Натриум хлоратот (NaClO_3) е многу ефикасен, релативно евтин и неселективен хербицид. Калиум хлоратот се применува во производството на кибритот и експлозивите. Труењето со хлоратите се манифестира со неспецифични симптоми, како што се абдоминални болки, гадење, повраќање, метаболичка ацидоза, хемолиза,

¹²⁴ 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.

¹²⁵ Зголемено елиминирање на оксалатите преку урината.

метхемоглобинемиија, цијаноза¹²⁶, кома и смрт во случај на перорален внес на повеќе од 15 g хлорати во организмот.

12.2.7 Флуориди

Флуоридите (F^-) се широко застапени во почвата, површинските и подземните води, како и во храната од растително и животинско потекло. Во земјоделството се користат како инсектициди и родентициди, како што е натриум флуороацетатот (FCH_2CO_2Na). За да се спречи расипувањето на забите флуоридите се додаваат во водата за пиење многу често во превентивни цели во концентрација од 1,5 mg/L. Во медицински цели се препишуваат во терапијата на остеопорозата и другите заболувања на коските. Флуоридите се ефикасни ензимски инхибитори и се применуваат за конзервирање на биолошките примероци.

Здравствен ризик

Водата за пиење во многу земји во светот најчесто се флуорира со употреба на хексафлуоросилициумова киселина (H_2SiF_6) 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 недостатокот на флуориди. 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 на 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 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 $\mu g/L$, во серумот се 6-42 $\mu g/L$, и во урината се 0,2-3,2 mg/L. Леталната доза, LD_{50} , за возрасен човек се проценува на 5-10 g (32-64 mg/kg), а за децата 16 mg/kg.

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.

¹²⁶ Темносива боја на кожата поради зголемена концентрација на редуцираниот хемоглобин (деоксихемоглобин) во капиларната крв. Бојата на оксихемоглобинот е светло црвена.

Поради тоа во светот забрзано се развива глобален систем за контролирање и управување со токсичните хемикалии и отпадот, преку донесување и примена на 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 долготрајните органски контаминенти (*Persistent Organic Pollutants, POP*)¹²⁷. 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, хексахлоробензен, хептахлор, хлордан);
- **анекс В:** хемикалии со ограничена употреба (дихлор-дифенил-трихлоретан, DDT);
- **анекс С:** хемикалии кои ненамерно се формираат (дибензофурани, полихлорирани дибензо-*p*-диоксини, полихлорирани бифенили, хексахлоробензен).

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 во 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 нуспродукти 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.

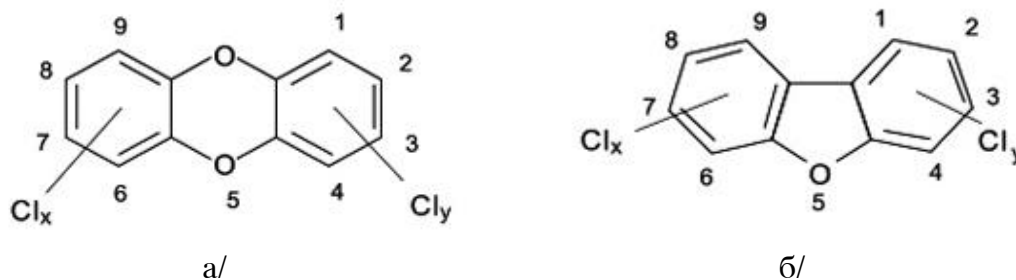
Исто така, хемиската индустрија во минатото имала голем придонес во контаминирањето на животната средина со овие хемикалии, секако пред да се утврди штетноста и ризикот од нивната употреба. Диоксините многу често се формираат како меѓупродукти во хемиските процеси на производството на хлорирани феноли или хербицидите, деривати на хлорфеноксоцетната киселина. Тие тешко се разградуваат во животната средина и поради тоа се

¹²⁷ 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 лимфом¹²⁸ (*Hodgkin's Lymphoma*, HL) и саркоми на меките ткива¹²⁹, 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 (T₄) и тријодтиронин (T₃), 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 или TCDD) 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 добензо-*p*-диоксини (PCDD), полихлорираните добензофурани (PCDF) и полихлорираните бифенили (PCB). PCDD и PCDF се две големи подгрупи на хемикалии со карактеристична структура (слика 35а и 35б) во чиј состав се наоѓаат два бензенски прстена меѓусебно поврзани со кислородни атоми.



Слика 35. Хемиска структура на: а/ PCDD; б/ PCDF, (x+y=8)

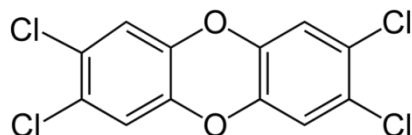
Називите на овие хемикалии (конгенери¹³⁰) се изведуваат од бројот (1-8) и положбата на хлорните атоми (1-4 и 6-9) кои се врзани за јаглеродните атоми во структурата. Се разликуваат вкупно 75 конгенери на PCDD и 135 конгенери на

¹²⁸ Малигно заболување на лимфоцитното ткиво кое доведува до отекување на лимфните јазли и слабеење на имунолошкиот систем во организмот.

¹²⁹ 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.

¹³⁰ 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 36) се карактеризира со докажано канцерогено дејство.



Слика 36. 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 дозволените¹³¹.

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 4. Вкупната токсичност на смесата се изразува како збир на еквивалентите на токсичност (*Toxic Equivalence*, TEQ)¹³² 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 pg TEF/g масти. Резултатите од истражувањата спроведени во последните дваесетина години покажуваат дека дневниот внес на диоксините не треба да биде поголем од 1,0 pg TEF_{TCDD}/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 слабеење, промени во црниот дроб, оштетување и атрофија¹³³ на тимусот со што се намалува нивото на имуноглобулините и ефикасноста на имунолошкиот систем во организмот. Исто така, 2,3,7,8-TCDD влијае врз ендокриниот и репродуктивниот систем и делува како туморски

¹³¹ 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.

¹³² 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.

¹³³ 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.

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 елиминација од организмот е 7-8 години. Леталната доза за гвинејското прасе е 0,5 µg/kg.

Табела 4. 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 виетнамската војна во 60-тите години на минатиот век секојдневно биле третирани 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 виетнамските 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 третирани, 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 Севесо, 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 луѓето¹³⁴. Промените на кожата, појава на хлоракни и акутен панкреатит¹³⁵ 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

¹³⁴ 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.

¹³⁵ 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

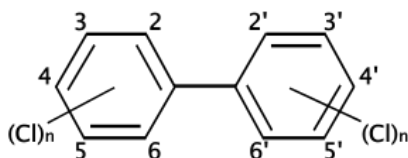
Полихлорирани бифенили (PCB) и полибромирани бифенили (PBV) се две големи групи синтетички хемикалии добро растворливи во мастите и маслата, а слабо во водата. Поради тоа, тие може да се биоакмулираат и биомагнифицираат во синџирот на исхраната. Се карактеризираат со висока стабилност и постојаност на 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 37), 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 37. 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 5.

PCB се применуваат како техничка смеса од приближно 50 и повеќе конгенери. Во зависност од составот и бројот на хлорните атоми во молекулата, PCB 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, хартијата за печатење, цементот, маслата за

подмачкување, како и за различни огноотпорни средства за премачкување и средства за импрегнирање и заштита од пожари. Бидејќи тие се тешко запаливи 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*¹³⁶. Се проценува дека во периодот од 1929 до 1989 година, во светот вкупно се произведени приближно 2 милиони тони РСВ за примена во индустријата.

Табела 5. 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

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 синџирот 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.

¹³⁶ На пример: *Aroclor* 1242, значи РСВ продукт од серијата 1200 (ознака на производителот Monsanto, САД) со концентрација на хлор, 42% w/w.

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 фецесот, 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*¹³⁷“ 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 (TCB), може да интерферираат со тироидните хормони, поради сличната хемиска структура на еден метаболит на TCB со хормонот 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:

¹³⁷ Во превод од јапонски јазик, значи „болест од масло“.

- 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

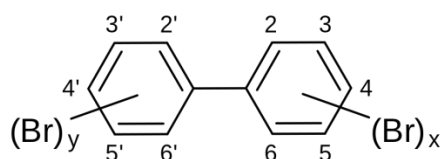
Највисоки концентрации на РСВ се утврдени во рибите, јајцата, млекото, месото и во нивните производи. Во прехранбените производи од растително потекло утврдени се најниски концентрации на РСВ.

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

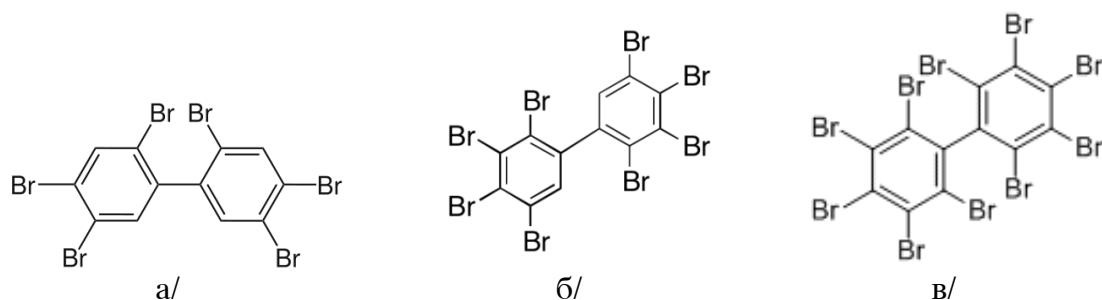
полека но сигурно се надминува. Со цел заштита на здравјето и животот на луѓето и квалитетот на животната средина, усвоени се бројни заштитни мерки и препораки за забрана или ограничување на производството, употребата и емисијата, увозот и извозот на РСВ хемикалиите. До 2025 година останува единствено 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 (РВВ) чија хемиска структура е претставена на сликата 38 се комерцијална смеса на структурно слични бромирани јагледорододи 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. РВВ се карактеризираат со долготрајност во животната средина и висок биоаккумуляциски потенцијал. Во трговијата се застапени само три комерцијални смеси на РВВ со различна содржина на бромирани конгенери, како што се: хексабромобифенил (слика 39а), октабромобифенил (слика 39б) и декабромобифенил (слика 39в).



Слика 38. Хемиска структура на РВВ ($x+y=10$)



Слика 39. 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

Здравствен ризик

Токсичниот ефект на РВВ 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 РВВ, (LD_{50} , 15000 mg/kg), покажува дека кофеинот е многу потоксична супстанција. Меѓутоа, во овој случај дозата не е

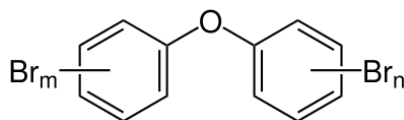
мерило за токсичност на хемикалијата. Во многу пониски дози од средната летална доза на кофеинот, PBB ќе предизвикаат оштетување на виталните органи и функциите на организмот, како што се оштетување на црниот дроб, централниот нервен систем, тироидната жлезда и супресија на имунолошкиот систем. PBB се 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, PBB се класифицирани во групата 2Б, можен хуман канцероген. Не се употребуваат во земјите членки на ЕУ од 2003 година.

Пример за ненамерна изложеност на PBB во минатото:

- i. 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 PBB не се произведуваат во САД.

12.3.3 Полибромирани дифенил етри

Полибромираните дифенил етри (PBDE) чија хемиска структура е претставена на сликата 40 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, изолациониот материјал во електрониката, пластичните материјали и деловите за телевизорите, компјутерите и другите електрични уреди кои имаат широка примена во индустријата и домаќинствата.



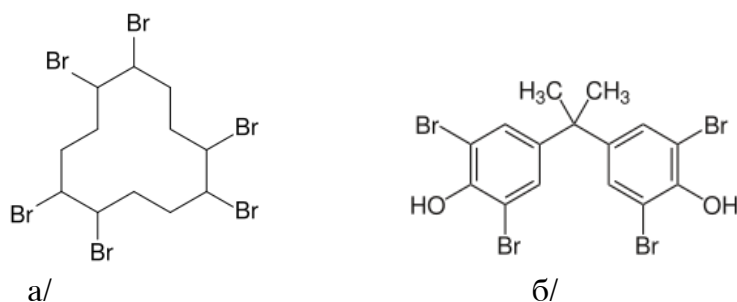
Слика 40. Хемиска структура на PBDE, ($m+n=10$)

Здравствен ризик

PBDE се карактеризираат со долготрајност во животната средина, способност за биоакumulација во масното ткиво на водните организми и цицачите и со биомагнификација во синцирот 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-бромобисфенол А

Хекса-бромциклододекан (HBCD), слика 41a и тетра-бромобисфенол А (ТВВРА), слика 41б, 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, биоаккумуляција и биомагнизација во синџирот на исхраната. Предизвикуваат оштетувања на репродуктивниот систем на луѓето и животните.



Слика 41. Хемиска структура на: а/ хекса-бромциклододекан; б/ тетра-бромобисфенол А

12.3.5 Дихлор-дифенил-трихлоретан

Дихлор-дифенил-трихлоретанот (DDT) е синтетичка хемикалија, која денес претставува синоним за загадувањето на животната средина. DDT е синтетизиран во 1874 година, а неговите извонредни инсектицидни својства се утврдени во 1939 година¹³⁸. Во комерцијалната употреба DDT е воведен во текот на Втората светска војна во 1943 година. Тој е претставник на релативно малата група структурно и хемиски слични токсични хемикалии, познати како органохлорни инсектициди¹³⁹. 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 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, чадливи свеќи и др.

¹³⁸ 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.

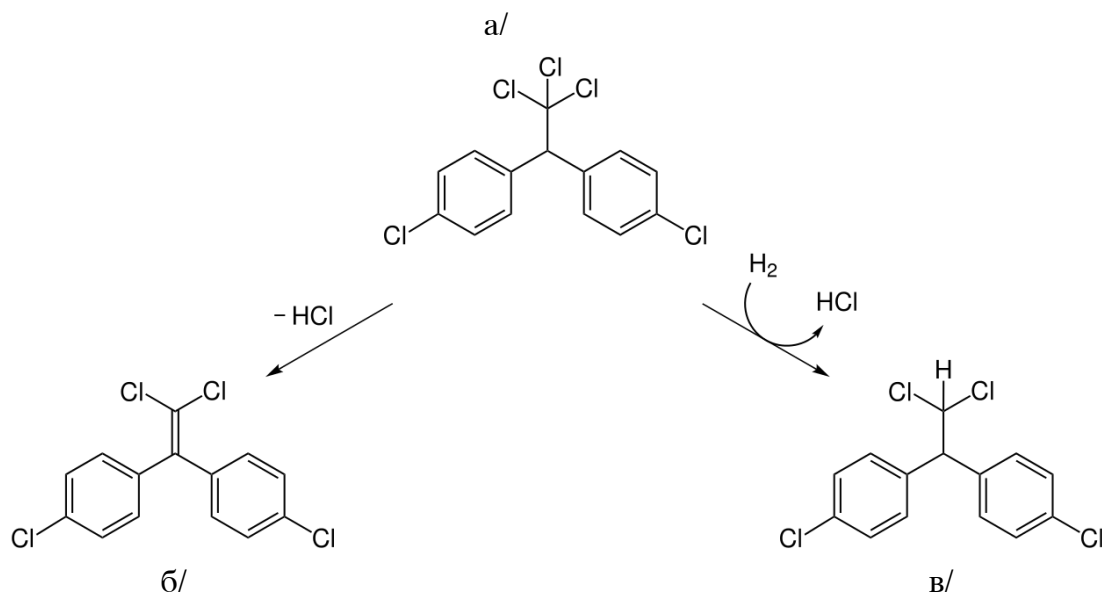
¹³⁹ Во 50-тите и 60-тите години на минатиот век многу научници укажувале на несаканите ефекти на DDT во животната средина. Меѓу нив, Рејчел Карсон (Rachel Carson, 1907-1964) биолог, истражувач и писател, прва ги презентирала своите сознанија за несаканите ефекти и последиците од употребата на DDT на локалната флора и фауна во Мериленд, САД. Во нејзиното дело „Silent spring“ („Тивка пролет“), 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, и квалитетот на 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.

Во организмот 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, биоакумулација и биомагнификација во синџирот на исхраната. Биолошкото полувреме на елиминацијата од организмот се проценува на 50 години, во почвата во зависност од условите до 30 години, а во водената средина до 150 години. DDT се карактеризира со ниска акутна токсичност. Леталната доза, LD₅₀, орално за глушец е 135 mg/kg. Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала DDT во групата 2Б, можеен 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 42а, и неговите метаболити и распадни продукти, како што се дихлордифенилдихлоретиленот (DDE), слика 42б, и дихлордифенилдихлоретанот (DDD), слика 42в, имаат слични физичко-хемиски карактеристики и добро позната етиолошка улога во појавата на рак на дојка кај жените.

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.

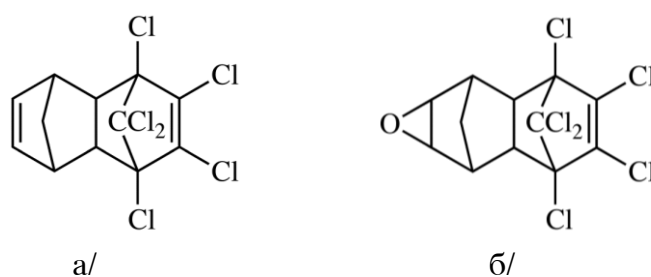


Слика 42. Хемиска структура на: а/ DDT; б/ DDE; в/ DDD

12.3.6 Диелдрин

Диелдринот (C₁₂H₈Cl₆O) е синтетички органохлорен инсектицид, слика 43, хемиски многу сличен на алдрин (C₁₂H₈Cl₆). Овие инсектициди се разгледуваат

секогаш заедно, бидејќи во организмот на инсектите алдринот се оксидира и трансформира во диелдрин, метаболитот за кој се поврзуваат инсектицидните својства¹⁴⁰. 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. 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, компировата 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.



Слика 43. Хемиска структура на: а/ алдрин; б/ диелдрин

Здравствен ризик

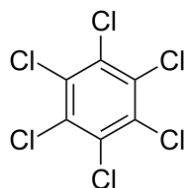
Во организмот диелдринот се внесува перорално со консумирање на контаминирани производи, како што се млекото, месото, рибите, школките или преку мајчиното млеко кај малите деца. Предизвикува оштетување на црниот дроб и бубрезите, нарушување на нервниот, репродуктивниот и имунолошкиот систем, зголемена смртноста кај новороденчињата, нарушување на растот и развојот на децата и појава на некои форми на рак во организмот.

12.3.7 Хексахлорбензен

Хексахлорбензенот (C_6Cl_6) чија структура е претставена на сликата 44 е синтетичка хемикалија нерастворлива во водата, но добро растворлива во органските растворувачи, мастите и маслата. Се применува како фунгицид 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 продукт или нечистотија во производството на хлорирани пестициди или при согорувањето на комуналниот отпад кој содржи хлорирани соединенија. Хексахлорбензенот се

¹⁴⁰ 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, Алдрин и Диелдрин се во нивна чест.

карактеризира со долготрајност во животната средина, биоакмулација и биомагнификација во синџирот на исхраната.



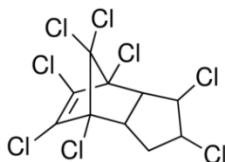
Слика 44. Хемиска структура на хексахлорбензен

Здравствен ризик

Во организмот хексахлорбензенот најчесто се внесува перорално со консумирање на контаминирани производи, како што се млекото, месото, рибите, школките или со вдишување. Се депонира и задржува во масното ткиво со години. Присуството на хексахлорбензенот во ткивата, телесните течности и фецесот може да се искористи како биомаркер на изложеност. Продолжената изложеност може да предизвика карактеристични кожни лезии, оштетување на црниот дроб, бубрезите, коските, тироидната жлезда и еритроцитите поради намалена продукција на хемоглобинот, како и нарушување на ендокриниот, нервниот и имунолошкиот систем, абнормален развој на фетусот, зголемена смртност кај новороденчињата, појава на рак и др. Неговото присуство во животната средина најчесто како био-продукт е резултат на антропогените извори на контаминацијата, како и од долготрајната и неконтролираната употреба во минатото. Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала хексахлорбензен во групата 2Б, можен хуман канцероген.

12.3.8 Хлордан

Хлорданот ($C_{10}H_6Cl_8$), слика 45, е синтетички органохлорен инсектицид 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. Во животната средина хлорданот е хемиски стабилен и нерастворлив во водата, а добро растворлив во во органските растворувачи, масите и маслата. Се вбројува во групата на долготрајни, биоакмулативни и токсични хемикалии. Забранет е за употреба од 1988 година.



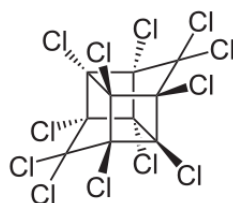
Слика 45. Хемиска структура на хлордан

Здравствен ризик

Во организмот хлорданот се внесува перорално со консумирање на контаминирани производи, како што се млекото, месото, рибите, школките или преку мајчиното млеко кај малите деца. Предизвикува рак на црниот дроб, оштетување на ендокриниот, дигестивниот и нервниот систем.

12.3.9 Мирекс

Мирексот ($C_{10}Cl_{12}$), слика 46, е органохлорен инсектицид 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, биоаккумулативни 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 46. Хемиска структура на мирекс

Здравствен ризик

Во организмот се внесува со вдишување првенствено во работната средина или перорално со консумирање на контаминирани 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, LD_{50} , перорално, за стаорец е 300 mg/kg. Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала мирекс во групата 2Б, можен хуман канцероген.

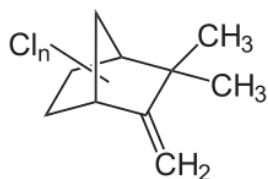
12.3.10 Токсафен

Токсафенот ($C_{10}H_{10}Cl_8$), слика 47, е сложена смеса на голем број хлорирани органски соединенија (терпени) меѓу кои преовладуваат хлорирани камфени. Бројот на хлорните атоми во хемиската структура може да варира од $C_{10}H_{11}Cl_5$ до $C_{10}H_6Cl_{12}$. Токсафенот кој содржи 67-69% хлор е нерастворлив во водата, а добро растворлив во органските растворувачи, мастите и маслата. 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 зеленчук, како 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 консумирање 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} , 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 група 2Б, можен хуман канцероген.

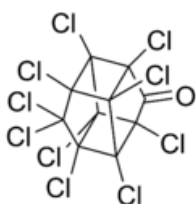


Слика 47. Хемиска структура на токсафен

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, перфлуорооктан сулфонил флуоридот (PFOS-F), тетрабромодифенил етерот и пентабромодифенил етерот, технички ендосулфан и хексабромциклододеканот (HBCD).

