



ВОВЕД ВО ТОКСИКОЛОГИЈА НА ХРАНА

**ЗОРАН КАВРАКОВСКИ
ВЕСНА РАФАЈЛОВСКА**

Скопје, 2026

Издавач:

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

Уредник за издавачка дејност на УКИМ:

проф. д-р Биљана Ангелова, ректор

Уредник на публикацијата:

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

Рецензенти:

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

Техничка обработка:

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

Лектура на македонски јазик:

Александар Димитров

Илустратор:

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

CIP - Каталогизација во публикација
Национална и универзитетска библиотека "Св. Климент Охридски", Скопје
613.2.099(075.8)

КАВРАКОВСКИ, Зоран

Вовед во токсикологија на храна [Електронски извор] / Зоран Кавраковски,
Весна Рафајловска ; [илустратори Зоран Кавраковски, Весна Рафајловска]. -
Скопје : Универзитет "Св. Кирил и Методиј", 2026

Начин на пристапување (URL): <https://ukim.edu.mk/e-book/00165>. - Текст
во PDF формат, содржи IX, 342 стр., илустр. - Наслов преземен од
екранот. - Опис на изворот на ден 30.12.2025. - Фусноти кон текстот. -
Библиографија: стр. 306-342

ISBN 978-9989-43-537-9

1. Рафајловска, Весна [автор]

а) Храна -- Токсикологија -- Високошколски учебници

COBISS.MK-ID 67852037

Предговор кон првото издание

Токсикологијата на храна, како научна дисциплина, добива сè поголемо значење во разбирањето и контролата на ризиците поврзани со консумирање на храната. Во услови на сè покомплексна глобална прехранбена индустрија, зголемена појава на нови контаминенти, биотоксини, генетски модифицирани организми и наноматеријали, како и сè посоефицирани методи на преработка и пакување на храна, се наметнува потребата од систематски и интердисциплинарен пристап во проучувањето на хемиските и биолошките ризици. Овие современи предизвици ја истакнуваат неопходноста од квалитетен и современ академски учебник, кој на идните професионалци ќе им овозможи темелни знаења и критичко разбирање на токсиколошките аспекти на храната.

Учебникот „**Вовед во токсикологија на храна**“ претставува ново, сеопфатно дело кое има за цел да обезбеди структуриран, достапен и научно заснован материјал, пред сè наменет за студентите на студиската програма од втор циклус студии на Технолошко-металуршкиот факултет – Скопје, со наслов „**Инженерство на храна – иновации, одржливост и технологии**“. Меѓутоа, неговата содржина е подеднакво релевантна и за студенти од сродни области, како што се прехранбена технологија, биохемија, биологија, хемија, медицина, ветеринарна медицина и фармација, каде што токсикологијата на храна претставува важен сегмент од стручното профилирање.

Учебникот е структуриран во два дела: *Општ дел*, во кој се обработуваат основните концепти, принципи и механизми на токсиколошко дејство, и *Посебен дел*, кој се фокусира на конкретни групи хемикалии, нивните извори, токсични ефекти, начини на изложеност и можности за заштита. На тој начин, студентот се води од основните научни поими до применетите аспекти на безбедноста на храната, преку постепено воведување на теми со зголемена сложеност.

Во поглавјата од Општиот дел се разработуваат основните поими и историскиот развој на токсикологијата на храна, нејзината поврзаност со други научни дисциплини и клучните принципи, како што се односот доза – одговор, видови токсични ефекти и механизми на дејство на хемикалиите во организмот. Посебно внимание се посветува на клеточните и молекуларните механизми, од оштетување на генетскиот материјал до нарушување на синтезата на протеините и сигнализациските патишта, како и на процесите на биотрансформација, биоаккумуляција и биомагнификација. Овие

основи се неопходни за разбирање на влијанието кое токсичните хемикалии го имаат врз здравјето на луѓето и животната средина.