12.3.11 Хлордекон

Хлордеконот ($C_{10}Cl_{10}O$), слика 48, е синтетички оргонохлорен инсектицид, многу сличен на DDT и распаден продукт на мирексот. Хемиски е многу стабилен во надворешната средина и 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 48. Хемиска структура на хлордекон

Здравствен ризик

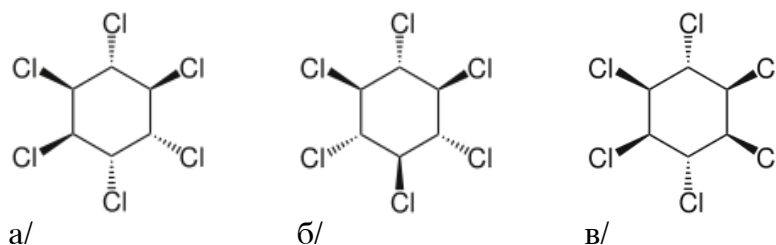
Во организмот хлордеконот се внесува перорално со консумирање на контаминирани производи и водата за пиење или дермално преку кожа/слузокожа во процесот на неговото производство или примената. Меѓународната агенција за истражување на рак го класифицирала хлордеконот во групата 2Б, можен хуман канцероген.

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 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 (слика 49а), β -HCH (слика 49б), γ -HCH (познат како линдан, слика 49в), δ -HCH, 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 биомагнизација во синџирот на исхраната.



Слика 49. 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%, за хумана употреба во лекувањето и/или контролата на вошките и шугата.

Здравствен ризик

Во организмот изомерите на HCH се внесуваат перорално со конзумирање на контаминираната храна и водата за пиење, со вдишување преку белите дробови и дермално преку кожа/слузокожа при непосреден контакт со контаминираниот производ, 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, 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

Перфлуорираниите хемикалии (PFC) се синтетички хемикалии кои содржат флуор во својата молекула. Се карактеризираат со висока термичка и хемиска стабилност и не се мешаат со водата, мастите и маслата. Како површинско активни супстанции и адитиви, PFC се применуваат во производството на

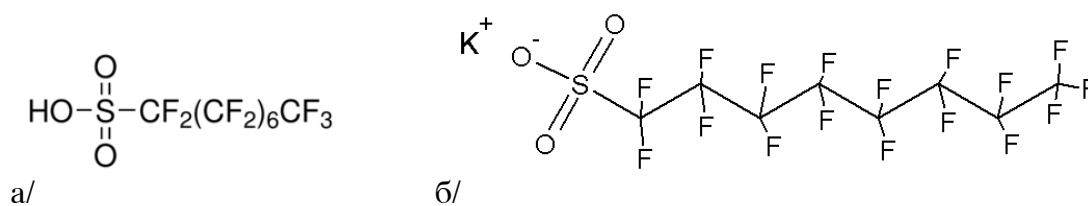
средствата кои го успоруваат горењето и пените за гасење на пожарите, премазите за ткаенините, текстилот, облеката, кожата и килимите, хидрауличните масла за авионите, фоторезистентните и анти-рефлектирачките премази за полупроводниците, средствата за фотолитографијата, како и за производство на хартијата и амбалажата кои доаѓаат во непосреден контакт со храната со цел импрегнирање и заштита од водата, мастите и маслата. Исто така, PFC се применуваат во производството на *in vitro* дијагностичките медицински средства (ендоскопи со PFOS филтри, катетери), фармацевтските и козметичките производи (шампони и водоотпорни шминки), во формулациите на инсектицидите за контрола на популацијата на црвените мравки и термитите, како и за комерцијалните производи за чистење, боење, полирање и метално обложување во индустријата и домаќинствата. Овие хемикалиите се среќаваат насекаде во животната средина, храната, површинските и подземните води, почвата и воздухот, во севкупниот жив свет од Арктикот до Антарктикот. Се карактеризираат со долготрајност во животната средина и во организмот на луѓето и животните. Исто така, може да ја зголемат апсорпцијата и токсичноста на другите токсични хемикалии.

Од групата на перфлуорираниите хемикалии, најчесто се употребуваат перфлуорооктан сулфонската киселина (PFOS), нејзини соли, перфлуорооктан сулфонил флуоридот (PFOS-F) и перфлуорооктанската киселина (PFOA) како адитиви во производството на флуорираниите полимери. Овие хемикалии се познати глобални антропогени контаминенти.

Поради широката употреба на перфлуорираниите 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 перфлуоро-алкилираниите хемикалии во синцирот на исхраната, во широк спектар на прехранбени производи од животинско и растително потекло, како и во различните производи и материјалите кои доаѓаат во контакт со храната.

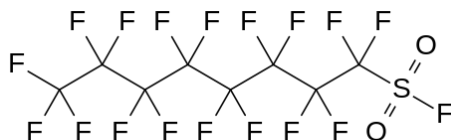
12.3.13.1 Перфлуорооктан сулфонска киселина (PFOS), нејзини соли и перфлуорооктан сулфонил флуорид (PFOS-F)

Перфлуорооктан сулфонската киселина ($C_8HF_{17}O_3S$) или нејзина коњугирана база, перфлуорооктан сулфонат (PFOS), е претставник на големата група перфлуороалкилирани хемикалии во чиј состав се вбројуваат неутралните и анјонските површински активни соединенија (сурфактанти) кои се карактеризираат со висока термичка, хемиска и биолошка стабилност. PFOS се среќава во форма на анјон, киселина или сол (слика 50 а/б).



Слика 50. Хемиска структура на а/ перфлуорооктан сулфонска киселина; б/ калиумова сол на PFOS ($C_8F_{17}SO_3K$)

Во животната средина и во организмот перфлуорооктан сулфонската киселина најчесто е застапена во форма на анјон. PFOS е целосно флуориран анјон кој содржи синцир од 8 јаглеродни (C) атоми заситени со флуор. Јачината на C-F врската влијае врз стабилноста и другите својства на перфлуорираните соединенија. Во водена средина на собна температура, перфлуорооктан сулфонската киселина во форма на сол, како што е перфлуорооктан сулфонил флуоридот (PFOS-F), лесно хидролизира до PFOS. PFOS-F ($C_8F_{17}SO_2F$), слика 51, е примарен интермедиер и реактант во хемиската синтеза на PFOS и неговите деривати.



Слика 51. Хемиска структура на перфлуорооктан сулфонил флуорид

Дериватите на PFOS се карактеризираат со хидрофобност, липофобност и способност за намалување на површинскиот напон, т.н. флуоросурфактанти. Поради тоа се применуваат во составот на многу комерцијални производи, како што се средствата за чистење, боење, полирање и метално обложување односно хромирање наменети за употреба во домаќинствата и индустријата. Исто така, PFOS може да биде составен дел на полимерите. Се карактеризира со долготрајност во животната средина, биоакumulација и биомагницификација во синцирот на исхраната. Наместо во масното ткиво, PFOS и неговите деривати се врзуваат за протеините од крвта и црниот дроб.

Перфлуорооктанската киселина (PFOA) или нејзината коњугирана база, перфлуорооктаноат ($C_8HF_{15}O_2$), слика 52 е синтетичка перфлуорирана карбоксилна киселина и флуоросурфактант. Се употребува во производството на флуоридните полимери и другите производи со разновидна примена, како што е политетрафлуороетиленот (PTFE) односно тефлонот и слични производи. Со загревање на тефлонските производи на температура повисока од $450^{\circ}C$, се ослободува PFOA. Има слични физичко-хемиски карактеристики како и PFOS. Се карактеризира со долготрајност во животната средина, биоакumulација и биомагницификација во синцирот на исхраната.



Слика 52. Хемиска структура на перфлуорооктанската киселина

Здравствен ризик

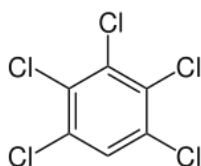
Изложеност на PFOS и PFOA кај експерименталните животни предизвикува силно изразени несакани ефекти врз нормалното функционирање, растот и развојот на организмот. PFOS предизвикува рак на црниот дроб и тироидната жлезда, а PFOA предизвикува рак на црниот дроб, панкреасот, млечните жлезди и тестисите, оштетување на тироидната жлезда, како и појава

на хиперхолестеролемијата, улцеративниот колитис и др. И покрај нагласеното канцерогено дејство, овие хемикалии не покажуваат мутагено дејство. Кај хуманата популација PFOS предизвикува несакани ефекти врз нормалниот раст и развој на организмот, оштетување на бубрезите, црниот дроб, репродуктивниот систем и појава на некои форми на рак. Биолошкото полувреме на елиминација од организмот се проценува на повеќе од 8 години. PFOS се вбројува во групата на долготрајни, биоакумулативни и токсични хемикалии.

Во земјите членки на ЕУ, употребата на PFOS е забранета од јуни 2008 година, освен во неколку случаи за кои сè уште не постои алтернативно решение и тоа во производството на полупроводниците, хидрауличните масла за употреба во авијацијата, антирефлексната заштита во фотолитографскиот процес, како и за различни галвански и други технички апликации.

12.3.14 Пентахлорбензен

Пентахлорбензенот (C_6HCl_5), слика 53, е синтетичка хемикалија, претставник на групата на хлорирани ароматични јаглеводороди. Се употребува во производството на РСВ хемикалиите за намалување на вискозитетот, носачите на бои, како фунгицид пентахлорнитробензенот (Pentachloronitrobenzene, PCNB) и во изработката на средствата кои го успоруваат горењето. Се формира како биопроduct во текот на горењето, топлотните и индустриските процеси или како нечистотија во производството на органските растворувачи и пестициди.



Слика 53. Хемиска структура на пентахлорбензен (PCB)

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 алкил фенолите, фталатите, органохлорните инсектициди, хербицидите, природните и синтетичките естрогени (или агонисти на естрогените рецептори, како што е диетилстилбестролот, DES¹⁴¹) присутни во животната средина, во храната и

¹⁴¹ 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.

водата, може да предизвикаат 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 (*џр.* зеараленолот) 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*)¹⁴². 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 џример:

- 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 андрогената¹⁴³ активност во организмот на луѓето.

Појавата и манифестацијата на несаканите ефекти, карактеристични за овие хемикалии ќе зависи 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 (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 тек 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.

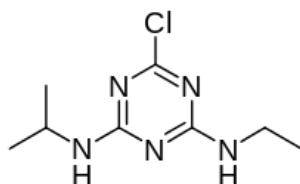
Листата на токсичните хемикалии со несакани ефекти врз ендокриниот и репродуктивниот систем на луѓето и животните е многу долга. Прикажани се само неколку карактеристични хемикалии за кои постојат сигурни податоци дека предизвикуваат нарушување на ендокрината функција и оштетување на репродуктивниот систем во организмот.

¹⁴² 1991 National Life Science Education Summit: report of the Wingspread Conference: February 1-3, 1991, Racine, Wisconsin, USA.

¹⁴³ Во организмот, машките полови хормони или андрогените хормони ги лачат тестисите (*џр.* тестостеронот) и делумно кората на надбубрежните жлезди (*џр.* андростеронот). Оттаму, андрогените хормони се присутни и во организмот на жените.

12.3.15.1 Атразин

Атразинот ($C_8H_{14}ClN_5$), (слика 54) е селективен хербицид од групата на триазини 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.



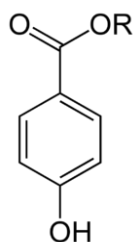
Слика 54. Хемиска структура на атразин

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 55, 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 против бактерии, квасци и габи (*ip*. E209, E214, E215, E216, E218 и E219). Парабените се добиваат со естерификација на *p*-хидроксибензоевата киселина со соодветен алкохол, како што се метанолот, етанолот, *n*-пропанолот и други алкохоли.



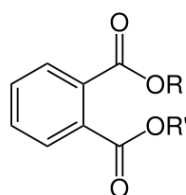
Слика 55. Општа хемиска структура на парабените (*p*-хидроксибензоат);
R е алкил група (метил-, етил-, пропил-, бутил-)

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 хуманата популација. 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 ($C_6H_4(CO_2H)_2$), чија хемиска структура е прикажана на сликата 56. Тие се значајни индустриски хемикалии и неопходни адитиви-пластификатори во производството на поли-винилхлорид (PVC) пластичните производи со кои се постигнуваат високи карактеристики, како што се долготрајната издржливост, флексибилност, физичката и термичката отпорност, транспарентност и др.



Слика 56. 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), ди-изодецилфталат (DIDP), ди-изононилфталат (DINP), ди-метил фталат (DMP), ди-етилфталат (DEP), ди-*n*-бутилфталат (DBP), диизобутил фталат (DIBP), бутилбензилфталат (BBP), ди-*n*-октилфталат (DNOP) и полиетилентерефталат (PET). Многу често, фталатите како контаминенти во многу 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.

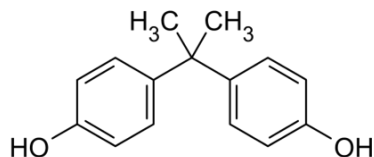
Здравствен ризик

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 рецепторите, 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 возрасните 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, BBP, DINP, DIDP и DNOP се забранети за употреба во земјите членки на ЕУ во производството на детските играчки и во производите за нега на децата, првенствено поради нивната репродуктивна токсичност. 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 непостоењето на соодветна замена за фталатите во производството на пластичните материјали.

12.3.15.4 Бисфенол А

Бисфенолот А (Bisphenol A, BPA), слика 57, е синтетичка органска хемикалија со хемиска формула $[(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})_2]$. Добро се раствора во оцетна киселина, алкални водени раствори и во некои органски растворувачи, но слабо во вода. 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, термо хартија, медицински 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. Во зависност од условите на чување, природата и видот на храната или пијалациите, бисфенолот А од амбалажата може да мигрира во производот и да се апсорбира и депонира 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.



Слика 57. Хемиска структура на бисфенол А

Здравствен ризик

BPA има слични карактеристики и дејство на естрогените хормони. Во организмот BPA 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 BPA 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 и нарушување на растот и развојот на децата, ран пубертет, здебелување или дијабетес.

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 или други несакани ефекти во организмот на луѓето и животните.

Хемиската индустрија интензивно работи на замена на постоечките хемикалии т.н. ксеноестрогени за кои со сигурност е докажано дека може да предизвикаат ендокрини нарушувања, со нови и помалку штетни хемикалии. Намалениот внес на мастите од животинско потекло во исхраната, особено од контаминирани области, ја намалува и можноста за изложеност, бидејќи овие хемикалии се биоакмулираат во мастите. Од 2008 година до денес многу национални регулаторни агенции ја испитуваат безбедноста на ВРА. Во 2013 година, Агенцијата за храна и лекови на САД (US Food and Drug Administration, FDA) 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 употребата на ВРА во производите наменети за доенчињата и малите деца е ограничена од 2010 година, и забранета во Шведска од 2013 година. Во 2011 година, Европската Комисија со својата директива 2011/8/EU ја забрани примената на ВРА во производството и продажбата на поли-карбонатните шишиња за хранење на доенчињата и малите деца 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 безбедност на храната во 2017 година ја стави хемикалијата бисфенол А на листата на хемикалии со многу висок ризик.

12.3.16 Перхлорати

Перхлоратите се соли (магнезиум-, калиум-, амониум-, натриум-, литиум-) на перхлорната киселина (HClO₄). 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 и експлозиви, воздушните заштитни перничии во автомобилската индустрија, техничките масла, средствата за белење (хипохлорит), гумите,

кожата, вештачките ѓубрива, батериите, боите, адитивите, како и за производството на кислородот во хемиските генератори во подморници и авионите, цврстото гориво за ракетните мотори 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 присуството на кислородот. Перхлоратите, исто така, може да се формираат и во процесот на деградацијата на натриум хипохлоритот (NaOCl) 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 $0,7 \mu\text{g/kg/ден}$. 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 $0,3 \mu\text{g/kg/ден}$. Краткотрајната изложеност на високи концентрации може да предизвика надразнување на кожата и слузокожата на очите, кашлање, гадење, повраќање, дијареја и др. Хроничната изложеност може да предизвика оштетување на ГИТ, црниот дроб, бубрезите, респираторниот, кардиоваскуларниот, репродуктивниот и централниот нервен систем.

Во организмот, перхлоратите го инхибираат јодниот внес во тироидната жлезда, како резултат на нивниот силен афинитет кон натриум(Na^+)/јодид(I) симбиотскиот носач¹⁴⁴, 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

¹⁴⁴ (Na^+)/јодид(I) симбиотскиот носач во основа е протеин одговорен за транспортот на јодот во фоликуларните клетки на тироидната жлезда.

антисептици или од деградацијата на другите хемикалии, како што се дериватите на хлорфеноксиоцетната 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-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 изнесува 29 mg/kg. Изложеност на високи концентрации на хлорфеноли предизвикува оштетување на црниот дроб и имунолошкиот систем. Имаат нагривувачко 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, тетрахлоро-*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, легуминозите, 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 кои се развиваат мувлите, како што се климатските услови, температурата, влажноста, рН на средината, составот на супстратот 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 зеараленолот, зеараленонот, 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 крвавење 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 несакани ефекти, хеморагии и др. 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, 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

Афлатоксините¹⁴⁵ 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 (пченка, пченица, просо, ориз) и семе (соја, сончоглед, памук), зачините (чили, црн бибер, коријандер), кикириците, ф'стаците, бадемите, лешниците, оревите, какаото, сувото овошје, производите од месо и млеко (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 афлатоксините¹⁴⁶ 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), афлатоксин B₂ (AFB₂), афлатоксин G₁ (AFG₁) и афлатоксин G₂ (AFG₂), слика 58. Покрај нив се среќаваат и други афлатоксини, како што се M₁ и M₂, дихидродеривати на B₁ и B₂ 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 други афлатоксини, како што се AFB₂A, AFG₂A, AFGM₁, AFM₂A, AFGM₂, AFB₃, афлатоксикол, паразитикол и др.

Според хемиската структура афлатоксините се дифуранокумарински деривати и се делат во две групи:

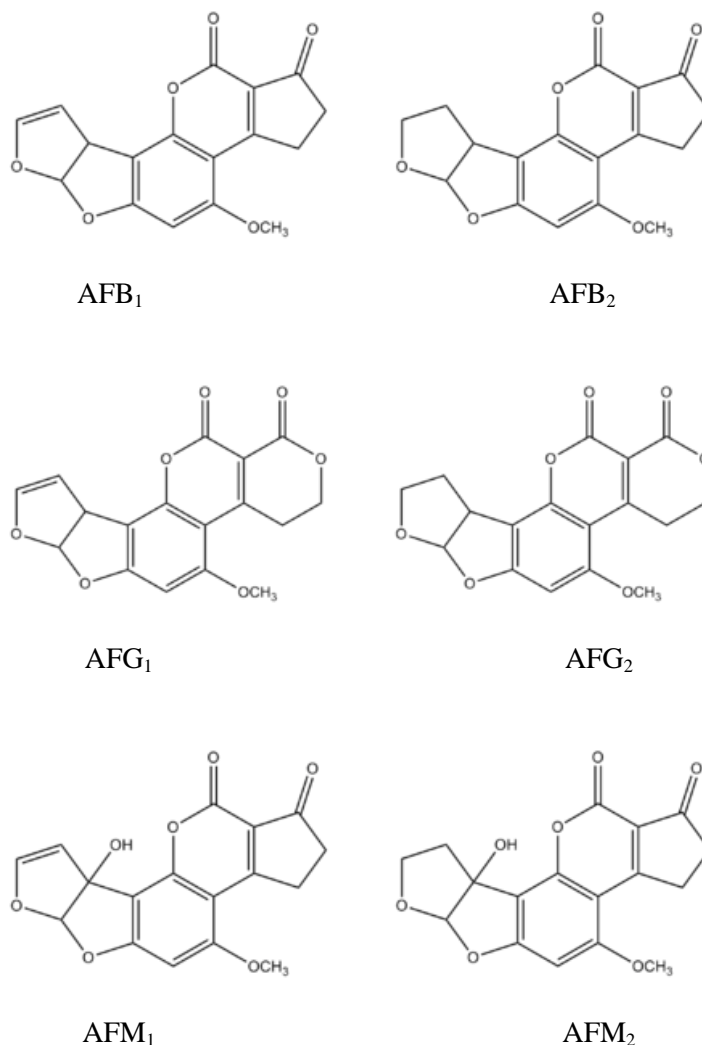
¹⁴⁵ Називот афлатоксин е комбинација од: буквата „А“, која потекнува од родот *Aspergillus*, зборот „fla“, кој потекнува од членот *A. flavus* и зборот „toxicum“, кој значи токсин (отров).

¹⁴⁶ Токсичното дејство на афлатоксините е резултат на акутната некроза на црниот дроб и хиперплазија на жолчните канали.

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 средства, 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 термичка обработка на храната.



Слика 58. Хемиска структура на основните групи афлатоксини (AF):
AFB₁, AFB₂, AFG₁, AFG₂, AFM₁ и AFM₂

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 афлатоксинот В₁ преку храната предизвикува појава на рак на црниот дроб кај хуманата популација. Од досега познатите, афлатоксинот В₁ 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 8,9-епоксидот, кој реагира со гванидин базата од ДНК и некои протеини од хепатоцитите во црниот дроб. Високите дози афлатоксин В₁ 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 афлатоксинот В₁ 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, перорално 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, Свазиленд¹⁴⁷, Судан, Тајланд и Филипини, кои во текот на целата година се карактеризираат со висока влажност и температура, покажале зачестена појава на рак на црниот дроб кај локалното население поради консумирање на храна контаминирана со AFB₁. Во согласност со препораките на IARC, афлатоксинот В₁ е распределен во групата 1, во која се вбројуваат многу супстанции со докажано канцерогено дејство, со исклучок на афлатоксинот М₁,

¹⁴⁷ Официјалниот службен назив на државата Свазиленд од април 2018 година е Кралството Есватини.

кој е распределен во групата 2Б, можен хуман канцероген. Според СЗО за афлатоксините не постои толерантен дневен внес¹⁴⁸.

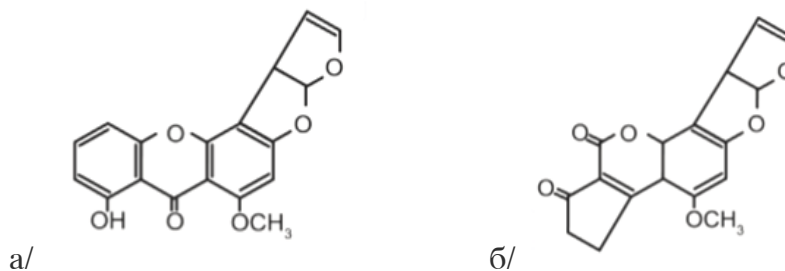
Познавањето на потенцијалниот ризик од изложеност на контаминирана храна со афлатоксини овозможува спроведување на многу меѓународни законски акти со кои се регулира нивното присуство во храната за луѓето и животните. Во САД, МДК за афлатоксините според FDA е 100-300 µg/kg во пченка и сточна храна, 0,5 µg/kg во млеко и 20 µg/kg во другите производи. Во земјите членки на ЕУ, според директива 2006/188/ЕС, максималното количество на афлатоксин 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 афлатоксини 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 консумира 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 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 59, е структурно сличен на афлатоксините и прекурсор во биосинтезата на афлатоксинот В₁. Има слично хепатоканцерогено, мутагено и тератогено дејство кое се должи на присуството на метаболитите, како што е епоксидот. Според IARC, стеригматоцистинот е класифициран во групата 2Б, можен хуман канцероген. Леталната доза, LD₅₀, за глушец изнесува 800 mg/kg. Максималната дозволена концентрација за стеригматоцистинот во храната сè уште не е дефинирана.

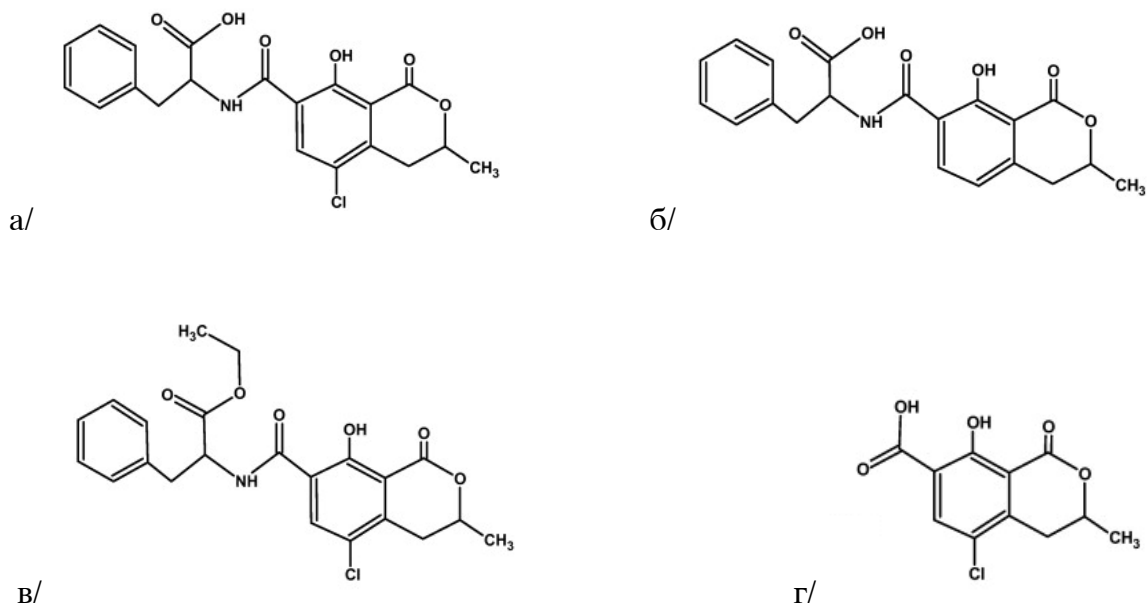
¹⁴⁸ Максимално дозволените концентрации за овие супстанции во храната се поставени по начелото, ALARA, акроним од англиски јазик: **As Low As Reasonably Achievable**, кој се користи во безбедност од физичка и хемиска опасност, а се темели врз минимизирањето на дозата на изложеност и ограничувањето на 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 59. Хемиска структура на а/ стеригматоцистин; б/ афлатоксин

13.3 Охратоксин А

Охратоксинот А (ОТА) е најтоксичниот претставник од групата на нефротоксични микотоксини, наречени охратоксини. Во оваа група се вклучени седум хемиски слични супстанции, како што се охратоксин В (ОТВ), охратоксин С (ОТС), охратоксин α (ОТ α), слика 60 а/б/в/г, и некои други кои се карактеризираат со различна токсичност и застапеност во прехранбените производи.



Слика 60. 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 (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 производство, преработка или при чувањето на прехранбените производи. ОТА е липофилна, термостабилна и токсична супстанција. Дозволените концентрации на ОТА во некои производи се: житарки 0,3-1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, кафе 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, вино 0,01-0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Во земјите членки на ЕУ, максимално дозволеното количество на резидуи од ОТА во житарките и нивните производи

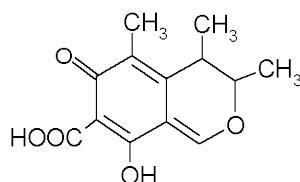
за хумана употреба е 5 µg/kg. Леталната доза, LD₅₀, перорално, за куче е 0,2 mg/kg и 50 mg/kg за глушец.

Здравствен ризик

ОТА се акумулира во бубрезите, црниот дроб, мускулното и масното ткиво на животните, а во организмот на луѓето се внесува со контаминираното млеко и/или месо. Се карактеризира со нефротоксично, канцерогено, имунотоксично, хепатотоксично 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 етиологија¹⁴⁹ се поврзува со повисокото ниво на ОТА и цитрининот во храната за хумана употреба. БЕН е дегенеративно иререверзибилно заболување на бубрезите со смртен исход. Според IARC, ОТА е класифициран во групата 2Б, можеен хуман канцероген.

13.4 Цитринин

Цитрининот (слика 61) 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 житарки (пченка, пченица, овес, јачмен, ’рж, ориз) и овошје. Предизвикува вазодилатација¹⁵⁰, бронхоконстрикција¹⁵¹, зголемен мускулен тонус и други несакани ефекти во организмот. Има хепатотоксично, нефротоксично и канцерогено дејство кај луѓето и животните. Леталната доза, LD₅₀, перорално, за стаорец е 50 mg/kg.



Слика 61. Хемиска структура на цитринин

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 (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

¹⁴⁹ 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 научни цели епидемиолошките студии.

¹⁵⁰ Медицински поим кој означува ширење на крвните садови.

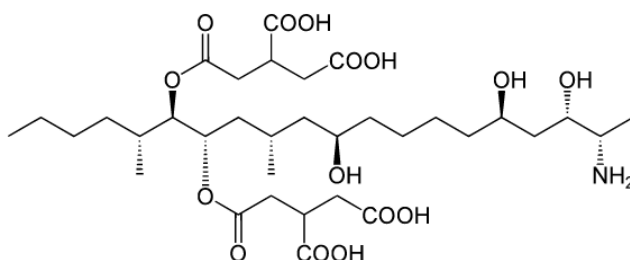
¹⁵¹ Стегање (констрикција) на дишните патишта во белите дробови од различна етиологија.

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 сфинголипидите¹⁵² и предизвикуваат кардиоваскуларни и нервни нарушувања во организмот. Исто така, овие микотоксини се поврзуваат и со појавата на рак на хранопроводникот и на црн дроб во организмот.

13.5.1 Фумонизин В₁

Фумонизинот В₁ (FB₁) е микотоксин, слика 62, продукт на метаболизмот на габата *Fusarium verticillioides*. Перорален внес на FB₁ преку пченката се поврзува со зачестена појава на рак на хранопроводникот и на 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 62. Хемиска структура на фумонизин В₁ (FB₁)

13.6 Трихотецени

Трихотецените се најголема група микотоксини, производ на мувлите од родот *Fusarium*, *Cephalosporium*, *Myrothecium*, *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Phomopsis*, *Stachybotrys* и др. Сите 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 се карактеризираат со тетрацикличен сесквитерпеноиден 12,13-епокси-трихотеценски прстен. Според првиот член од оваа низа, кој е откриен во 1948 година и е наречен трихотецен, целата група слични соединенија го добила називот трихотецени.

¹⁵² 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.

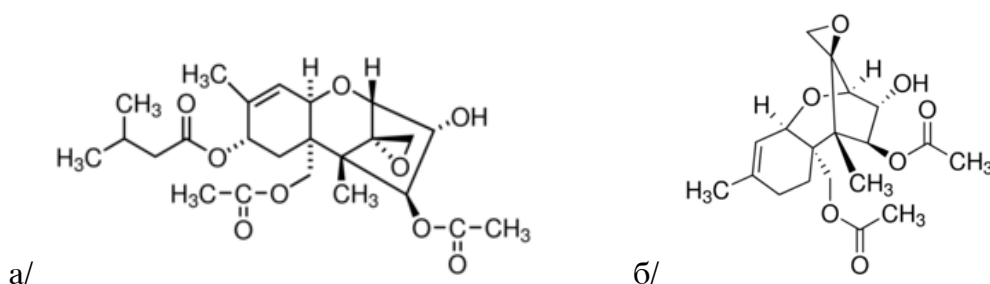
Првиот природен токсин, Т-2 токсинот, е изолиран од мувросана пченица во минатиот век, како резултат од извршените лабораториски испитувања во врска со леталните токсикози на млечниот добиток во САД. Од тогаш до денес, изолирани се повеќе од 180 трихотецени, распределени во две главни групи, макроциклични и немакроциклични. 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-ас-DON), 15-ацетил-деоксиниваленол (15-ас-DON);
- **група С:** Кротоцин (bis-епоксиди), бакарин; и
- **група D:** Верукарин (макроциклични трихотецени).

Здравствен ризик

Најтоксични претставници од сите трихотецени се Т-2 токсинот и диацетоксисцирпенол, слика 63 а/б, чии ефекти се манифестираат со гастроинтестинални, дерматолошки и невролошки нарушувања, забележани кај експерименталните и домашните животни. Појавата на првото епидемиско труење на луѓето со трихотецени во 1932 година во поранешниот Советски Сојуз, познато како алиментарна токсична алеукија (АТА) се поврзува со изложеност на Т-2 токсинот кој предизвикува воспаление на слuzницата на желудникот и цревата, леукопенија¹⁵³, анемија, сепса и други несакани ефекти во организмот.

Трихотецените се силни инхибитори на синтезата на некои протеини, ДНК и РНК во клетките, како и на транспортот на есенцијални супстанции низ клеточната мембрана и на другите процеси во организмот на луѓето и животните. Исто така, предизвикуваат имуносупресија проследена со секундарна бактериска инфекција и одложена хиперсензибилизација. Претставниците од групата А и В имаат изразено токсично дејство. Најчесто се наоѓаат како контаминенти во сојата, бананите, семките од сончоглед, житарките, како што се пченката, пченицата, јачменот, оризот и во нивните производи (брашно, слад, пиво, храна за деца и др.).



Слика 63. Хемиска структура на а/ Т-2 токсин; б/ диацетоксисцирпенол

Трихотецените од групата D имаат изразена акутна токсичност и цитотоксичност која опаѓа во низата од А>В>С. Изложеност на овој тип (D)

¹⁵³ Намален број на белите крвни клетки (леукоцити) во организмот под нормалните физиолошки вредности. Оваа состојба доведува до зголемен ризик од појава на инфекции.

трихотецени предизвикува тремор, болки во очите и замаглување на видот, кашлање, главоболки, мали тврди пликови исполнети со течност на изложените делови на кожата (раце, лице, врат), обилно повраќање и дијареја, често проследени со крвава содржина. Забележани се акутни лезии на кожата кои се постојани и по неколку недели, силни абдоминални болки и обилни крвавења од носот и од устата. Акутната изложеност е проследена со некроза на желудникот и на тенкото црево. Хистопатолошките испитувања укажуваат на хиперемија¹⁵⁴ на дигестивната мукоза, оштетување на црниот дроб, слезината, бубрезите и едем на белите дробови со летален исход во тек на неколку часови.

Според податоците од достапната стручно-научна литература, масовни труења кај луѓето и животните се забележани во Јапонија, САД, Русија, Индија, Украина, Унгарија, Финска, Франција, Италија, Норвешка и во други држави. Најчести „домаќини“ на овие микотоксини се житарките (*ip.* 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

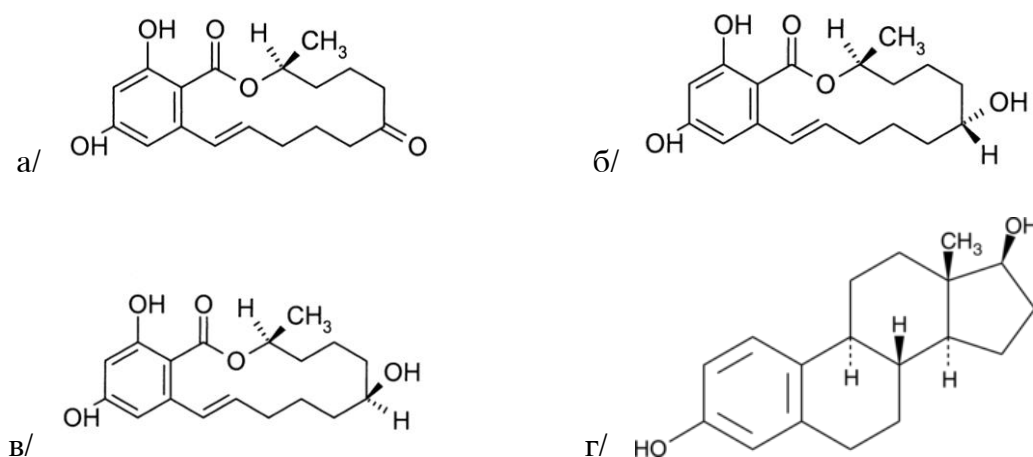
Зеараленонот (ZEA, ZON, F-2 токсин) е нестероиден естроген микотоксин или микоестроген, метаболит на многу мувли од родот *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. oxysporium*, *F. culmorum*, *F. tricinctum* и *F. moniliforme*) кои успеваат во топлите и влажни услови најчесто на житарките, брокулите, хмељот, зелката и др. Припаѓа на групата на фитоестрогени и досега се идентифицирани 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 продуктите на неговиот метаболизам, како што се α -зеараленол и β -зеараленол, слика 64 а/б/в, и зеараланолот застапени се во кикириците, производите на ферментацијата на пченката (пиво), како и во храната од животинско потекло (месо, млеко, сирење) и во сточната храна. Зеараленонот е нерастворлив во водата, а добро растворлив во алкохолот и алкалните раствори. Тој е исклучително стабилна 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 природни и синтетички естрогени хормони (17 β -естрадиол), слика 74 г, зеараленонот има изразено неповолно дејство врз репродуктивниот систем на животните кои се хранат со контаминирана сточна храна. Имено, зеараленонот и неговите метаболити предизвикуваат инхибиција на хипоталамусот, морфолошки и функционални

¹⁵⁴ 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.

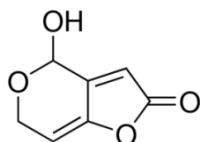
нарушувања на репродуктивните органи, атрофија на јајниците и тестисите, инхибиција на процесот на овулација, хипертрофија на млечните жлезди и други несакани ефекти. Го пореметува процесот на коагулација и се карактеризира со хепатотоксично и хематотоксично дејство.



Слика 64. Хемиска структура на а/ зearаленон, б/ α-зеараленол; в/ β-зеараленол; г/ 17β-естрадиол

13.8 Патулин

Патулинот (PAT), слика 65, е микотоксин, 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, 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 со широк спектар на дејство против грам-позитивни и грам-негативни бактерии, меѓутоа оваа идеја подоцна била напуштена поради неговата токсичност за бактериите, и за животинските и растителните клетки.



Слика 65. Хемиска структура на патулин

Здравствен ризик

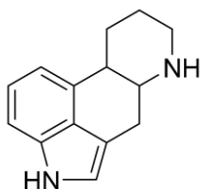
Во организмот PAT се врзува ковалентно со сулфхидрилните групи од протеините и некои аминокиселини, со што ја инхибира нормалната функција на многу ензими. На тој начин предизвикува дегенеративни промени на епителните клетки, воспаление, улцерации и хеморагии на дигестивниот тракт, оштетување на црниот дроб, слезината, бубрезите и белите дробови, невромускулни промени,

оксидативно оштетување на ДНК со изразено канцерогено, мутагено, тератогено и имунотоксично 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 (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, а во храната за мали деца, 10 µg/kg. 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 е 15-25 mg/kg во зависност од карактеристиките на изложеност и начинот на внес во организмот.

13.9 Ергот токсини

’Ржана гламница (*Claviceps purpurea*, *Clavicipitaceae*) е габа која расте како паразит на некои видови житарки, како што се ’рж, јачмен, пченка, пченица и други растенија. Паразитот продуцира повеќе од 50 различни природни хемикалии, меѓу кои најзначајни се ергот алкалоидите – ерголини, слика 66, деривати на амиди на лизергинската или изолизергинската киселина со широк спектар на специфични биолошки ефекти врз системската циркулација и нервно-мускулната трансмисија.



Слика 66. Општа хемиска структура на ергот алкалоиди (ерголини)

Од сите познати ергот алкалоиди, најчесто застапени се шест главни ергот алкалоиди и нивните епимери¹⁵⁵ (-ин), како што се:

1. ергокрисин, (ергокрисиинин);
2. ерготамин, (ергоџаминаин);
3. ергокриптин, (ергокриџиинин);
4. ергометрин, (ергомеџиринин);
5. ергозин, (ергозинин); и
6. ергокорнин, (ергокорнинин).

Здравствен ризик

Физиолошкото дејство на ергот алкалоидите во организмот е поврзано со нивната структура која е многу слична на невротрансмитерите, како што се

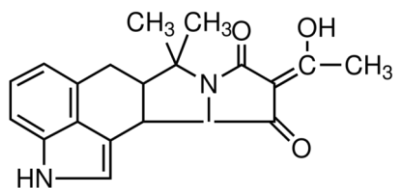
¹⁵⁵ Изомери на соединенија кои се разликуваат во конфигурацијата на само еден специфичен хирален С-атом.

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 ергометрин во зависност од дозата може да предизвика гастроинтестинални нарушувања, повраќање, дијареја, абортуси, 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 (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)¹⁵⁶, 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) 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 67), многу слична на ерголин алкалоидите.



Слика 67. Хемиска структура на циклопијазонска киселина

Здравствен ризик

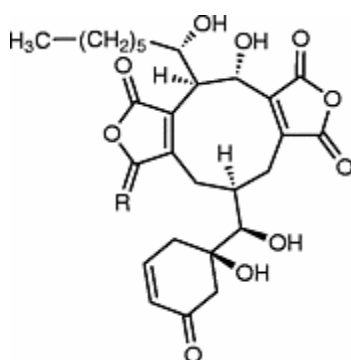
CPA е специфичен и реверзибилен инхибитор на Ca^{2+} -АТРаза ензимите во клетките. Токсична е во високи концентрации поради својството да гради хелати со металните катјони на калциум, магнезиум и железо. Предизвикува

¹⁵⁶ „Вештерките од Салем“ е познат судски случај во правосудството на САД од 1691/92 година во кој неправедно се осудени и погубени 25 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.

дегенерација на скелетните мускули, оштетување на ГИТ, црниот дроб, слезината и бубрезите кај свињи, овци, живина и други животни. Леталната доза, LD₅₀, за CPA е 30-70 mg/kg.

13.11 Рубратоксин А и В

Рубратоксинот А и В, слика 68, 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 68. 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 пестицид¹⁵⁷ 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 сулфур, 1000 години пр.н.е. како средство за фумигација¹⁵⁸ на просториите за живеење на луѓето. Исто така, во 9. век во Кина биле применувани соединенијата на арсенот 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.

Кон крајот на 17. век никотинот, кој е изолиран од листовите на тутунот (*Nicotiana tabacum* L.) се употребувал како инсектицид во облик на никотин сулфат, а семето од дрвото стрихнин (*Strychnos nux-vomica*) се употребувало како родентицид, против глодарите за заштита на земоделските растенија. Во 19. век се употребуваат и други природни пестициди, како што се ротенонот¹⁵⁹, добиен од коренот на субтропското легуминозно растеније (*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 за заштитата на растенијата, како што се бакар и калциум солите на арсенатата киселина (арсенити) со инсектицидно дејство, цијановодородот за фумигација (за првпат употребен 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 селективно уништување на плевелот во насадите со житарки.

Појавата на првите синтетички пестициди во 30-тите години на минатиот век, како што се нитрофенол, хлорфенол, нафтален, 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

¹⁵⁷ *Pest*: во превод од англискиот јазик, значи штетник, болва, куга; *cida, cidium*: во превод од латинскиот јазик, значи убие, уништи.

¹⁵⁸ 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.

¹⁵⁹ Ги блокира оксидо-редуктивните процеси во митохондриите на клетката. Кај стаорците предизвикува симптоми слични на Паркинсоновата болест. Слабо токсичен е за луѓето и другите видови цицачи.

година за првпат се појавува малатионот, органофосфорен 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 (*Environmental Protection Agency*, EPA) ја објави првата листа на пестициди 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 формулации¹⁶⁰ 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 биоакumulација 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. Органофосфорните и карбаматните пестициди не се акумулираат во организмот, но се 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

¹⁶⁰ 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 (прав, гранули, пелети) или течни (раствори во вода или во органски растворувачи).

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 (хромозоми, гени, ДНК);
- нарушувањето на ендокрината функција 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 го инхибира ензимот 5-енолпирувилшпимат-3-фосфат (EPSP) синтаза 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 дејствуваат на повеќе начини и поради тоа може да се распределат во неколку различни групи. Некои од нив, како што е парафинското масло делува физички, со инхибиција на виталните процеси во клетките. Имено, парафинското масло ги оневозможува процесите на елиминацијата на отпадните

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), *анихелминтици* (црви), *арборициди* (дрвја и грмушки), *бактерициди* (бактерии), *дефолијанти* (опаѓање на листовите), *десиканти* (атсорпција на водата и сушење на растенијата), *инсектициди* (штетни инсекти), *ларвициди* (ларви), *нематоциди* (интестинални црви, глисти), *репеленти* (со непријатен мирис), *регулатори на растојето 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 ѓесџициди* – 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 ѓесџициди* – орѓанофосфорни и орѓанохлорни 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 ѓриродно ѓошеќло* – пиретрини, антибиотици, фитоциди и други кои се биосинтетизираат во живите организми (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 протопорфириноген 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)¹⁶¹, според акутната орална токсичност за стаорци и потенцијалната опасност и ризикот што ги претставуваат за луѓето во однос на некои карактеристики, како што се перорална, дермална и инхалациска токсичност, невротоксичност, репродуктивна токсичност и др.

¹⁶¹ Во превод од англиски јазик, значи неверојатно или малку веројатно, без изгледи да предизвика акутна токсичност.

Поради големиот број 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 биопестициди¹⁶² и др.
- **Хербициди** - деривати на хлорфеноксиоцетна киселина, деривати на амиди, ацетамиди, ацетанилиди, биперидили, динитроанилин, динитрофенол, (тио)карбамати, супституирана уреа, тријазини и др.
- **Фунгициди** - дитиокарбамати, имидазоли, метилжива, фталимициди, хлорфеноли, хексахлорбензен и др.
- **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 (алдрин, диелдрин, ендрин, хептахлор и хлордан);
- хлорирани терпени (полихлоркамфени);
- халогенирани ароматични соединенија (бисхлорофенил, метоксихлор, DDT); и
- циклопарафини (хексахлорциклохексан, 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 биоакумулација 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, остатоци од ОХ пестициди може

¹⁶² 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.

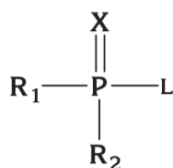
да бидат присутни во ткивата на животните и рибите, млекото, јајцата, како и во другите прехранбени производи кои примарно се застапени во исхраната.

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.

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 69). Кај овие соединенија атомот на фосфорот мора да биде петовалентен, додека атомот на кислородот или сулфурот треба да е ковалентно врзан за атомот на фосфорот. R_1 и R_2 се алкил-, алкокси-, алкилтио-, арил-, арилокси- или диалкил-аминогрупи. L е ацил-радикал, групи со кисел карактер, како што се $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-SR_3$, $-OR_3$, ароматични, алифатични, хетероциклични и други групи.



Слика 69. 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;
- фосфоротиоати, со еден сулфурен атом; и
- фосфородитиоати, со два сулфурни атоми.