Во Посебниот дел, учебникот нуди длабинска анализа на различни категории хемикалии, како што се адитиви, пестициди, ветеринарни лекови, тешки метали, природни токсини, хемикалии формирани при преработка на храната, како и микроорганизми со потенцијални токсични својства. Се разгледуваат токсиколошките профили на поединечни хемикалии, методите на проценка на ризик, принципите на регулаторна контрола и улогата на мониторингот и надзорот. Воведени се и посебни теми, како што се генетски модифицирани организми, биотехнологија, функционална храна, пробиотици, пребиотици, синбиотици и постбиотици, заедно со нивните потенцијални токсични ефекти. Во едно од завршните поглавја се обработуваат современите трендови во токсикологијата на храна, вклучувајќи појава на нови контаминенти, дигитална следливост, намалување на употребата на пластика во амбалажата и иновативни пристапи во регулативата и проценката на ризик.

Особено внимание заслужува поглавјето посветено на улогата на вештачката интелигенција во токсикологијата и безбедноста на храна. Во ова поглавје се разгледува потенцијалот на напредните дигитални технологии за автоматизација на токсиколошки анализи, скрининг на адитиви и нови прехранбени производи, следење на квалитетот и идентификација на контаминенти во реално време, како и унапредување на комуникацијата за ризик. Овој иновативен пристап ја одразува насоката во која се движи современата наука денес, при што интегрирањето на биоинформатика, токсикогеномика и машинско учење има потенцијал радикално да го трансформира начинот на кој се следи и гарантира безбедноста на храната.

Посебно значајно е вклучувањето на најновата дисциплина, нанотоксикологија на храна – која во учебникот е обработена како завршно поглавје. Оваа област се занимава со проучување на потенцијалните токсични ефекти од наноматеријали присутни во храната, како резултат на современи технолошки процеси, нови и иновативни материјали за пакување или употреба на нанотехнолошки додатоци. Во контекст на растечката примена на наноматеријали во земјоделството и прехранбената индустрија, нивното токсиколошко профилирање претставува суштински елемент за точна проценка на ризикот и за ефективна заштита на здравјето на потрошувачите. Со ова се заокружува еден целосен, современ и интердисциплинарен пристап кон ризиците поврзани со храната во 21 век.

Покрај својата академска цел, овој учебник може да биде корисен и за пошироката јавност, како вреден извор на информации за подобро разбирање на ризиците од токсични хемикалии во храната, промовирање на јавноздравствени практики, едукација на

потрошувачите и поддршка при донесување информирани и одговорни одлуки. Исто така, може да им послужи на професионалци од различни области, вклучително и од производствените и контролни сектори, регулаторните и инспекциските тела, здравствените институции, аналитичките лаборатории и научноистражувачките центри.

Низ содржината, авторите се стремеа да го одржат балансот меѓу научната строгост и пристапноста на стилот, со користење на точна терминологија, табели, шематски прикази и јасни дефиниции. Секое поглавје е внимателно структурирано, со логичен тек на идеи и можност за постепено надградување на знаењата.

Ова прво издание не претендира на совршенство, туку претставува почетна основа која, со текот на времето и низ практично искуство, може да се унапредува, проширува и дополнува со нови сознанија, технологии и регулативи. Во таа насока, авторите со благодарност прифаќаат секаква конструктивна критика, коментар или предлог кои ќе придонесат за подобрување на идните изданија и за понатамошен развој на оваа значајна научна дисциплина.

Нашата крајна цел е преку ова дело да придонесеме кон создавање на свесна, научно подготвена и одговорна стручна заедница, која ќе има капацитет да се справи со предизвиците на 21 век во доменот на храната, здравјето и животната средина. Се надеваме дека овој учебник ќе го поттикне интересот кај студентите, ќе го олесни наставниот процес и ќе послужи како цврста основа за градење на генерации експерти во областа на токсикологијата на храна и безбедноста во исхраната.