Естрите на фосфорна киселина со кислород (P=O) имаат релативно висока токсичност за сите цидачи и птици. 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 сулфур во нивната молекула, се добиваат хемиски стабилни дитиофосфорни соединенија со релативно ниска токсичност. ОФ пестициди се карактеризираат со брзо дејство врз штетниците, непостојаност и биоразградливост 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 синапси¹⁶³, на холинергичните нервни завршетоци. Инхибицијата на ензимот и на процесот на хидролиза ќе предизвика акумулирање на АСh на постсинаптичката мембрана¹⁶⁴. 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 невронт се деполаризира. Мускаринските рецептори, врзани за G протеинот¹⁶⁵, се наоѓаат во ефекторните ткива (мазната мускулатура), органи (срце) и ЦНС. Троењето со ендоген 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.

¹⁶³ 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.

¹⁶⁴ Хемиските синапси се состојат од пресинаптички нервен завршеток (холинергичен невронт), синаптичка празнина и постсинаптичка клетка на чија мембрана се наоѓаат мускаринските и никотинските рецептори.

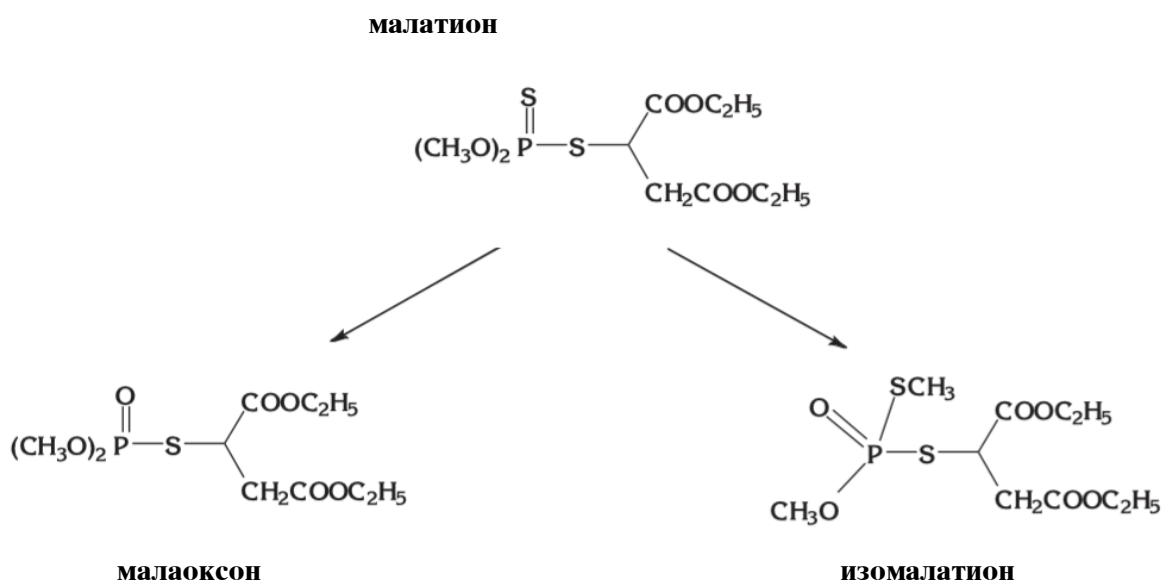
¹⁶⁵ Гванин нуклеотид-врзувачки протеин кој учествува во трансмисијата на електричните сигнали (импулси) во клетката.

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 АChE во еритроцитите или на VchE во серумот.

Примената на ОФ пестициди кои се карактеризираат со релативно слаба 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.

i. **Случај Пакистан:**

Малатионот е првиот дитиофосфорен естер со практична примена, класифициран во групата на пестициди со слаба 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, предизвикувачи 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 70).



Слика 70. Хемиска трансформација на малатион во малаоксон и изомалатион со процеси на оксидација и изомеризација

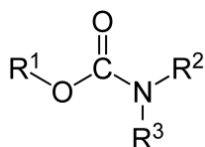
Формираниот производ, изомалатион, хемиски е многу сличен на малатионот, но се карактеризира со многу повисока токсичност (од 40-100 пати) која му овозможува да ги инхибира истите оние ензими кои учествуваат во метаболизмот и неговата инактивација во организмот. На тој начин, смесата од малатион, изомалатион, малаоксон и другите присутни супстанции со синергистичко дејство предизвикала многу посилно 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 фосфоротиоати 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, бубрезите 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 71) се органски соединенија деривати на карбаминската киселина (HOOCNH₂). 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 се застапени околу 30 различни карбаматни пестициди, како што се алдикарб, бендикарб, карбарил, карбофуран, метиокарб, метомил, пиримикарб, пропоксур и др.



Слика 71. Општа хемиска структура на карбаматни пестициди (R₁-алкохол, оксим, фенол; R₂-водород; R₃-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 R₁NHCOOR₂, каде R₁ и R₂ 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:

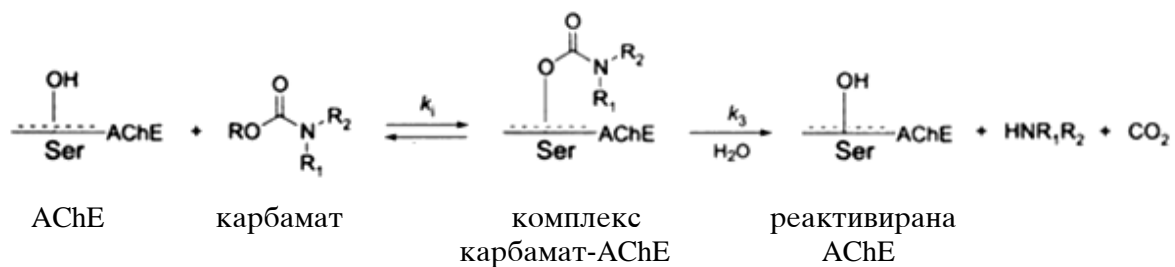
- i. Бензофуранил метилкарбаматни инсектициди;

- 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, пропексур, триметакарб.

Инсектицидните карбамати се применуваат за заштита на растенијата од инсекти, ларви, глисти, полжави, штетни птици (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. Производите од животинско потекло може да се контаминираат, исто така, поради несоодветна употреба на овие пестициди во домаќинствата, фармите, како и од контаминираната вода и сточната храна. Според ЕУ директивата 2005/396/ЕС, дозволените концентрации на карбаматните остатоци 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 труење 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 72, каде што активниот центар на ензимот реагира со функционалната група во молекулата на карбаматот.



Слика 72. Шематски приказ на инхибиција на ацетилхолинестераза (АсhЕ) со карбамат (k_1 -константа на инхибиција; k_3 -константа на спонтанa реактивација)

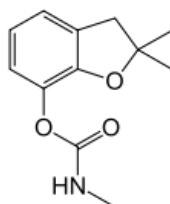
Почетната инхибиција е брз процес, но со текот на времето интензитетот на процесот опаѓа поради брзата реактивација на ензимот и инактивацијата на карбаматот со процесот на оксидација. Инхибицијата е повратен процес и по престанок на дејството на карбаматот, доколку тој не е присутен во летална

доза, активноста на ензимот AChE 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 ганглии¹⁶⁶, 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 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 (*ip.* на белите дробови) и др.

14.3.1 Карбофуран

Од групата на карбаматни пестициди, карбофуранот (фурадан) претставен на сликата 73, е најтоксичната хемикалија, инхибитор на ензимот холинестераза. 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, LD₅₀, перорално за стаорец е 8 mg/kg. Карбофуранот не се употребува во земјите членки на ЕУ.



Слика 73. Хемиска структура на карбофуран

14.3.2 Карбарил

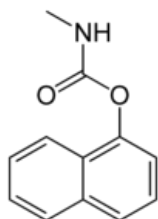
Карбарилот (севин), слика 74, претставник е на фенил метилкарбаматните инсектициди. Тој се употребува во земјоделството за уништување на штетните инсекти во овошјето и зеленчукот, шумарството, ветеринарството, хуманата медицина за уништување на вошките, како и во јавната хигиена за уништување на мувите, 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.

Здравствен ризик

Карбарилот е инхибитор на ензимот холинестераза, со изразено токсично дејство за луѓето, некои животни и птиците грабливки. Внесен во организмот

¹⁶⁶ 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.

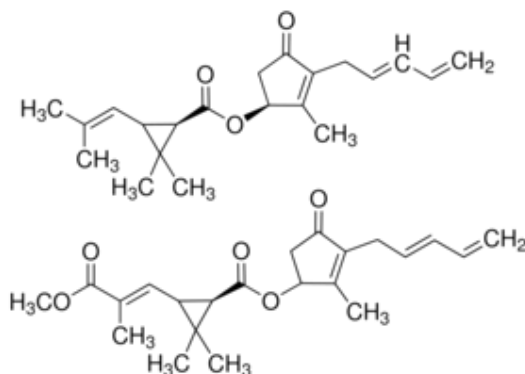
перорално со контаминирана храна или со инхалација може да предизвика гадење, повраќање, абдоминални болки, дијареја, обилно лачење плунка, мускулни грчеви и др. Хроничната изложеност се карактеризира со нарушување на нервниот, репродуктивниот и респираторниот систем, појава на некои форми на рак, дијабетес и други несакани метаболички нарушувања во организмот. Прифатливиот дневен внес за карбарилот е 0,01 mg/kg/ден. Леталната доза, LD₅₀, перорално, за стаорец е 250-850 mg/kg, и 100-650 mg/kg за глушец. Според американската Агенција за заштита на животната средина, карбарилот е класифициран во група 2Б, можен хуман канцероген.



Слика 74. Хемиска структура на карбарил

14.4 Пиретрини

Пиретрините се природни и нестабилни контактни инсектициди, застапени во пиретрум екстрактот, слика 75, 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, на воздух и 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)¹⁶⁷.



Слика 75. Хемиска структура на смеса на изомери од пиретрум екстракт

¹⁶⁷ PBO ја зголемува токсичноста на пиретрините, нивниот биолошки ефект и долготрајност во животната средина.

Здравствен ризик

Во организмот, пиретрините се внесуваат перорално или со инхалација. Апсорпцијата преку кожата е слаба. 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.

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. 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 полураспаѓање и до неколку години. Честата употреба може да предизвика резистентност кај инсектите и поради тоа, се употребуваат во комбинација со другите инсектициди со различен механизам на токсично дејство.

Здравствен ризик

Пиретроидите имаат слаба 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)¹⁶⁸, силни невролошки рефлексии, 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“¹⁶⁹).

¹⁶⁸ 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.

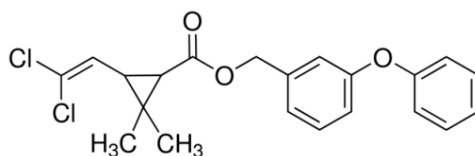
¹⁶⁹ Во превод од англиски јазик, значи лачење плунка.

Хроничната изложеност се поврзува со респираторни заболувања, бронхоспазми, астма, надразнување на очите и кожата, обилно лачење пљунка, 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.

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 е синтетички пиретроид и хлорирана синтетичка форма на природниот инсектицид пиретрум, слика 76. Се применувал 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 76. 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 висок ризик од несаканото дејство на перметринот. Акутната токсичност е многу 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

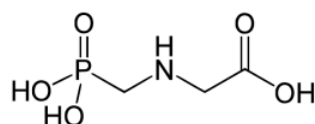
средина, перметринот е класифициран во група 2Б, може хуман канцероген, бидејќи е утврдено дека предизвикува рак на белите дробови и црниот дроб кај експерименталните животни.

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, диазини, триазини, 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, растворливост во водата и долготрајност во животната средина. Исто така, имаат слаба токсичност за сите цицачи, бидејќи физиологијата на растенијата значително се разликува од онаа на луѓето и животните.

14.6.1 Глифосат

Глифосатот, слика 77, 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 EPSP синтетаза 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 водната средина. Остатоци од глифосат се детектирани во зелената салата, морковите, пченицата, јачменот и др.



Слика 77. Хемиска структура на глифосат

Здравствен ризик

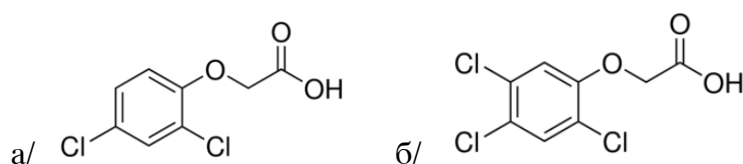
Изложеност на глифосат се манифестира со појава на несакани ефекти, како што се надразнување на кожата и слузокожата, главоболки, мачнина, гадење, повраќање, абдоминални болки, гастроинтестинални крвавења и др. При тешки труења предизвикува конвулзии, едем на белите дробови, хиповолемски шок¹⁷⁰ и хипотензија. Според IARC, глифосатот е класифициран во групата 2Б, може хуман канцероген.

14.6.2 Феноксикарбоксилни киселини

Феноксикарбоксилните киселини или феноксикарбоксилните хербициди имаат широка примена во земјоделството и шумарството за сузбивање и контрола на

¹⁷⁰ Ненадејно и брзо намалување на волуменот на крвта во циркулацијата, поради крвавење или загуба на телесните течности поради дијареја или обилно потење.

плевелите, како 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), слика 78а, 2,4,5-трихлорфеноксиоцетна киселина (2,4,5-T), слика 78б, 2-метил-4-хлорфеноксиоцетна киселина (МСРА) и метилхлорофеноксипропионска киселина (МСРР), сите со слична молекулска структура во која се 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, на ливадите, пасиштата и др.



Слика 78. Хемиска структура на а/ 2,4-D; б/ 2,4,5-T

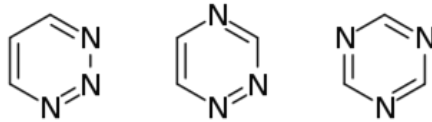
2,4,5-T денес не се употребува во земјите членки на ЕУ и во САД. Овој хербицид не може да се произведе без контаминација со 2,3,7,8-TCDD, што е една од причините за неговата забрана.

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, перорално, за стаорец 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 прстенеста структура. Изомерните форми, слика 79, се разликуваат меѓусебно во однос на позицијата на азотните атоми во прстенот.



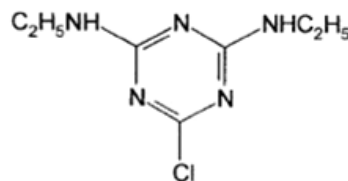
Слика 79. Хемиска структура на три изомерни форми на тријазини

Според хемиската структура тријазините се делат на три групи, и тоа:

- хлортријазини (атразин, симазин);
- метокситријазини (атратон, прометон); и
- метилтиотријазини (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 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, слика 80, 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 80. 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, можен хуман канцероген.

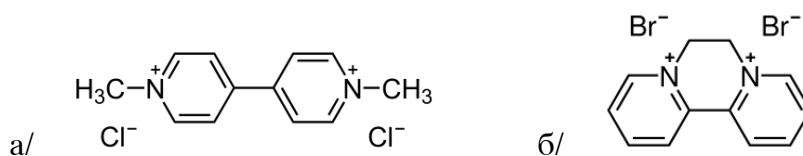
Симазинот не ги надразнува очите и кожата, но предизвикува нарушување на координацијата на движењето, грчеви и парализа на екстремитетите, успорено дишење, гастроинтестинални нарушувања, дијареја и др. Нема тератогено и мутагено дејство.

Остатоците од атразинот и симазинот не се среќаваат во храната, бидејќи се применуваат долго време пред жетва или бербa. Леталната доза, LD₅₀, за тријазините, перорално, за стаорец се проценува на >1000 mg/kg.

14.7 Биридили

Биридилиите се хемиски соединенија со општа формула $(C_5H_4N)_2$ 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'-биридилин, прекурсор во производството на паракватот и 2,2'-биридилин изомерот кој се употребува во производството на дикватот.

Паракватот, слика 81а, како и дикватот, слика 81б, се хербициди со широка примена во земјоделството, градинарството и домаќинствата. Се карактеризираат со контактено, брзо и неселективно дејство кое предизвикува нарушување во процесот на фотосинтеза во плевелите кои се предмет на третирање. Дикватот може да делува како десикант и дефолијант. Се употребуваат во форма на соли, најчесто хлориди и бромиди или во комбинација со други анјони. Паракватот и дикватот се класифицирани во групата на т.н. „виолози“¹⁷¹, редокс активни хетероциклични соединенија со слична хемиска структура.



Слика 81. Хемиска структура на а/ паракват; б/ дикват

Здравствен ризик

Во организмот биридилиите 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 многу слаба. Во високи концентрации предизвикуваат оштетување на црниот дроб и на 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 супероксид (O_2^-) или анјонска реактивна форма на кислородот. Со еден неспарен електрон, супероксидниот анјон реагира со молекуларниот кислород во организмот, формирајќи притоа нови реактивни кислородни видови, особено супероксид слободниот радикал кој е главната причина за оксидативниот стрес на клетките и директното уништување на белодробното ткиво. При нормални физиолошки услови, заштитните механизми во организмот, како што е ензимот супероксид дисмутаза (EC 1.15.1.1), може да ја заштитат клетката од дејството на слободните радикали.

Поради високата токсичност за луѓето и непостоењето на антидоти, 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 други супстанции со силен и непријатен

¹⁷¹ 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.

мирис. Нивната употреба денес, е ограничена или забранета, поради големиот број случајни или 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 семенски 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.

Првите минерални фунгициди кои сè уште се наоѓаат во употреба се т.н. „Бордовска чорба“, воден раствор на бакар сулфат и калциум хидроксид, како и елементарниот сулфур. Елементарниот сулфур е несистемски, контактен фунгицид со заштитно дејство. Се карактеризира со висока стабилност и слабо надразнувачко дејство на кожата/слузокожата. Делува индиректно со инхибиција на процесот на дишење преку блокирање на тиогрупите во ензимите присутни во микроскопските габи. Токсичен е за водните организми.

Од органските фунгициди најчесто се применуваат бензимидазолите, како што се карбендазимот и беномилот. 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 синцирот на исхраната. Се применуваат во заштита на семенскиот материјал и на плодовите по бербата. Резултатите од испитувањата изведени врз експерименталните животни укажуваат на појава на можно репродуктивно и тератогено дејство.

Фунгицидите од групата на фталимида, како што се каптафол, каптан и фолпет имаат широка примена во третманот на некои габични заболувања кај овошјето и зеленчукот. Имаат контактно и заштитно дејство. Се карактеризираат со добра растворливост во органските растворувачи и стабилност на светлина и топлина. Леталната доза, LD₅₀, за овие фталимида, перорално, за стаорец се проценува на >4000 mg/kg. Кај луѓето предизвикуваат надразнување на дишните патишта, кожата и слузокожата. Каптанот покажува мутагено и тератогено дејство.

Дитиокарбамати, како што се манеб, манкозеп, цирам, цинеб и други, се хемикалии од групата на фунгициди кои 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 тератогено и канцерогено дејство и многу често антитироиден ефект. Метаболитите на некои фунгициди, како што се манеб, манкозеп и етилен-бис-дитиокарбамат (EBDC) имаат невротоксично дејство.

Бакар оксихлоридот е системски фунгицид со превентивно и терапевтско дејство. Се користи за сузбивање на габично заболувања на овошје, зеленчук, тутун, тропски и суптропски 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. Врз кожата и слузокожата бакар јонот (Cu²⁺) има локално надразнувачко дејство. Системскиот

ефект на Cu^{2+} јонот се должи на цитотоксичното дејство, поради создавањето на албуминати на бакарот.

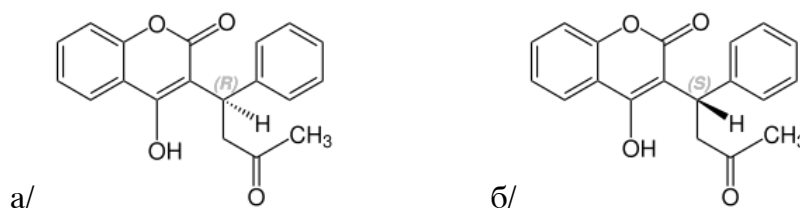
14.9 Родентициди

Антикоагулантните родентициди се синтетички хемикалии кои се применуваат за уништување и за 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 храна во складиштата. Исто така, глодарите се преносители на опасните инфективни болести, како што се чума, хеморагична треска, беснило, лептоспироза¹⁷², трихинелоза¹⁷³, бруцелоза¹⁷⁴, салмонелоза¹⁷⁵ и др. Во минатото, многу неоргански и органски соединенија, како што се талиум сулфат, цинк фосфид, соединенија на арсен, соли на цијановодородната киселина, стрихнин и флуорацетамид (1081) се применувале како родентициди. Нивната примена денес сè повеќе се избегнува и/или напушта, поради нивното неселективно токсично дејство.

Родентицидите се карактеризираат со слаба акутна токсичност, но со многу посилено изразена хронична токсичност, во зависност од природата на хемикалијата. Антикоагулантните родентициди се антагонисти на витаминот К. Труењето може да биде смртоносно, доколку не се преземат соодветни медицински мерки, како резултат од обилното и неконтролирано крвавење во организмот кое се манифестира по 8-12 часа од изложеност на организмот.

14.9.1 Варфарин

Варфаринот е ефикасен родентицид кој континуирано се применува од 50-тите години на минатиот век. Тој е рацемска смеса (1:1) на (*R*) и (*S*) форма, слика 82. Неговата долготрајна и континуирана употреба предизвикува резистентност кај некои видови глодари, со механизам кој не е познат во целост.



Слика 82. Хемиска структура на енантиомери на варфарин
а/ (*R*) и б/ (*S*) форма

Варфаринот ја инхибира активноста на ензимот витамин К 2,3-епокси редуктаза (ЕС 1.17.4.4), кој е неопходен за реактивацијата на витаминот К во неговиот метаболизам од витамин К-епоксид. Недостатокот на витаминот К ќе

¹⁷² Акутна инфективна болест која ја предизвикуваат бактерии од родот *Leptospira*. Болеста ја пренесуваат глодарите, домашните и дивите животни.

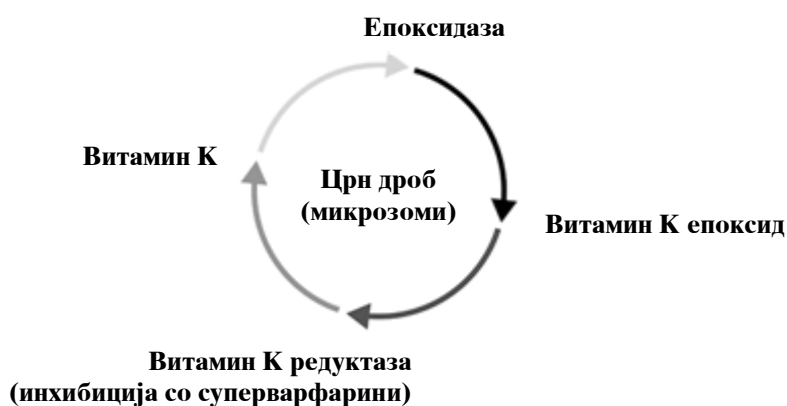
¹⁷³ Паразитска болест на животните која се пренесува и на луѓето. Ја предизвикуваат црви од родот *Trichinella*. Најчест предизвикувач е *Trichinella spiralis*.

¹⁷⁴ Инфективна болест предизвикана со микроорганизми од родот *Brucella*.

¹⁷⁵ Инфективна болест предизвикана со бактерии од родот *Salmonella*.

предизвика појава на хеморагии во организмот, поради инхибиција на процесите на синтеза и активација на коагулациските фактори VII, IX, X и на протромбинот, кои ја регулираат коагулацијата на крвта.

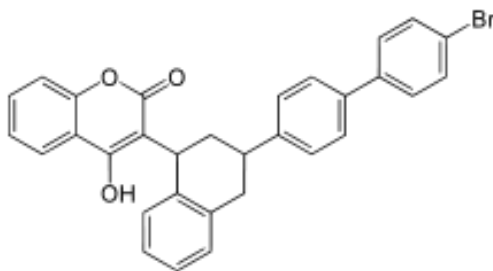
Појавата на резистентност кај глодарите е причина за развојот на нови генерации антикоагулантни родентициди, познати како **суперварфарини**, како што се бродифакум, хлорофацинон, бромадиолон и др. Се класифицираат во три главни групи на суперварфарини, и тоа: хидроксикумарински деривати со 4-бромо(1,1 бифенил) страничен синцир, куматетрили и индандиони. Тие се синтетички токсични хемикалии со сличен механизам на дејствување, кој е 100 пати посилен изразен во однос на варфаринот. Се концентрираат во црниот дроб по перорален внес во организмот. Во споредба со варфаринот, суперварфарините се карактеризираат со подобра растворливост во мастите, релативно долго полувреме на елиминација (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 инхибира активноста на витамин К 2,3-епокси редуктазата со што се зголемува количеството на витамин К епоксидот. Истовремено, ја инхибира и синтезата на витамин К зависните коагулациски фактори, како што се II, VII, IX и X во црниот дроб, слика 83. 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 83. Метаболизам на витамин К во организмот

14.9.2 Бродифакум

Бродифакум е бромиран 4-хидроксикумарински дериват, слика 84, индиректен антикоагулант од втората генерација на родентициди. Механизмот на токсичното дејство е резултат од инхибицијата на процесот на синтеза на коагулациските фактори, како што е протромбинот. Предизвикува оштетување на сидот на капиларите и хеморагии во организмот. Бродифакумот е екстремно токсичен за голем број различни видови глодари и други помали цицачи, поради кумулативните својства, липофилните карактеристики и бавната елиминација од организмот. Леталната доза, LD₅₀, за бродифакум, перорално, за стаорец е 0,27 mg/kg и 0,40 mg/kg за глушец.



Слика 84. Хемиска структура на бродифакум

14.10 Фумиганти

Фумигантите се силно реактивни хемикалии, како што се фосфин, метилбромид, етилендибромид и дибромохлоропропан кои се употребуваат како инсектициди во форма на токсични гасови или пареа со неспецифично дејство и висока токсичност за луѓето.

Фосфин (PH_3) се ослободува при реакцијата на алуминиум фосфид од формулација на пелетите и влагата од воздухот или во киселата средина на желудникот кај глодарите. Случајната изложеност на токсичниот гас предизвикува силно надразнување на белите дробови, гадење, повраќање, главоболка, жолтица и други симптоми.

Метилбромид (CH_3Br) е хемикалија за фумигација на објектите и складиштата за храна, како и за стерилизација на почвата, бидејќи ги елиминира сите инсекти и црви. Случајната инхалација на чадот може да предизвика вртоглавица, главоболки, повраќање, абдоминални болки, конфузија, конвулзии, белодробен едем и др. Продолжената изложеност може да предизвика нарушување на функцијата на респираторниот и централниот нервен систем, бубрезите и др. Метилбромидот ја осиромашува озонската обвивка¹⁷⁶ во атмосферата.

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 имаат докажано канцерогено дејство кое се манифестира многу често со рак на дојка, простата или на другите органи и системи.

¹⁷⁶ Со фотолиза на метилбромидот 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, метилбромидот повеќе не се употребува.

Употребата на пестицидите во животната средина многу често е проследена со несакани штетни ефекти кои може да бидат катастрофални за опстанокот на човештвото. Претставници од групата на неоникотиноидите, како што се имидаклоприд, клотианидин, тијаметоксам, ацетамиприд и тиаклоприд, последните години се најдобар пример за ова предвидување.

14.11 Неоникотиноиди

Пестицидите од групата на неоникотиноиди 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 на пченка, сончоглед, маслодајна репка и др. Неоникотиноидите се карактеризираат со долготрајност, висока стабилност и мобилност во почвата, водата и животната средина.

Употребата на имидаклоприд, клотианидин и тијаметоксамин последните две децении се совпадна со појавата на масовно изумирање на медоносните и дивите пчели во многу држави во светот особено во Европа, Азија, САД и др. Само во Франција во овој период рапидно е намален бројот на пчелните семејства и производството на мед. 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 на пазарот покасно не беа регистрирани во Франција. Бројот на пчелните семејства во САД во 2007 година е намален за околу 40%. Исто така, препаратите на неоникотиноидите се 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.

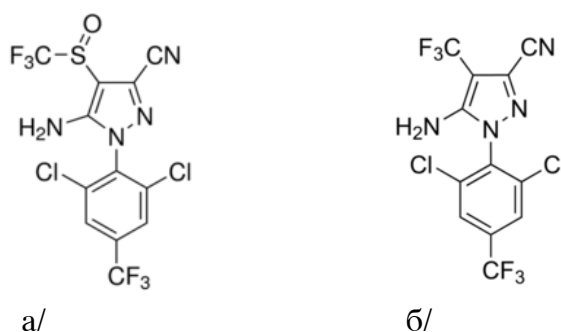
Според американската Агенција за заштита на животната средина, неоникотиноидите се карактеризираат со висока хронична токсичност за пчелите и другите запрашувачи, како што се инсектите и малите птици, поради транслокацијата на нивните резидуи од растенијата преку поленот и нектарот во организмот на сите запрашувачи. 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, како што се имидаклоприд, клотианидин и тијаметоксамин, претставуваат опасност за опстанокот на пчелите и за репродукцијата на растенијата. Се очекува во некој нареден период Европската Комисија да донесе конечно решение.

По случувањата во 2017 година, во фокусот на вниманието и интересот на потрошувачите, научниците 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 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 комуналната хигиена. Предизвикува нарушување на ЦНС 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 на животните чии производи се користат во исхраната на луѓето, како што се јајцата и млекото, не е дозволена.

Фипронилот, слика 85а, под дејство на UV светлината се трансформира во фипронил десулфинил, слика 85б, примарен фотодеградациски продукт, кој е 10 пати потоксичен за луѓето од фипронилот. На тој начин се намалува селективноста меѓу инсектите и луѓето, изложени на оваа супстанција.



Слика 85. 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 напади¹⁷⁷, оштетување на бубрезите, црниот дроб и тироидната жлезда. Клиничките знаци на изложеност на фипронил се реверзибилни и исчезнуваат спонтано. Леталната

¹⁷⁷ 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.

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 на можен хуман канцероген, група C.

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)¹⁷⁸ 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)¹⁷⁹ утврдена од страна на EFSA. Според директивата 2014/1127/ЕС, максималното резидуално ниво утврдено 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 месо. Хроничната референтна доза за фипронилот изнесува 0,0002 mg/kg/ден и се темели на 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 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

¹⁷⁸ Dega 16 е комерцијален растителен производ во чиј состав се наоѓаат етерични масла на ментол и еукалиптус во раствор.

¹⁷⁹ Максималната дневна доза за фипронил, внесен во организмот преку храната, за возрасен човек со тежина од 80 kg изнесува 0,72 mg.

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 ендогените 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

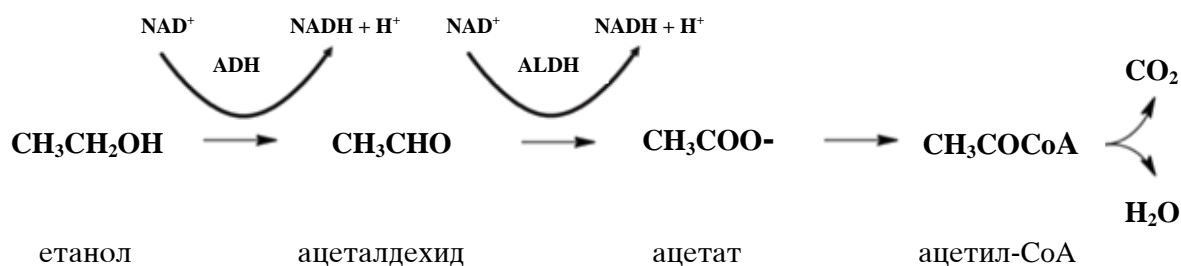
Етилалкохолот, етанолот или едноставно алкохолот (C_2H_5OH) го следи човекот низ историјата од најраното време на развојот. Не постојат народи или племиња во светот кои не го применувале алкохолот во религиозни, медицински и други цели или како средство за уживање. Вообичаено, алкохолот се произведува 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 86.

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 конзумирале прекумерни количества алкохол. Последните години, ФАС се среќава и дијагностицира многу често меѓу

новороденчињата, најверојатно поради подоброто проучување на синдромот и сè поголемиот број бремени жени, хронични уживатели на алкохолот.



Слика 86. 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 во организмот, импотенција кај мажите, менструални проблеми кај жените и др. Оштетувањето на црниот дроб и другите органи при акутната или хроничната изложеност, најчесто е предизвикано од зголемената продукција на реактивните кислородни видови 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 колагенското 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 алкохол. 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, перорално 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, пивото, виното, ракијата, вискито, сакето и други, 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 прекурсори 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

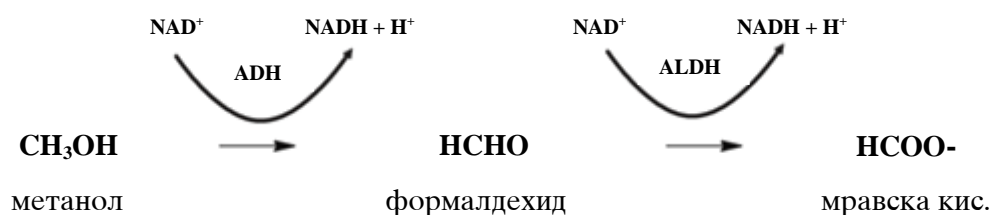
дејство врз експерименталните животни, IARC, го класифицирала етилкарбаматот во групата 2A, веројатен хуман канцероген.

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 мали количества може да се детектира во алкохолните пијалаци.

Здравствен ризик

Акутната изложеност на метанол предизвикува надразнување на очите, кожата и респираторниот систем со појава на главоболки, гадење, повраќање, летаргија, конфузија, депресија на ЦНС, оштетување на очниот нерв и фотофобија¹⁸⁰. Труењето со метанол многу често е проследено со слепило, бидејќи мравската киселина (формијат) која е продукт од ензимската оксидација на метанолот, слика 87, 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 87. 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 водата, почвата, растителниот и животинскиот свет и во организмот на човекот. Некои од нив се среќаваат нормално во ГИТ и цревната флора, додека останатите при определени услови може да бидат предизвикувачи на различни заболувања.

Токсичното дејство на ентеробактерии се должи на присуството на две групи ентеротоксини, и тоа: егзотоксини и ендотоксини. Егзотоксините се излачуваат од бактериите во непосредната околина, а ендотоксините се ослободуваат од бактериите со разградба на нивната структура. Присуството на ентеробактерии 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 родови, и тоа: *Camphylobacter*, *Salmonella* spp., *Listeria* spp., *Shigella*, *Serratia*, *Escherichia*, и *Proteus* кои може да предизвикаат

¹⁸⁰ Висока чувствителност на светлина или страв од изложеност на светлина која кај некои лица предизвикува силна болка и/или солзење во очите.

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 токсин кој е опасен по животот и здравјето на луѓето и животните.

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 расипаните месни конзерви, сушеното месо и/или сувомеснатите производи кои се конзумираат директно, најчесто без термичка обработка. Бактеријата *C. botulinum* го лачи невротоксичниот протеин, познат како ботулин токсин, кој предизвикува тешки и многу често летални труења. Токсинот со молекулска маса од 150 kDa е смеса на неколку невротоксични протеини (А, В, С, D, Е, F и G). 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 затруениот 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.

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 парализа¹⁸¹, мозочен излив и страбизам¹⁸². 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.

¹⁸¹ 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.

¹⁸² Неправилна положба на очите предизвикана поради проблеми со очните мускули. Оттаму, двете очи не може да се фокусираат на еден предмет во исто време.

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. Функција 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* (O-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 O-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-глюкозамин 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 леукоцитоза¹⁸³, агрегација на крвните клетки, имуностимулативна активност, активација на макрофагите¹⁸⁴, пирогеност¹⁸⁵ и летална токсичност. Токсичниот ефект може да биде резултат на комбинираното дејство од неколку истовремени активности на LPS. O-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.

¹⁸³ 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.

¹⁸⁴ Вид на леукоцитни макроклетки со одбранбена улога во организмот. Ги отстрануваат туѓите честички и старите изумрени клетки со фагоцитоза.

¹⁸⁵ Способност на некои соединенија да предизвикаат покачена телесна температура.

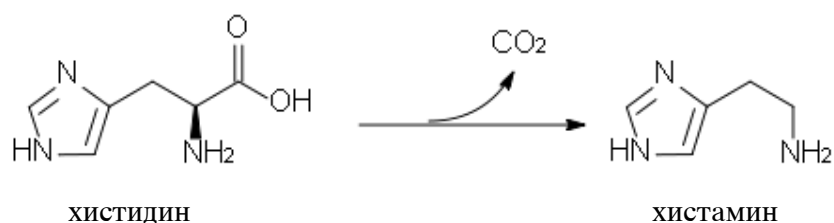
Некои видови салмонели, како што се *Salmonella enteritidis* и *S. typhimurium* се најпознати бактерии кои продуцираат ендотоксини. Салмонелите се среќаваат во различни видови храна и во водата. Застапени се во животната средина и во микрофлората на организмот. Растат на различни супстрати во аеробни 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.

Хистаминаот е најзначајниот биоген амин, нормално присутен во организмот на цицачите. Се формира со декарбоксилација од аминокиселината хистидин во присуство на бактерискиот ензим L-хистидин декарбоксилаза, слика 88. Хистаминаот се карактеризира со силно изразено физиолошко дејство врз кожата, гастроинтестиналниот, кардиоваскуларниот, респираторниот и имунолошкиот систем во организмот. Токсичноста на хистаминаот се зголемува во присуството на кадаверин и путресцин.



Слика 88. Трансформација на хистидин во хистамин со ензим L-хистидин декарбоксилаза

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 (*џр.* 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 хистамин е познато како скомброидно труење со храна или скомброидна интоксикација, именувано по рибите од фамилијата *Scombridae* во која спаѓаат туната, скушата, некои сардини, 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.

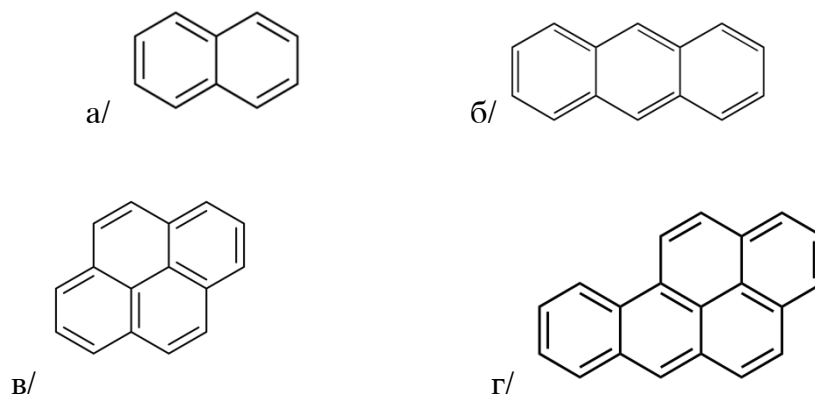
Изложеност на хистамин е еден од најзначајните хигиенско-санитарни проблеми кој се поврзува со високиот удел на биогените амини во храната, особено рибите и нивните производи. Присуството на биогените амини е сигурен показател за квалитетот на храната, бидејќи нивната концентрација се зголемува во услови 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 (ПАХ) се голема група органски хемикалии (>100), кои се формираат при непотполно согорување или пиролиза (анаеробно разградување) на органските соединенија во текот на некои природни или индустриски процеси. Во животната средина, ПАХ 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 ПАХ се формираат нитродеривати на ПАХ, кои се карактеризираат со многу повисока токсичност од првичните супстанции кои учествуваат во реакцијата.

ПАХ се состојат од повеќе меѓусебно кондензирани ароматични прстени, исклучиво од С и Н атоми, без супституенти или хетероатоми во молекулата, слика 88. Наједноставниот член од групата ПАХ, 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 89 а/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 89 в/г.



Слика 89. 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 прекурсори, 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 опасност од директна или индиректна хемиска контаминација на храната. Концентрацијата на РАН 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 РАН 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 РАН. Тие преку чаdot 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 чаdot, 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 мастите 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 89 г. Се наоѓа во составот на катранот и асфалтот или се создава како нуспроизвод во процесите на непотполното согорување во природата, индустријата, моторните возила, во чаdot 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 прекурсори 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 µg/kg. Во колбасите кои се чадени или печени, утврдени се концентрации од 6-86 µg/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 неоргански 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 (амил-, бутил-, изобутилнитрит) и органските нитрати (глицерилтринитрат, изосорбидмононитрат и изосорбиддинитрат) се карактеризираат со вазодилаторно дејство врз крвните садови и се

применуваат во медицината во терапија на срцеви заболувања. 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, магдонос, 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, за нитритите е 22 mg/kg, а прифатливиот дневен внес изнесува 0,07 mg/kg телесна маса.

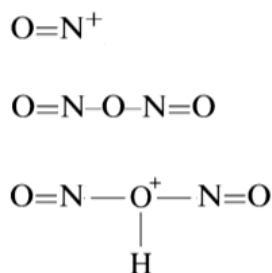
Додадени како прехранбен адитив во храната, нитритите ја менуваат бојата на конзервираните производи од месо и риби. Во концентрација од 200 mg/kg производ, нитритите имаат бактериостатско и бактерицидно дејство. На тој начин ја спречуваат контаминацијата на месото и месните производи со опасните бактерии, 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 метхемоглобин¹⁸⁶, *N*-нитрозамини и *N*-нитрозамиди, и појава на несакани ефекти кои се манифестираат со гадење, повраќање, дијареја, абдоминални болки, слабост на организмот, метхемоглобинемија¹⁸⁷, 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

¹⁸⁶ 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%.

¹⁸⁷ 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.

формираат многу реактивни нитрозо супстанции, слика 90. 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 90. 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 91a, и *N*-нитрозодиетиламин (NDEA), слика 91б. 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.



Слика 91. Хемиска структура на а/ *N*-нитрозодиметиламин;
б/ *N*-нитрозодиетиламин

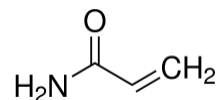
Поефикасен алтернативен начин со кој може да се спречи развојот на патогените бактерии во храната, без употреба на нитрати и/или нитрити, сè уште не постои. Формирањето на *N*-нитрозамините од нитритите во конзервираните месни производи може да се спречи со додавањето аскорбинска киселина (E300), изо-аскорбинска киселина (E315), цистеин, танини, гална киселина, натриум сулфит и други адитиви.

15.7 Акриламид, хлорпроаноли и фурани

Со термичка обработка на храната, особено на висока температура се формираат некои супстанции, како што се акриламидот, хлорпроанолиите и фураните кои предизвикуваат несакани ефекти во организмот на луѓето.

15.7.1 Акриламид

Акриламидот (C_3H_5NO) е органско соединение и несатуриран амид, слика 92, 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.



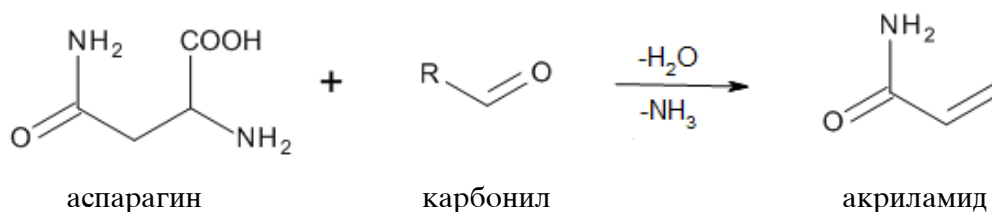
Слика 92. Хемиска структура на акриламид

Присуството на акриламидот во храната не е резултат на контаминацијата од животната средина или од амбалажата. Вниманието на 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 (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 предтретманот 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 реакција¹⁸⁸, слика 93. 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 глюкозиламин (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

¹⁸⁸ 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.

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 (печење или пржење).



Слика 93. Општ шематски приказ на Милардова реакција

Здравствен ризик

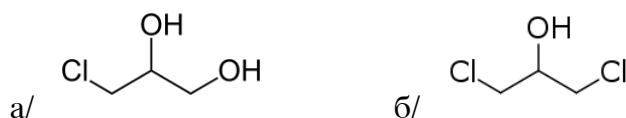
Во организмот, акриламидот се внесува перорално најчесто преку контаминираниите производи. Се трансформира во црниот дроб со учество на цитохром P450 ензимите во потоксичен и реактивен епоксид метаболит, глицидамид, кој е способен да иницира биохемиски процеси кои доведуваат до појава на рак на различни 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 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, веројатно 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 µg/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

Хлорпропанолиите или хлорирани пропаноли се контаминенти во слободна или врзана, најчесто естерифицирана форма, кои настануваат при термичка обработка на различните видови храна. Нивното присуство, како биопроизводи 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 процес¹⁸⁹. Растителниот протеин¹⁹⁰ добиен со киселинската хидролиза го обезбедува карактеристичниот вкус на сосот. Најважните претставници од оваа група се 3-монохлорпропандиол (3-MCPD) и 1,3-дихлор-2-пропанол (1,3-DCP), слика 94а/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 94. Хемиска структура на а/ 3-монохлорпропандиол (3-MCPD); б/ 1,3-дихлор-2-пропанол (1,3-DCP)

Механизмот на создавање на хлорпропаноли 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 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 хлорпропаноли е докажано, исто така, во млечните производи, додатоките на храната, модифицираниот скроб, сосовите и слични производи, месото и месните екстракти, кафето и замена за кафето, производите од компир или храната за доенчиња и деца.

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 на експерименталните животни. Според IARC, хлорпропаноли се класифицирани во групата 2Б, можен хуман канцероген. Леталната доза, LD₅₀, за 3-MCPD, орално за стаорец е 150 mg/kg.

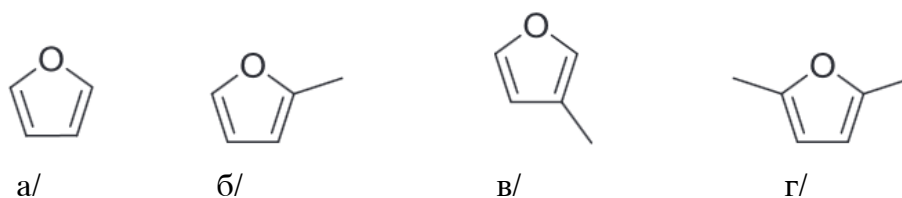
¹⁸⁹ Методот е брз и релативно евтин. Добиеениот сос има послаб вкус кој се корегира со додаток на бои и ароми, а може да содржи и некои токсични супстанции. Ако соиниот сос се произведува на традиционален начин, процесот на ферментација ќе се одвива во текот на 6-8 месеци на температура од 25-30 °C.

¹⁹⁰ Хидролизиран протеин на соја.

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 тетрахидрофурани.

Фуранот (C_4H_4O) 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 95, 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, на пример 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 кафе, конзервираното месо и зеленчукот, во преработената храна за доенчињата и децата, соја сосот, лебот, печивата и др.



Слика 95. 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 изложеност¹⁹¹ 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*, НАА) се токсични, мутагени и канцерогени соединенија кои се формираат како биопроизводи¹⁹² со печење или пржење на прехранбените производи богати со

¹⁹¹ Маргина на изложеност (*Margin of Exposure*, МОЕ) 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:

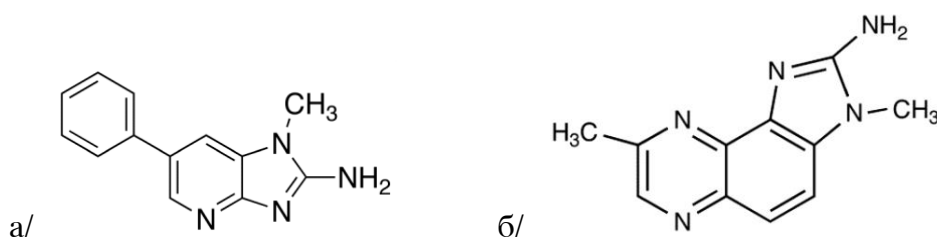
$$MOE = NOAEL / \text{проценка на дозата на изложеност}; \text{NOAEL: mg/kg/ден или ppm}$$

МОЕ е однос на два фактори за одредена популација со која се проценува дозата која ќе предизвика првпат мерлив несакан ефект со изложеност на супстанцијата. МОЕ 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.

¹⁹² НАА се биопроизводи кои се формираат со Милардовата реакција меѓу 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.

протеини, како што се месото или рибите, на висока температура (120-250 °C) во тек 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, прекурсори на НАА и некои други супстанции со инхибиторно или забрзувачко дејство во процесите на формирање на НАА. Тие не се формираат во производите кои во предтретманот се обработуваат со топла вода или со водена пара, каде температурата не е повисока од 100 °C. Изолирани се повеќе од 24 деривати на НАА, кои се поделени во неколку групи според хемиската структура, како што се: аминокарболини, имидазокинолини, имидазокиноксалини и имидазопиридини.

Некои соединенија, како што се 2-амино-1-метил-6-фенилимидазо [4,5b] пиридин (PhIP), слика 96а, и 2-амино-3,8 диметилимидазо[4,5f] киноксалин (MeIQx), слика 96б, 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 НАА се класифицирани во групата 2А (веројатен) и во групата 2Б, можен хуман канцероген.



Слика 96. 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, оксипините 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 и 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 масна 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 мастите (*Trans Fatty Acids*, TFA) се интермедиерни продукти кои се добиваат со делумно хидрогенирање на незаситените масни киселини присутни во растителните масла. Процесот преставува 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.

16. ТОКСИЧНИ СУПСТАНЦИИ ВО МАТЕРИЈАЛИТЕ ЗА ПАКУВАЊЕ ХРАНА

Пакувањето на храната е значаен и неопходен елемент во современото живеење. Пакувањето – амбалажата¹⁹³ 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 ризик 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 потенцијално токсичните супстанции кои потекнуваат од материјалот и предметите 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 утврдени со комбинирање на податоците за миграцијата со податоците за

¹⁹³ Во превод од француски јазик, *emballage*, значи пакување.

употреба на полимерните материјали кои може да содржат потенцијално токсични супстанции и/или адитиви. Податоците за миграцијата на супстанциите од полимерните материјали и предметите 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 6, 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 6. 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); Tenax или МРРО	Модел Е	Сува храна

- a. 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 полипофилна. 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 меѓу молекулите од полимерната мрежа низ кои супстанциите мигрираат во процесот на дифузија. Термодинамичките својства, како што се поларност и растворливост влијаат на брзината на миграција поради интеракциите кои владеат меѓу 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 се 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 мали 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*)¹⁹⁴, и со граничната вредност на специфичната миграција (*Specific Migration Limit, SML*)¹⁹⁵.

Поради заштита на животот и здравјето на луѓето, сите материјали што доаѓаат во контакт со храната, од амбалажата на производителите до садовите и приборот за јадење, садовите за складирање на храната, стакларијата и керамиката се испитуваат за да се утврди нивната безбедност. Во земјите членки на ЕУ, испитувањата на материјалите се спроведуваат во согласност со следните прописи:

1. Сите материјали кои доаѓаат во контакт со храната
 - Регулатива ЕС/1935/2004;
 - Регулатива ЕС/2023/2006 (Добра Производствена Практика, ДПП).

ДПП обезбедува сигурност и гаранција дека под нормално прифатените услови на користење на материјалите и предметите што доаѓаат во контакт со храната нема да настане миграција на нивните составни супстанции во храната во количества кои може го загрозат животот и здравјето на луѓето или да предизвикаат несакани промени на органолептичките својства, а со тоа и на квалитетот на храната.

2. Специфични материјали
 - Керамика: директива 84/500/ЕЕС, дополнета со директива 2005/31/ЕС;
 - Епоксидни смоли: регулатива ЕС/1895/2005;
 - Филм од регенерирана целулоза: директива 2007/42/ЕС;
 - Рециклирани пластични материјали: регулатива ЕС/282/2008;
 - Активни и интелегентни материјали: регулатива ЕС/450/2009;
 - Пластика: регулатива ЕУ/10/2011, дополнета со ЕУ/37/2019.

Со регулативата ЕУ/10/2011, ако поинаку не е пропишано за сите супстанции кои мигрираат од контактниот материјал и предметите во храната, може да се воспостави граничната вредност на специфичната миграција од 60 mg/kg. Исто така, со оваа регулатива се воспоставува позитивна листа на дозволени мономерии и други почетни супстанции, како и листа на дозволени адитиви со соодветни ограничувања на нивната употреба. Регулативата ЕУ/10/2011 ги утврдува и постапките за усвојување, ревидирање и комплетирање на листите на дозволени супстанции.

3. Поединечни супстанции
 - Регулатива ЕУ/321/2011 (ограничување на употребата на бисфенол А во поликарбонатни шишиња за хранење на доенчиња);
 - Регулатива ЕУ/284/2011 (процедури за увоз на пластичен прибор од полиамид и меламин од Кина и Хонг Конг);

¹⁹⁴ 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.

¹⁹⁵ 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. SML за една супстанција е определена со нејзината индивидуална токсичност.

- Регулатива ЕС/1895/2005 (ограничување на употребата на некои епоксидни смоли, како што се BADGE, BADGE·H₂O, BADGE·2H₂O, BFDGE и NOGE)¹⁹⁶;
- Директива 93/11/ЕЕС (регулирање на ослободувањето на N-нитрозамини); и
- Директива 2004/1935/ЕС и поединечни директиви 78/142/ЕЕС, 80/766/ЕЕС и 81/432/ЕЕС (регулирање на ослободувањето на мономерот на винил хлоридот, VCM).

Во македонската регулатива, испитувањата на материјалите и производите што доаѓаат во контакт со храната се спроведуваат во согласност со следните прописи:

- Правилник за општите барања за безбедност на материјалите и производите што доаѓаат во контакт со храната („Службен весник на РМ“ бр.160/12);
- Правилник за посебните барања за безбедност на пластични материјали и производи што доаѓаат во контакт со храната („Службен весник на РМ“ бр.144/13);
- Правилник за посебните барања за безбедност на керамичките производи што доаѓаат во контакт со храната („Службен весник на РМ“ бр.1/13);
- 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);
- 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
- 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/ЕС¹⁹⁷ 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 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.

¹⁹⁶ 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.

¹⁹⁷ Дополнета со регулативата EU/10/2011.

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, истовремено, ја одржува здравствено исправна подолго време.

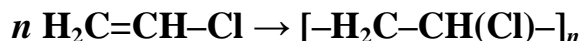
Полимерните материјали се класифицираат како термопластични и термостабилни. *Термопластичните полимери* уште познати како „пластични“, може повеќекратно да се обликуваат, цврсти се на ладно или меки под дејство на топлина. Карактеристични претставници на термопластичните материјали се: полимери и кополимери 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. *Термостабилните 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 мономери и олигомери кои не се хемиски врзани со полимерните молекули, се движат во рамките на полимерната решетка и при тоа може 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 нуспродукти 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 средствата за врзување на повеќеслојните материјали, и не се во директен контакт со храната. Меѓутоа, со текот на времето може да мигрираат на површината на материјалот или предметот кој доаѓа во непосреден контакт со храната, а потоа да мигрираат во храната, предизвикувајќи сериозни здравствени проблеми.

16.2.1 Поли(винил-хлорид)

Поли(винил-хлорид), PVC, е најчесто употребуваниот полимерен материјал кој се добива со полимеризација на мономерот винил-хлорид, слика 97. Својствата на PVC може да се менуваат со додавање на други мономери во текот

на полимеризацијата, како што се винил-ацетат, винилиден-хлорид, многу други стабилизатори, пластификатори и полнила.



Слика 97. 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 процес на производство на PVC се формираат диоксини како нуспродукти.

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.

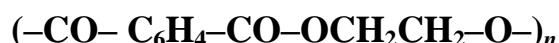
PVC производите, покрај канцерогените додатоци, содржат реактивен мономер на винил-хлоридот, VCM. Според IARC, VCM е класифициран во група 2Б, можен хуман канцероген. Во согласност со рамковната директива 2004/1935/ЕС и поединечните директиви (78/142/ЕЕС, 80/766/ЕЕС и 81/432/ЕЕС), концентрацијата на 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, слика 98, 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 98. Хемиска структура на поли(етилен-терефталат)

Покрај овие мономерни 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 меѓупродуктите 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.

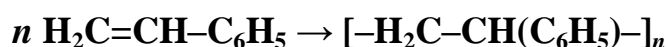
Меѓутоа, условите за чување и складирање на готовите производи, како што е минералната вода во PET амбалажа, се важен параметар за одржување на квалитетот и здравствената исправност на водата. Испитувањата покажуваат присуство на мутагени, канцерогени и други соединенија во минералната вода, како што се ди(2-етилхексил)фталат, бис-(2хидрокси-етил)терефталат (BHET), монохидрокси етилен-терефтална киселина (MHET), 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.

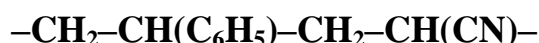
Во производството на PET амбалажата, антимонот се употребува како катализатор во форма на антимон триоксид или антимон триацетат. Според СЗО дозволената концентрација на антимонот во пакуваната-амбалажирана вода е 20 µg/L. Минералната вода во PET амбалажата има пократок рок на траење отколку во стаклената амбалажа. Дифузијата на гасовите, како што се јаглерод диоксидот од амбалажата и кислородот во амбалажата, може да предизвика промена на вкусот на водата. PET амбалажа наменета за непосреден контакт со храната, содржи високомолекуларни соединенија кои немаат или имаат многу слаб миграциски потенцијал.

16.2.3 Полистирен

Полистиренот, PS, слика 99, 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 кополемизира со другите мономери, како што е акрилонитрилот во производството на стирен/акрилонитрил кополимерот (SAN), слика 100, и на акрилонитрил/бутадиен/стирен терполимерот (ABS).



Слика 99. Хемиска структура на полистирен



Слика 100. 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

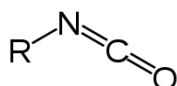
Полиамидот, ПА, е полимер кој е уште познат под комерцијален назив најлон или перлон. Се користи во производството на материјалите и предметите кои доаѓаат во непосреден контакт со храната, бидејќи се карактеризира со добри механички, хемиски и термички својства. Во облик на вештачко црево овие материјали се применуваат за пакување на производите од месо, како што се колбаси, салами и др. Полиамидот се добива од цикличните мономерни и олигомери на капролактамот и лауролактамот со ниска молекулска маса и висок дифузиони потенцијал, чии резидуи лесно може да мигрираат во храната, особено при обработка на храната на повисока температура, со врела вода или со пара. 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.

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'-метиленидианилин (MDA). Максимално дозволената специфична миграција за примарните ароматични амини во храната, според барањата на ЕУ директивата 2002/72/ЕС 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 мономерни 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. Анилинот е токсиколошки најзначаен амин.

16.2.4.1 Изоцијанати

Изоцијанатите се голема група органски соединенија со карактеристична изоцијанат функционална група, слика 101. Се употребуваат во производството на полиуретанските полимери и лепила.



Слика 101. 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 мономерни. 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 и 4,4'-метиленидианилин се класифицирани во групата 2Б, можен хуман канцероген.

16.2.4.2 Анилин

Анилиноот ($C_6H_5NH_2$) 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 метхемоглобинемия 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 контаминант. Маслото е рафинирано со цел да се отстрани анилиноот, 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.

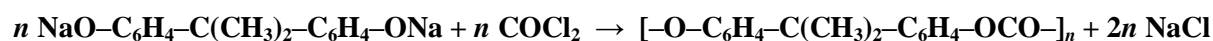
Долги години по овој трагичен настан, механизмот на токсичното дејство на анилиноот е предмет на понатамошни испитувања. Симптомите и клиничката слика на труење во почетокот биле неразбирливи. Белите дробови се примарни органи изложени на токсичното дејство на анилиноот. Акутната изложеност предизвикува 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 анилинот не се метаболизира и елиминира од организмот. Поради тоа токсичните ефекти при изложеност со контаминираното масло кај овие поединци биле посилно изразени.

16.2.5 Поликарбонат

Поликарбонатот, РС, е линеарен полиестер на јагленовата киселина. Се добива со меѓуфазна поликондензација на 2,2-бис(4-хидрокси-фенил)пропан со бисфенол А и фосген, слика 102. 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.



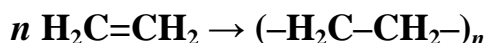
Слика 102. Општа реакција на добивање на поликарбонат

Несаканите ефекти од РС во организмот, најчесто се препишуваат на присутниот бисфенол А (ВРА). Тој е основна суровина за производство 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.

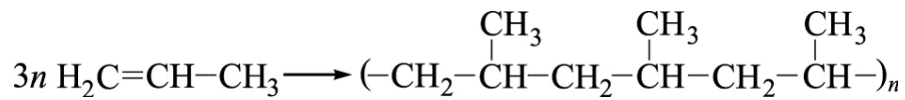
16.2.6 Полиетилен и полипропилен

Полиетилен (PE) и полипропилен (PP), 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 103, 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 103. Хемиска структура на полиетилен



Слика 104. Хемиска структура на полипропилен

Во однос на полиетиленот, полипропиленот чија структура е претставена на сликата 104, се карактеризира со поголема тврдина, еластичност, прозирност и сјај. РР применува за добивање полипропиленски влакна, предмети, садови, шишиња кои се стерилизираат, прозирни 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 за пакување 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 сол¹⁹⁸, а од времето на Римската империја постојат записи за употреба на конзервирано 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)*¹⁹⁹, 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.

Во зависност од технолошката функција која ја имаат во прехранбените производи, адитивите се класифицираат во неколку функционални групи и тоа:

¹⁹⁸ 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 сол (или солена вода) 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.

¹⁹⁹ Во превод од латински јазик, значи количество колку е потребно или доволно за да се постигне бараниот ефект.

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*)²⁰⁰, 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 ароми²⁰¹, 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.

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,

²⁰⁰ 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.

²⁰¹ 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 стручно-научната литература се познати како „*popcorn lang*“. Сличен ефект овие ароми (присутни во е-растворот) може да предизвикаат и кај корисниците на електронските цигари т.н. е-цигари, кои како нова „дизајнерска дрога“ без посебни ограничувања и соодветна законска регулатива, им се нудат на пушачите како замена за пушењето тутун.

пред сè, текстурата, органолептичките особини, функционалните својства и хранливата вредност на производот, и го продолжуваат рокот на траење.

- *Недосјативоци*: 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 бременоста²⁰², 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;
- 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

²⁰² 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 алкохолен 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.

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

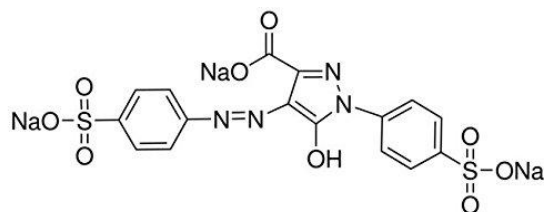
Како боја може да се употреби секоја супстанција, природна, синтетичка, органска или неорганска, која се додава во храната и пијалациите, за да ја надомести природната боја која храната ја изгубила во текот на преработката и складирањето, да ја промени оригиналната постоечка боја без да ги измени другите 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 храната²⁰³ 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 пазарната вредност на производот. Прехранбените бои најчесто се синтетички соединенија или екстракти од природните сировини кои се означуваат со броеви од E100 до E199. Тие може да предизвикаат нарушување на дигестијата, 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 105, 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

²⁰³ 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.

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 105. Хемиска структура на тартразин

Здравствен ризик

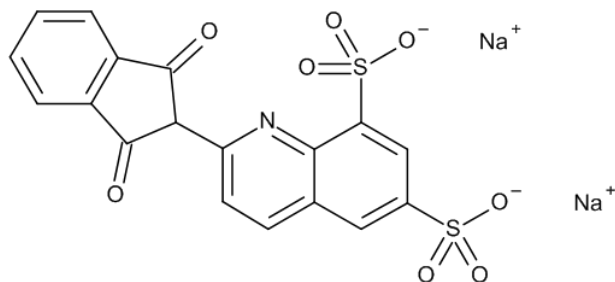
Продолжената изложеност на тартразинот преку конзумирање на безалкохолните пијалаци предизвикува појава на висока чувствителност кај возрасните и децата алергични на салицилати (аспирин) и бензоева киселина (E210). Најчесто, симптомите се манифестираат со проблеми во дишењето, појава на црвен осип по кожата, алергиски ринитис²⁰⁴ 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 хиперактивност²⁰⁵ 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 напис „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.

17.1.2 Хинолин жолта

Адитивот E104 или *Quinoline yellow* е синтетичка жолта боја, натриумова сол на дисулфонската киселина, слика 106. 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.

²⁰⁴ Надразнување и/или силно воспаление на мукозната мембрана во внатрешноста на носот проследено со кивање, назална секреција и опструкција, јадеж на носот и др.

²⁰⁵ 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.



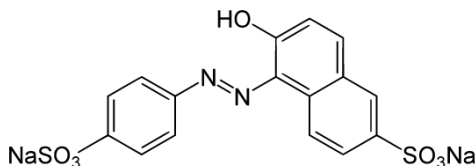
Слика 106. Хемиска структура на хинолин жолта

Здравствен ризик

Адитивот Е104 предизвикува дерматитис и алергиски реакции во организмот и хиперактивност кај децата. Чистиот хинолин се карактеризира со канцерогено дејство докажано кај експерименталните животни. Адитивот Е104 е забранет за употреба во САД, Јапонија, Норвешка, Австрија и др.

17.1.3 Портокалова жолта

Адитивот Е 110, *Sunset yellow FCF* или *Gelborange S*, слика 107 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.



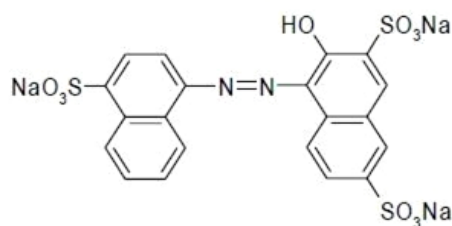
Слика 107. Хемиска структура на портокалова жолта азо боја

Здравствен ризик

Адитивот Е 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 Е123 или *Amaranth*, слика 108, е синтетичка црвена азо боја. Се употребува за боење 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.



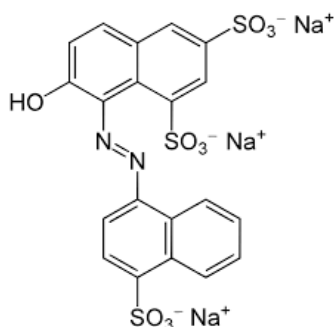
Слика 108. Хемиска структура на амарант

Здравствен ризик

Адитивот E123 предизвикува формирање на бубрежни камења 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 *Cochenille Red A*, слика 109, 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 109. Хемиска структура на кошенил црвено

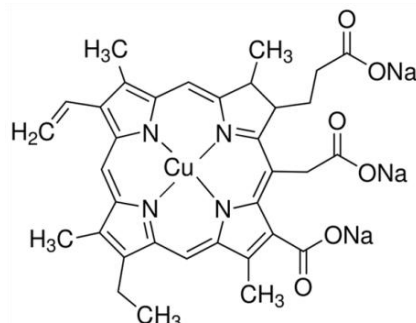
Здравствен ризик

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 хлорофилин

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 хлорофилин, растворлив во масло. E141(i) и E141(ii), слика 110, се употребуваат во фармацевтската,

козметичката и во прехранбената индустрија за боење 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 цвакање и др.



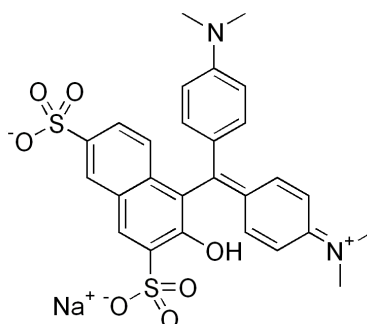
Слика 110. Хемиска структура на натриумова сол на бакарен комплекс на хлорофиллин

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 болест²⁰⁶, 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 111, 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.



Слика 111. Хемиска структура на зелена С

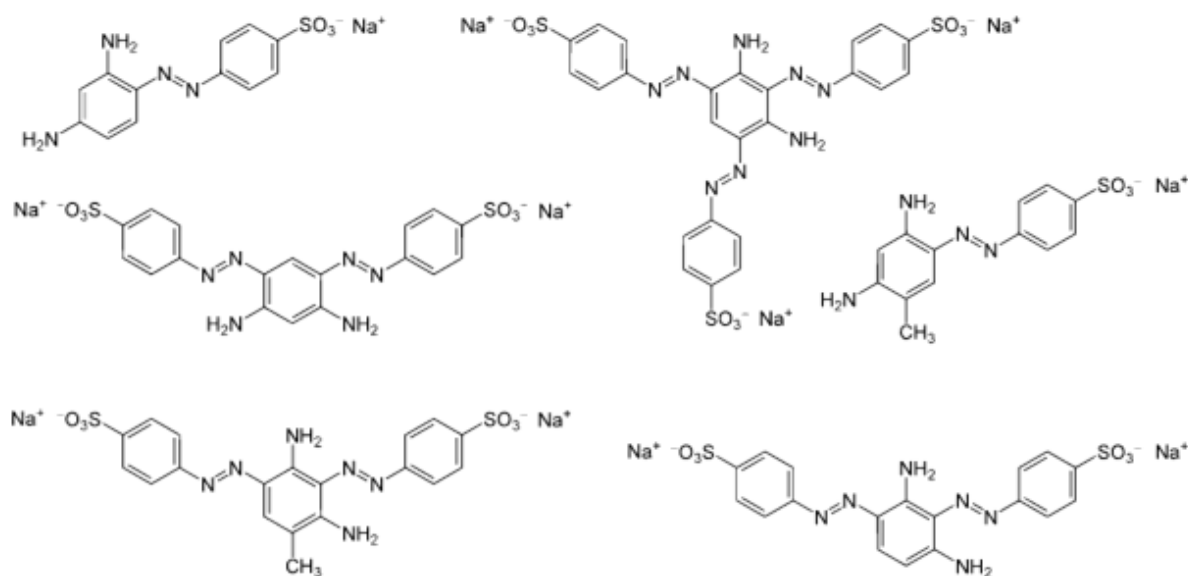
²⁰⁶ Ретка наследна болест која се јавува поради нарушување на метаболизмот на бакарот и неговата акумулација во црниот дроб, мозокот и другите витални органи. Оваа болест е именувана во чест на американскиот невролог Самуел Вилсон (Samuel Alexander Kinnier Wilson, 1878-1937) во 1912 година.

Здравствен ризик

Во организмот, адитивот E142 предизвикува алергиски реакции. Забранет е за употреба во Јапонија, Северна Америка, Норвешка и Шведска.

17.1.8 Кафеава боја

Адитивот E154 или *Brown FK*, слика 112, 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 E154 им дава карактеристична боја на прехранбените производи која не исчезнува со нивната обработка. Прифатливиот дневен внес за адитивот E154 е 0,15 mg/kg телесна маса.



Слика 112. Хемиски структури на синтетички азо бои во состав на *Brown FK*

Здравствен ризик

Адитивот E154 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.

17.2 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. Начесто 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 (K₂S₂O₅), 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 (C_6H_5COOH) и нејзините соли (натриум, калиум и калциум бензоат), многу често се применуваат како конзерванси поради нивните антибактериски и антифунгални својства. Се употребува во обработка на сувомеснатите производи, за конзервирање на производите од риба, зачинските смеси, алкохолните и безалкохолните пијалаци, маргарин, макала, мајонези, џемови, бонбони, гуми за цвакање, 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 висока од 5 ppb, што е дозволена концентрација во водата за пиење во САД²⁰⁷. Не постојат достапни литературни податоци за потенцијалниот ризик по животот и здравјето на луѓето од изложеност на бензенот преку безалкохолните конзервирани сокови.

²⁰⁷ Дозволената концентрација на бензен во водата за пиење според препораките на СЗО е 10 ppb ($\mu g/L$), односно 1,0 ppb според ЕУ регулативата.

17.2.2 Сулфур диоксид

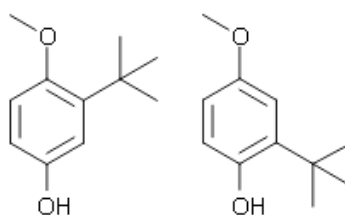
Адитивот E220, сулфур диоксид (SO₂), се употребува за конзервирање на безалкохолни пијалаци, бели вина, суво овошје и зеленчук, зачински смеси, бисквити и други производи. Дејството е посилено изразено во кисела средина. Поради неговите оксидирачки својства, сулфур диоксидот може да ја намали концентрацијата на витаминот С во некои производи. Прифатливиот дневен внес за сулфур диоксид е 0,7 mg/kg телесна маса.

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 В₁ (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 поголеми од 10 mg/kg или 10 mg/L. Не се препорачува често консумирање на производите со поголеми концентрации на сулфур диоксид.

17.2.3 Бутил хидроксианизол

Адитивот E320 (Butylhydroxyanisole, ВНА), е синтетички антиоксиданс, смеса на две изомерни супстанции, слика 113, 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.



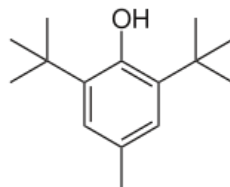
Слика 113. Хемиска структура на бутил хидроксианизол (смеса на две изомерни супстанции)

Здравствен ризик

Адитивот ВНА предизвикува зголемување на концентрацијата на холестеролот и масните киселини во крвта и алергиски реакции во организмот. Во присуство на повисоки концентрации на витамин С (E300) 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.

17.2.4 Бутилхидрокситолуен

Адитивот E321 (Butylhydroxytoluene, BHT), слика 114, е синтетички антиоксиданс 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 BHT е 0,05 mg/kg телесна маса.



Слика 114. 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.

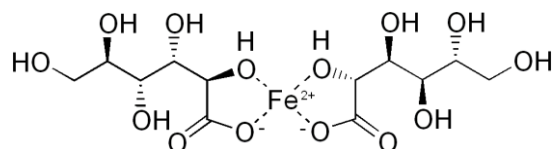
17.4.1 Железо (II) глуконат

Адитивот E579 т.н. црна супстанција, слика 115, е железна сол на глукуронската киселина. Се применува како стабилизатор на бојата во обработката на маслинките со цел добивање униформна црна боја. Дозволената концентрација на адитивот E579 во маслинките е 150 mg/kg.

Здравствен ризик

Секојдневноното консумирање на црните маслинки може да придонесе во одржување на нормалното ниво на феритин²⁰⁸ во крвта. Прифатливиот дневен внес за железо (II) глуконатот е 0,8 mg/kg телесна маса. Во дозволени концентрации е безбеден, но може да предизвика гастроинтестинални нарушувања. Се употребува како додаток на храната за терапија на анемија при дефицит на железо во организмот. Неговата употреба во САД е ограничена само за боење на маслинките.

²⁰⁸ 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.



Слика 115. Хемиска структура на железо (II) глуконат

17.5 Емулгатори

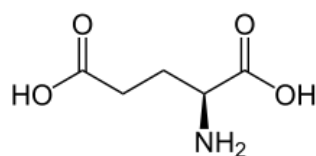
Емулгаторите се адитиви кои овозможуваат добивање стабилни смеси од супстанциите кои по својата хемиска природа не може да се мешаат, како што се водата и маслото, и на нивните смеси со другите супстанции. Од групата на адитиви емулгатори, најчесто се користат лецитините (E322), моно- и диглицеридите на масните киселини (E471), како и емулгаторските соли, како што се фосфатите (E339-E341, E343, E450-E452) и солите на лимонската киселина (E331-E333).

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, слика 116, е аминокиселина од растително или животинско потекло. Се употребува за засилување на вкусот и како замена за сол во мелничката и пекарската индустрија, во производството на тестенините, солените бисквити и другите видови производи.



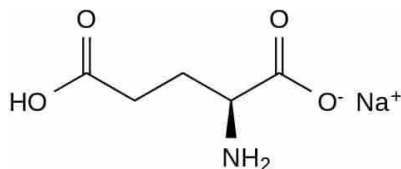
Слика 116. Хемиска структура на глутаминска киселина

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 Алцхајмерова и Паркинсонова болест. Нема дефинирана вредност за прифатливиот дневен внес во организмот. Во тек е нова проценка на ризикот при изложеност на овој адитив во ЕУ.

17.6.2 Глутамат

Адитивот E621 е натриумова сол на глутаминската киселина (мононатриумглутамат, MSG) или глутамат, слика 117. Тој е еден од најчестите природни адитиви кои се употребуваат во производството на мелничко-пекарски производи, тестенини, солени бисквити, топено сирење, масти, маргарин, макала, супи, зачински смеси, сенф, гуми за цваќање и др.



Слика 117. Хемиска структура на мононатриум глутаминат

Исто така е застапен во морските риби и 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, срцебиење, 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 производите 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 алкохоли²⁰⁹ 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% помалку калории. Во

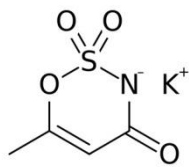
²⁰⁹ Се нарекуваат шеќерни алкохоли поради присуството на примарната или секундарната хидроксилна група во молекулата, со општа формула $\text{H}(\text{CHO})_{n+1}\text{H}$.

декларацијата од производите кои содржат полиоли повеќе од 10% мора да стои добро видлив напис „зголемен внес може да предизвика лаксативно²¹⁰ 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 шеќерна болест (*Diabetes melitus* тип 2)²¹¹, метаболички нарушувања, други несакани ефекти, како што се рак, мигрена, нарушување на функцијата на бубрезите, црниот дроб, имунолошкиот систем, како и нарушување на активноста на цревната микрофлора²¹².

17.7.1 Ацесулфам К

Ацесулфам К, адитив E950, слика 118, е вештачки засладувач кој се карактеризира со 200-пати посладок вкус од шеќерот (сахароза) и нема енергетска вредност. Стабилен е на висока температура и поради тоа се применува во производството на пекарски производи, бисквити, колачи, безалкохолни газирани пијалаци, гуми за цваќање без шеќер, како и во производството на лекови.



Слика 118. Хемиска структура на ацесулфам К

Здравствен ризик

Во организмот, не се препорачува внес на адитивот E950 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 E951, 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,

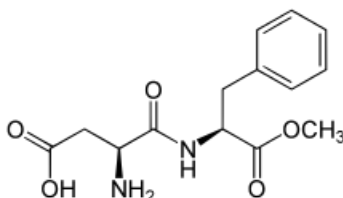
²¹⁰ Лаксативи (пургативи) се лекови, супстанции или прехранбени производи кои го поттикнуваат празнењето на дебелото црево.

²¹¹ Шеќерна болест тип 2 или адултен дијабетес е нарушување на метаболизмот во организмот што се карактеризира со зголемено ниво на глукозата во крвта поради релативниот дефицит на инсулинот. Кај шеќерната болест тип 1 постои апсолутен дефицит на инсулин во организмот.

²¹² 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.

кондиторски производи, бонбони, колачи, гуми за цваќање без шеќер, препарати за слабеење, ОТС лекови²¹³ и други производи.

Аспартамот, слика 119, се карактеризира со 200 пати посладок вкус од конзумниот шеќер – сахарозата и со мала калорична вредност. Составен е од 2 аминокиселини, и тоа: аспаргинска (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).



Слика 119. Хемиска структура на аспартам

Здравствен ризик

Аспаргинска 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.

Во организмот, адитивот E951 се разградува до јонската форма на аспаргинската 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 напис „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

²¹³ 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.

киселина–глутамат, може да предизвика интензивна експитација и тешки оштетувања на нервните клетки. На температура повисока од 30 °C, аспартамот се разградува на токсични биопродукти, како што се аспартилфенилаланин, 2,5-дикетопиперазин (ДКР) и метанол. Со понатамошна биотрансформација во црниот дроб, метанолот се метаболизира во токсични метаболити, формалдехид и мравска 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. **Мравска 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 токсичност на мравската 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 продукт 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 биопродукти е доволно тие да предизвикаат токсичен ефект во организмот или нивниот ефект може да се зголеми како резултат на синергистичкојто дејство во комбинација со многу други хемикалии?*

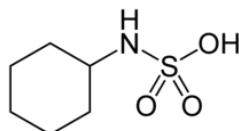
На ова прашање се обиделе да одговорат научниците од Универзитетот во Ливерпул, ВБ, со наодите од двегодишните истражувањата објавени во научното списание *Toxicological Sciences*²¹⁴ кои укажуваат дека во комбинација со другите адитиви, како што се моносодиумглутамат (Е621) и синтетичките бои, брилјантин сино (Е133) и хиолин жолта (Е104), аспартамот има многу посилено изразено токсично дејство врз нервните клетки на експерименталните животни, глупци. Исто така, резултатите од испитувањата спроведени од Рамадини фондацијата за онкологија и природни науки²¹⁵ во Болоња 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. 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.

²¹⁴ 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.

²¹⁵ 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, Italija. <https://doi.org/10.1289/ehp.8711>, достапно на 12.10. 2018.

17.7.3 Цикламинска киселина

Адитивот Е952 – цикламинската киселина, со нејзините соли цикламат, најчесто натриум, калиум и цалциум цикламат, е вештачки засладувач со 30-50 пати посладок вкус од сахарозата, без енергетска вредност. Структурата на цикламинската киселина е претставена на сликата 120. Се синтетизира со хемиска реакција на сулфонирање на циклохексаминот.



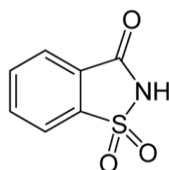
Слика 120. Хемиска структура на цикламинска киселина

Здравствен ризик

Кај експерименталните животни, адитивот Е952 предизвикува застој во растот, оштетување на гастроинтестиналниот тракт, 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, цикламат предизвикуваат мигренозни болки. Со биотрансформација на цикламатите во организмот се добива метаболитот циклохексиламин (C₆H₁₃N), кој се карактеризира со потенцијално генотоксично дејство. Цикламатите 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 Е954 – сахарин и неговите соли, најчесто натриум, калиум и калциум сахарин, е првиот синтетизиран вештачки засладувачи кој се карактеризира со 300-500 пати посладок вкус од сахарозата, без калорична вредност. Структурата на сахаринот е претставена на сликата 121. Во почетокот се синтетизирал од толуенот, додека денес се добива со хемиска 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 цикламатите и аспартамот.



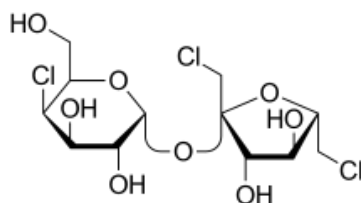
Слика 121. Хемиска структура на сахарин

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 напис „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, слика 122, е вештачки засладувач, хлориран јагледород кој се добива со хлорирање на сахарозата. Тој е 500-600 пати посладок од сахарозата, без калорична вредност.



Слика 122. 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 истражувања²¹⁶, може да предизвика:

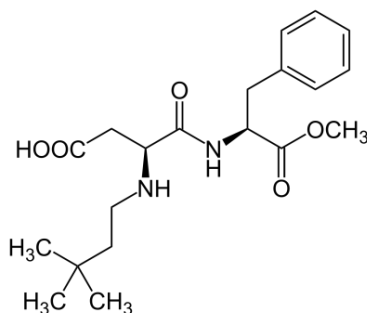
- нарушување на нормалната цревна флора;
- зголемен ризик од појава на здебелување и дијабетес;
- намалување на бројот на еритроцити и појава на анемија при дози од 1500 mg/kg;
- зголемена неплодност кај мажи со намалена продукција на сперма и мозочни лезии при високи дози;
- зголемување на бубрезите и калцификација;
- зголемен ризик од појава на спонтан абортус и смртност (23%) кај експерименталните животни (зајци);

²¹⁶ 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.

- биоаккумуляција 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.

17.7.6 Неотам

Адитивот E961 – неотам, е вештачки засладувач и засилувач на вкусот со 7000-13000 пати посладок вкус од сахарозата. Неотамот, слика 123, е хемиски стабилен, многу сличен на аспартамот, и извор на фенилаланинот. Се употребува во производство 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 храната и други видови производи. Прифатливиот дневен внес за неотам е <2 mg/kg телесна маса.



Слика 123. Хемиска структура на неотам

Здравствен ризик

Неотамот предизвикува нарушување на метаболичките процеси кај изложената популација на експерименталните животни (гљувци), и зголемување на концентрацијата на некои масни киселини, липидите и холестеролот.

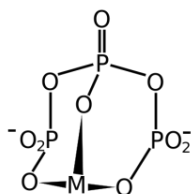
17.7.7 Тауматин

Адитивот E957 – тауматин, е вештачки засладувач и засилувач на вкусот со 2500 пати посладок вкус од сахарозата. Тој е смеса на протеини изолирани од плодот на тропското растение *Thaumatococcus Danielli Bennett*. Стабилен е на повисока температура и промена на рН 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 храната, гуми за цваќање 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. Ако се употребуваат заедно во смеса со антиоксидансите го зголемуваат нивното дејство во производите кои содржат масти и масла. Адитивот Е451 – натриум трифосфат, слика 124, 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.



Слика 124. Хемиски комплекс на метален катјон со натриум трифосфат

Здравствен ризик

Полифосфатите секвестранти се карактеризираат со слаба токсичност, LD₅₀, перорално за глушец е >1000 mg/kg. Не покажуваат мутагено, канцерогено или токсично репродуктивно дејство. Солите на полифосфатните анијони 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 или 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, физиолошките 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 конзумирањето на храната која содржи дозволени концентрации не претставува ризик по животот и здравјето на луѓето. 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“²¹⁷, 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 сите овие супстанции. Само неколку од нив, како што се витамините B₂, B₃, B₅ и K се синтетизираат во организмот со учество на цревната микрофлора, додека витаминот D₃ 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 A. 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 витамини²¹⁸ кои се класифицирани во две групи и тоа: *липофилни*, витамин A, D, E и K, и *хидрофилни*, витамин B₁ (тиамин), B₂ (рибофлавин), B₃ (ниацин), B₅ (пантотенска киселина), B₆ (пиридоксин), B₇ (биотин, витамин H), B₉ (фолна киселина), B₁₂ (кобаламин) и витамин C. Липофилните витамини најчесто се комплекси т.н. витамини со слични структури. Класификацијата на витамините се врши според биолошката и хемиска активност, а не според нивната структура. Секој назив за витаминот се однесува на бројот на витамините или збирот на различните хемиски супстанции кои манифестираат слична биолошка активност поврзана со одреден витамин. Имено, називот витамин A обединува неколку различни витамини кои се означуваат како витамин A. Четири од нив се каротени кои потекнуваат од зеленчукот, како што се морков, диња и кајсија. Останатите витамини се ретинолот и неговите деривати кои потекнуваат од прехранбените производи од животинско потекло. Тие се неколку пати поефикасни супстанции во организмот отколку каротените. Поради тоа, сознанието за потеклото на витамините во составот на витамините е значајна информација за потрошувачите кои користат витамини како додатоци на исхраната, бидејќи сите витамини не влијаат 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 трансформација²¹⁹.

Витамините имаат различни биохемиски функции. Витаминот A или некои од неговите витамини го регулираат растот и диференцијацијата на клетките и ткивата, додека витаминот D го регулира метаболизмот на

²¹⁷ Називот витамин го вовел полскиот биохемичар Касимир Функ (Casimir Funk, 1884-1967) во 1911 година. Тој успеал да ја изолира супстанцијата (тиамин или витамин B₁) 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.

²¹⁸ Буквите A, B, C и други им се доделуваат на витамините според редоследот на нивното откривање. Единствениот исклучок е витаминот K, откритие на данскиот истражувач Хенрик Дам (Henrik Dam, 1895-1976), на кој му е доделен називот од почетната буква на зборот „Коагулација“.

²¹⁹ Ретинал (витамин A алдехид) се добива со оксидација на ретинолот (витамин A₁) 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 A киселина.

минералните супстанции. Витаминот Е и витаминот С делуваат како антиоксиданси, а смесата на витамините од групата В делуваат како ензимски кофактор. Според научните проценки, резервите на витамините неопходни за одржување на нормалните физиолошки функции во организмот се доволни за период од една до неколку недели. Поради тоа, потребно е континуирано снабдување на организмот со витамини, најчесто преку храната. Во случај на намален внес или слаба 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 витамини се ретки, но оваа појава т.н. витаминија постојано присутна последните години, особено во развиените земји, станува алармантна поради сè поголемата популарност и неконтролираната употреба на различни витамински препарати. Витамините А и D многу лесно може да предизвикаат хипервитаминози во организмот.

18.1 Липосолубилни витамини

18.1.1 Витамин А

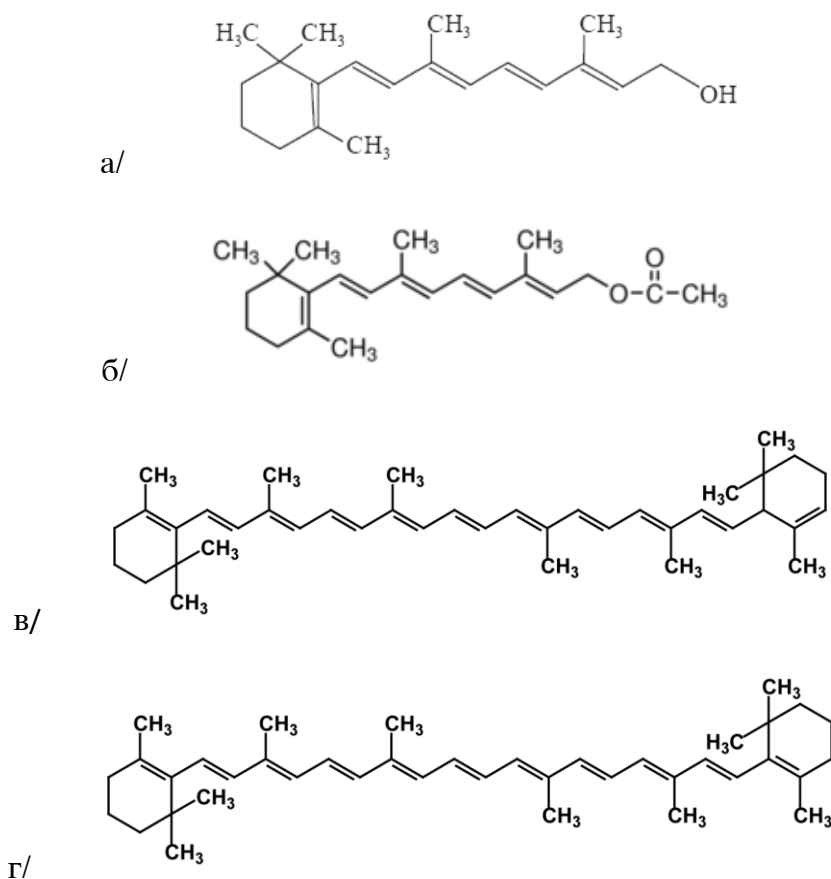
Витаминот А е голема група на незаситени органски соединенија во која се вклучени ретинол (витамин А₁, витамин А алкохол), 3,4-дехидроретинол (витамин А₂), ретинолна киселина (витамин А киселина), ретинал (витамин А алдехид), витамин А естер (ретинил естер), нео витамин А (стереоизомер на витамин А₁ со 70-80% од биолошката активност на витамин А₁) и соединенијата со провитаминска активност (провитамин А каротеноидите), како што се α -, β -, γ -каротен, кои се неопходни за растот и развојот на организмот, и нормалното функционирање на имунолошкиот систем, слика 125.

Каротеноидите се органски пигменти, полинезаситени соединенија кои се делат на две големи структурни групи, и тоа: каротени и ксантофили. Молекулата на β -каротенот во својата структура има два β -јононски прстена кои се важни за провитаминската активност. Во организмот, β -каротенот во присуство на ензимот β -каротен диоксигеназа, кислородот и жолчните соли, хидролизира на две молекули ретинал или витамин А алдехид. Исто така, α -каротенот и γ -каротенот се прекурсори на витаминот А. Ксантофилите немаат провитаминска вредност.

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 -, γ -каротен со провитаминска активност се внесува во организмот со конзумирање 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 (А₁ и А₂), но само во случај на недостаток во организмот. Поради тоа, предозирањето со каротените од свежиот зеленчук, сок или други растителни производи во основа

не предизвикуваат 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 400-600 $\mu\text{g}/\text{ден}$, за возрасни лица (мажи/жени) од 600-800 $\mu\text{g}/\text{ден}$ и 1000-1200 $\mu\text{g}/\text{ден}$ ²²⁰ за жени во тек на бременост и лактација.



Слика 125. Хемиска структура на витамин А:
а/ ретинол; б/ ретинил ацетат; в/ α -каротен; г/ β -каротен

Долготрајната изложеност на високи дози на витаминот А, кај поединци, може да се манифестира со умор, губење на апетитот, дерматитис или мускулни болки. Симптомите исчезнуваат откако ќе престане изложеноста на организмот со витамин А. Недостатокот на витамин А во организмот, најчесто предизвикува оштетување на видот т.н. ноќно слепило²²¹ и бледа и сува кожа. Некои супстанции, како што се цитралите од портокалите и лимоните, ензимот липоксидаза од свежата соја и витаминот Е, може да го инхибираат ефектот на витаминот А.

²²⁰ Единица на активност се изразува во ретинал 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.

²²¹ 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.

Витамерите на витаминот А имаат сличен механизам на дејство како и стероидните хормони. Континуираната изложеност на дневни дози поголеми од 20 mg витамин А предизвикува сериозно труење кое се манифестира со главоболки, повраќање, констипација (запек), пигментација на кожата, опаѓање на косата и др. Прекумерната изложеност на витаминот А и никотинската киселина може да предизвика тератоген ефект во организмот. Ризикот од појавата на деформации на лицето, срцето, тимусот (градна жлезда) и нервниот систем на детето е многу висок ако бремените жени се изложени на повеќе од 10 mg витамин А, дневно.

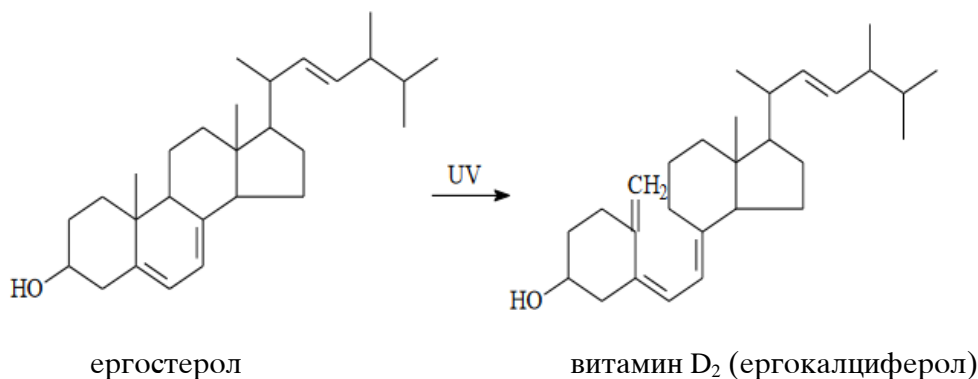
Исто така, витаминот А ја инхибира патолошката делба на клетките и на тој начин ја спречува појавата на рак на кожата, белите дробови, мочниот меур, хранопроводникот и желудникот кај експерименталните животни. Сличен ефект имаат и каротеноидите. Најзастапениот каротен во растителниот свет е β -каротенот, 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 дози 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 смета 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, хексаметилфосфорамиодот 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 кислородни видови 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 може да бидат несаканите ефекти при истовремено (синергистичко) дејство на неколку (не)познати супстанции врз организмот.

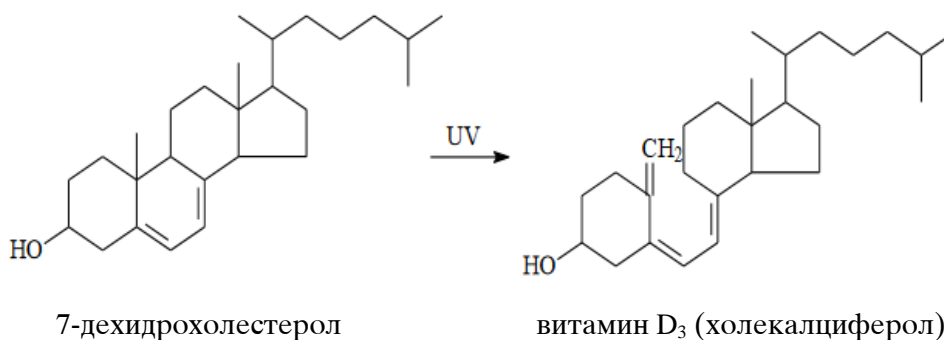
18.1.2 Витамин D

Витаминот D е група на неколку липосолубилни супстанции кои се карактеризираат со секостероидна структура и антирахитичен ефект во организмот. Најзначајни супстанции од оваа група се витаминот D₂ или ергокалциферол кој го има во растителната храна и витаминот D₃ или холекалциферол застапен во храната од животинско потекло. Витаминот D заедно со некои други витамини, минерали и хормони се одговорни за апсорпцијата на калциумот од дигестивниот тракт и неговата акумулација во органскиот дел од коските. Во храната, со исклучок на рибите и рибиното масло, концентрацијата на витаминот D₃ е незначителна. Во растенијата и габите

витамином D₂ се создава од ергостеролот²²², под влијание на UV светлината, слика 126, додека витаминот D₃ се создава во клетките на кожата од 7-дехидрохолестеролот (провитамин D₃, аналог на холестерол), исто така под влијание на UV светлината, слика 127. 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.



Слика 126. Трансформација на ергостерол во витамин D₂ (ергокалциферол) под влијание на UV светлина



Слика 127. Трансформација на 7-дехидрохолестерол во витамин D₃ (холекалциферол) под влијание на UV светлина

Здравствен ризик

Главната улога на витаминот D е одржување на нормалното ниво на калциум и фосфор во крвта. Акутното труење со витаминот D со единечни дози од 15 mg кај доенчињата и 50 mg кај возрасните се манифестира со гадење, повраќање, губење на апетитот, болки во зглобовите, наизменична констипација и дијареја. Со дози кои се повисоки од 25 mg кај доенчињата и 100 mg кај возрасните може да предизвика оштетување на бубрезите и нервното ткиво во организмот.

Токсичната доза за витаминот D е малку повисока од препорачаната дневна доза. Долготрајната изложеност на дневни дози од 1 до 2 mg може да предизвика труење поради биоакмулирањето на кристалите од калциум

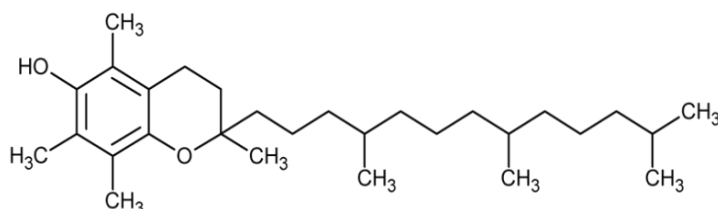
²²² Супстанција присутна во растителното масло.

карбонат и/или калциум фосфат 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, хипертензија, акутен панкреатитис 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.

18.1.3 Витамин E

Витаминот E е заеднички назив за осум природни липосолубилни витамини или токоли, како што се α -, β -, γ - и δ -токоферол и α -, β -, γ - и δ -токотриеноли. 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.

Главната активна супстанција е α -токоферол чија структура е претставена на сликата 128. За разлика од другите витамини, синтетичката форма на α -токоферолот, подготвена од изофитол не е идентична со неговата природна форма, но содржи седум дополнителни епимери на токоферолот. Ова е причината зошто синтетичкиот витамин е помалку активен во однос на природниот витамин E. Не постојат достапни податоци за можните несакани ефекти на синтетичките епимери.



Слика 128. Хемиска структура на α -токоферол

Здравствен ризик

Токолите се застапени најчесто во маслото од пченка, пченица и соја, во маргарин, ореви, семиња и зеленчук. Витаминот E е силен антиоксиданс кој ја спречува оксидацијата на мастите, се однесува како ензимски кофактор, го заштитува интегритетот на клеточната мембрана, го спречува згрутчувањето на крвта без да предизвика несакани ефекти кои се карактеристични за аспирирот. Влијае позитивно врз функцијата на тироидната жлезда кај здравите лица. Витаминот E во доза 400 IU го намалува ризикот за појава на срцеви заболувања.

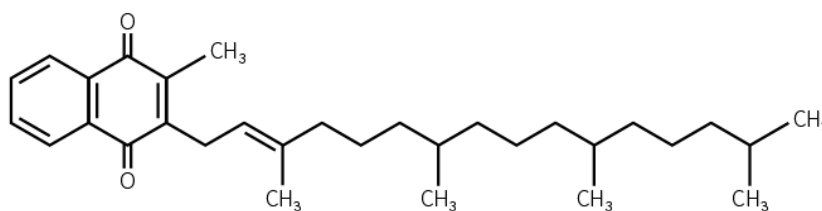
Витаминот E е слабо токсичен. Препорачаната дневна доза за токолите е 3-13 mg. Изложеност на повисоки дози од 400 mg ќе предизвика појава на токсични ефекти, како што се воспалителни процеси на мукозната мембрана на устата и усните со или без орални улцерации, креатиноурија, главоболка, алергиска реакција, заматен вид, дијареја и др. Витаминот E е агонист на витаминот A. Испитувањата со експерименталните животни покажале дека

витаминот Е во дози кои се неколкупати повисоки од препорачаните може да ја поремети апсорпцијата на витамините А, D и К. Витаминот Е се употребува како додаток на исхраната, за спречување на мозочен излив и срцев удар, како супстанција кое може да го забави процесот на стареење и како заштита на 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 нафтокинон, кои меѓусебно се разликуваат според структурата на нивните странични синџири. Витаминот К₁ (фитоменадион, филокинон), чија хемиска структура е претставена на сликата 129, е неопходен за синтезата и активацијата на голем број протеински фактори кои влијаат на коагулацијата на крвта, како што се протромбин (фактор II) и проконвертин.

Витаминот К₁ е застапен во свежиот зеленчук (спанаќ, зелка, карфиол, аспарагус), а витаминот К₂ (менакинон) во производите од животинско потекло, како што се телешкото месо, свинскиот сџигер, млекото и јајцата. Во организмот, синтетичкиот водорастворлив витамин К₃ се преведува во витамин К₂. За возрасните, препорачаните дневни потреби за витаминот К се 70-140 µg. Во однос на останатите витамини А, D и Е, витаминот К брзо се метаболизира во црниот дроб.

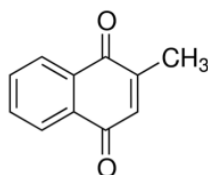


Слика 129. Хемиска структура на витамин К₁ (фитоменадион)

Здравствен ризик

Во високи дози кои повеќе пати ја надминуваат препорачаната дневна доза, витаминот К₁ е релативно нетоксичен. Меѓутоа, продолжената изложеност кај малите деца со високи дози на фитоменадион може да предизвика нарушување на нервниот систем и хемолитичка анемија, поради оштетување на еритроцитите.

Витаминот К₃ (менадион), слика 130 е прекурсор на витаминот К₁. Во зависност од дозата, витаминот К₃ се карактеризира со ограничена токсичност во организмот поради неговата реакција со присутните сулфхидрилни групи.



Слика 130. Хемиска структура на витамин К₃ (менадион)

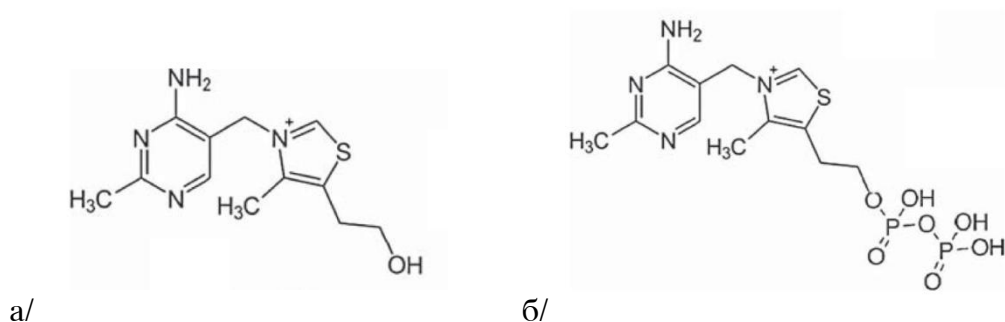
Може да предизвика хемолитичка анемија поради недостаток на ензимот G6PD, хипербилирубинемија кај доенчињата и други несакани ефекти. Додатоците на исхраната со менадион се забранети во комерцијалната продажба, поради неговата потенцијална токсичност за луѓето.

Токсичноста на витамините кои се растворливи во масните не може да се објасни во целост, поради нивните интеракции во организмот. Високите концентрации на еден од овие липосолубилни 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, додека витаминот К е значаен 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 додатоците на храната, освен за медицински оправдани цели со специфична витаминска терапија.

18.2 Хидросолубилни витамини

18.2.1 Витамин В₁

Витаминот В₁ (тиамин, анеурин), слика 131а, е првиот откриен витамин од групата на В витамини. Во форма на тиаминпирофосфат, слика 131б, 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. Житарките, гравот, грашокот, кикириките, рибите и месото се добри извори на витаминот В₁.



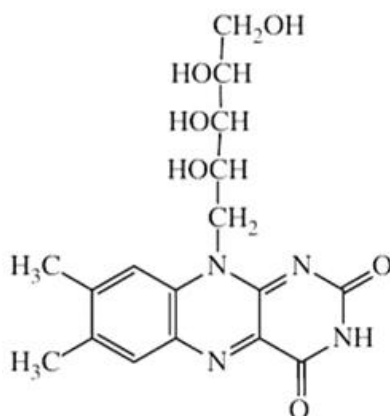
Слика 131. Хемиска структура на а/ витамин В₁ (тиамин);
б/ активен коензим на тиаминпирофосфат

Витаминот В₁ се разградува во присуство на сулфитите (SO₃²⁻), кои како конзерванси се додаваат во храната. Реакцијата на разградување се забрзува во киселата средина. Препорачаниот дневен внес за В₁ е 1-2 mg. Со исклучок на ретката појава на суперчувствителна реакција кај некои лица при перорален внес на 5-10 mg витамин В₁, не се познати други несакани ефекти или токсични реакции. Хроничното гладување и/или алкохолизмот се најчестите причини за недостаток на витаминот В₁ во организмот. Поради тоа може да се појави болест бери-бери која се манифестира со несакани ефекти врз кардиоваскуларниот и

нервниот систем, како што се тахикардија, респираторно нарушување, полиневритис, мускулна слабост на организмот, болки и конвулзии.

18.2.2 Витамин В₂

Витаминот В₂ (рибофлавин), слика 132, го продуцира цревната микрофлора и лесно се ресорбира во организмот. Тој е неопходен за искористувањето на кислородот, како и за активацијата на витаминот В₆ (пиридоксин). Витаминот В₂, како рибофлавин коензим, учествува во метаболизмот на фолната киселина, пиридоксинот, витаминот К, ниацинот и во функционирањето на надбубрежните жлезди. Исто така, учествува и во формирањето на еритроцитите и продукцијата на антителата. Има силно изразени антиоксидативни својства.



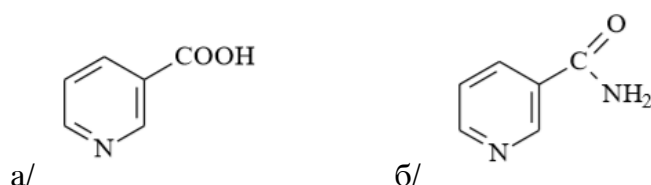
Слика 132. Хемиска структура на витамин В₂ (рибофлавин)

Здравствен ризик

Недостатокот на витаминот В₂ може да предизвика вртоглавица, нарушување на сонот, дерматитис, опаѓање на косата, застој во растот, болести на очите, воспаление на устата и јазикот, оштетување на кожата и др. Препорачаниот дневен внес за овој витамин е 1,6-2,6 mg. Витаминот В₂ е релативно нетоксичен поради слабата растворливост во организмот.

18.2.3 Витамин В₃

Витаминот В₃ познат како ниацин или витамин РР, постои во две форми и тоа: никотинска киселина (слика 133а) и никотинамид или амид на никотинска киселина (слика 133б). И двете форми ги задоволуваат потребите на организмот. Ниацинот делува како коензим на никотинамид аденин динуклеотидот (NAD⁺) и никотинамид аденин динуклеотид-фосфатот (NADP⁺).



Слика 133. Хемиска структура на витамин В₃ (ниацин):
а/ никотинска киселина; б/ никотинамид

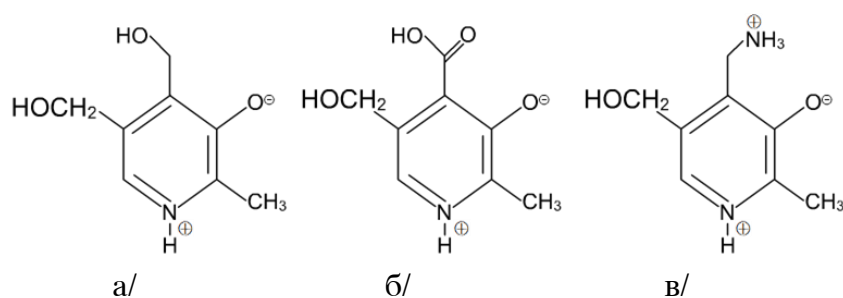
Витаминот В₃ се наоѓа во производите од растително и животинско потекло. Препорачаниот дневен внес за ниацинот е 13-19 mg, додека токсичната доза е 50-100 пати поголема од препорачаната дневна доза.

Здравствен ризик

Труењето со витаминот В₃ се манифестира со црвенило на лицето, дијареја, оштетување на црниот дроб и други појави. Најмалата дневна доза на ниацинот која може да предизвика хепатитис изнесува 1 g. Во практиката е евидентиран случај на хепатотоксично дејство со перорален внес на 300 mg ниацин²²³. Високи дози на никотинска киселина од 1,5 до 4,0 g 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 134 а/б/в. Нивните фосфорилирани форми, како што се пиридоксал фосфатот и пиридоксамин фосфатот учествуваат како коензими во биохемиските процеси. Во организмот, витаминот В₆ е неопходен за нормалното функционирање на метаболизмот на протеините (аминокиселини), јаглехидратите и мастите, како и за формирањето на невротрансмитерите, хормоните или ензимите. Витаминот В₆ се среќава во производите од растително и животинско потекло. Во додатоците на храната е застапен во форма на пиридоксин. Во зависност од полот, возраста и физиолошката состојба на организмот (физичката активност, бременост или лактација), препорачаниот дневен внес за витаминот В₆ е 0,1-2,0 mg. Токсичната доза е 1000 пати поголема од препорачаниот дневен внес.



Слика 134. Хемиска структура на активни форми на витамин В₆:
а/ пиридоксин; б/ пиридоксал; в/ пиридоксамин

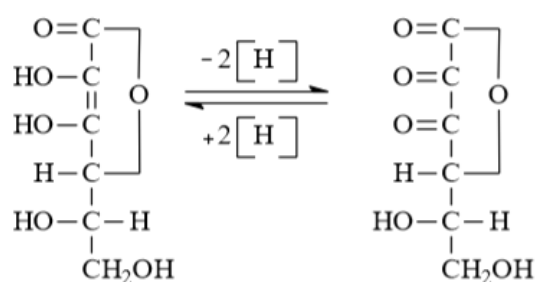
²²³ Енергетските пијалаци содржат смеса на неколку В витамини (В₃, В₆, В₉ и В₁₂), смеса на енергетски супстанции (глукуронолактон, јаболкова киселина, кофеин, цитиколин, фенилаланин, таурин, тирозин) и хидролитички ензими. Секојдневната изложеност на организмот со ниацин (В₃) преку енергетскиот пијалак го зголемува ризикот за појавата на хепатотоксичното дејство, кое е посилно изразено во услови на продолжена изложеноста на организмот со алкохол. Во достапната стручно-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.

Здравствен ризик

Продолжената изложеност на дози од 2 до 5 g 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 токсичното дејство на пиридоксинот не е познат во целост.

18.2.5 Витамин С

Витаминот С или аскорбинска киселина, слика 135 е хидросолубилна супстанција 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. Во регенерацијата на редуцираната форма на токолите, витаминот С делува синергистички во присуство на витаминот Е. Препорачаниот дневен внес на витамин С, перорално, за возрасен човек е 60 mg.



L-аскорбинска киселина

L-дехидро-аскорбинска киселина

Слика 135. Хемиска структура на витамин С (аскорбинска киселина)

Здравствен ризик

Витаминот С во дози од 500 mg/ден не претставува ризик по здравјето на луѓето. Меѓутоа во дози од 2 до 3 g 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 тело²²⁴ 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

²²⁴ Мала привремена ендокрина структура која лачи прогестерон и естрогени хормони, есенцијална за воспоставување и одржување на бременоста на жената.

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 таласемија²²⁵ и хемохроматоза²²⁶, со внесување на високи дози на витамин С во организмот во суштина се трујат со железо. 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 „*доза̄ӣа̄ г̄ӣ ѝ̄равӣ суй̄с̄ѝ̄анцӣѝ̄ѝ̄е̄ да̄ се̄ о̄ѝ̄ров̄*“ е универзално за сите супстанции.

²²⁵ Наследна генетска болест која се манифестира со намалено ниво на хемоглобин и еритроцити во крвта.

²²⁶ Оптеретување на организмот со железо или негово акумулирање од оштетените ткива поради наследни причини или метаболички нарушувања.

19. ЛІТЕРАТУРА

- 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.
http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC58897/eur%2024389_bpa%20%20baby%20bottles_chall%20%20persp%20%282%29.pdf
- 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.
- 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).
- 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).
- 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, 2000a. *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, 2000. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.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, 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, 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, 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>
- Baillie-Hamilton, P. *Stop the 21st Century Killing You: Toxic Chemicals have Invaded Our Lives*. Vermilion, London, UK, 2005.
- Bártíková, H., Podlipná, R. and Skálová, L. Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. *Chemosphere*, **144**:2290–2301 (2015).
- Barile, A.F. *Principles of Toxicology Testing*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2008.
- 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
- 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.
- 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).
- 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>
- Gibson, L.G. *Toxic Baby Bottles*. Environment California Research Center & Policy Center, Los Angeles, CA, USA, 2007. <http://cdn.publicinterestnetwork.org/assets/BYn6k1Fvb2fxN8gpzWYZA/Toxic-Baby-Bottles.Feb2007.pdf>
- 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. <http://www.equiterre.org/publication/revue-delitterature-sur-les-impacts-des-insecticides-pyrethrinoides-sur-la-sante-et-len>
- 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).
- 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>
- 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).
- 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.
- Кавраковски, З. *Токсични хемикалии*, Фармацевтски факултет, УКИМ, Скопје, РМ, 2011.

- 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.
- Macan, J., Varnai, V.M. and Turk, R. Health effects of pyretrins 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.
- 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>
- 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).
- OECD, 2002. Test No. 423. Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method [adopted 17 December 2001]. In: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. Paris:OECD Publishing, 2002. <http://dx.doi.org/10.1787/9789264071001-en>
- 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
- 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.
- Sekizawa, 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).
- Spizzirri, G.U. and 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, Candelero, 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.
- Šuleková, M., Smrčová, M., Hudák, A., Heželová, M. and Fedorová, 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
- 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.
- World Health Organization, 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, 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.

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.

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/

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