Авторите

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

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

Содржина

I. Општ дел

1. Вовед во токсикологија на храна	2
1.1. Дефиниција на токсикологијата и нејзината улога	2
1.2. Дефиниција на токсикологијата на храна и нејзината улога	6
1.3. Историски развој на токсикологијата на храна	9
1.4. Поврзаност на токсикологија на храна со други научни дисциплини	13
2. Основни принципи на токсикологија	25
2.1. Токсичност и токсични хемикалии во храната	25
2.2. Однос доза – одговор во токсикологија	26
2.3. Токсични ефекти	29
2.4. Механизми на токсичност	32
2.5. Дејство на токсичните хемикалии врз клетките на организмот	36
2.5.1. Интеракција со клеточна мембрана	36
2.5.2. Нарушување на клеточниот метаболизам	37
2.5.3. Оштетување на DNA и мутагенеза	38
2.5.4. Нарушување на клеточната функција на протеини	38
2.5.5. Нарушување на клеточната сигнализација	39
2.5.6. Интеракции со имунолошкиот систем	40
2.5.7. Механизми за клеточна смрт	41
2.5.8. Одбранбени механизми на клетките против хемикалии	41
3. Биотрансформација на токсични хемикалии во организмот	43
3.1. Апсорпција, дистрибуција, метаболизам и екскреција на токсични хемикалии	43
3.1.1. Апсорпција на токсични хемикалии	44
3.1.2. Дистрибуција на токсични хемикалии	44
3.1.3. Метаболизам (биотрансформација)	46
3.1.4. Екскреција (елиминација)	47
3.2. Биоаккумуляција и биомагнификација	48
3.2.1. Биоаккумуляција	48
3.2.2. Биомагнификација	52

II. Посебен дел

4. Токсикологија на прехранбени адитиви и јонизирачко зрачење	56
4.1. Адитиви за храна – историја, регулатива и токсиколошка проценка	56
4.1.1. Токсиколошки профили на некои најчесто користени адитиви во храната	60
4.1.2. Проценка на ризик и управување со ризик	70
4.1.3. Проценка на безбедност на адитивите во храна	71
4.1.4. Методи за мониторинг и надзор	75
4.2. Јонизирачко зрачење и токсичност на храна	77
5. Контаминенти во храната	81
5.1. Пестициди и нивната улога во токсикологијата на храна	81
5.1.1. Вовед и класификација на пестициди	81
5.1.2. Остатоци од пестициди во храна	91
5.1.3. Труење со пестициди и остатоци од пестициди во храна	96
5.2. Остатоци од ветеринарни лекови во храна	100
5.3. Тешки метали	114
5.3.1. Арсен во животната средина и храна	116
5.3.2. Жива во животната средина и храна	121
5.3.3. Кадмиум во животната средина и храна	124
5.3.4. Олово во животната средина и храна	125
6. Хемикалии од природно потекло	131
6.1. Хемикалии од растително потекло	131
6.2. Хемикалии од токсични мувли	136
6.3. Хемикалии од животинско потекло – морски биотоксини	141
6.4. Биогени амини и токсини од микроорганизми	145
6.5. Генетски модифицирани организми – токсичност и безбедност на храна	147
6.5.1. Безбедност на генетски модифицирана храна	148
6.5.2. Регулаторни процедури за безбедност на генетски модифицирани организми	151
7. Хемикалии формирани во текот на преработка на храна	153
7.1. Обработка со топлина и формирање на токсични супстанции	154
7.2. Биохемиски процеси и формирање на токсични супстанции	165
7.3. Амбалажа и формирање на токсични супстанции	167
8. Потенцијални ризици од употреба на пробиотици, пребиотици, синбиотици и постбиотици	171
8.1. Пробиотици – здравствени и безбедносни аспекти	172
8.2. Пребиотици – здравствени и безбедносни аспекти	177
8.3. Синбиотици – здравствени и безбедносни аспекти	183
8.4. Постбиотици – здравствени и безбедносни аспекти	187

8.5. Регулаторна рамка и здравствен надзор на биотици	194
9. Токсикологија на храна во 21 век	200
9.1. Нови контаминенти	200
9.2. Регулаторни иновации во безбедност на храна	217
9.2.1. Дигитална следливост на храна	217
9.2.2. Современи регулативи за нови контаминенти, адитиви и амбалажа во храната	223
9.3. Алтернативни методи за испитување на токсичност	227
9.4. Идни насоки во развојот на токсикологијата на храна	232
10. Вештачка интелигенција во токсикологијата, контрола на квалитет и безбедност на храна	237
10.1. AI во токсикологија на храна	237
10.2. AI во контрола на квалитет и безбедност на храна	250
10.3. Клучни придобивки од примена на вештачка интелигенција во безбедноста на храната	257
10.4. Предизвици и ограничувања во примена на вештачката интелигенција во безбедноста на храна	260
10.5. Идни перспективи на вештачката интелигенција во безбедноста на храна	262
11. Нанотоксикологија на храна	266
11.1. Основи на нанотехнологија и нанотоксикологија	266
11.2. Својства и биолошки ефекти на наноматеријалите	273
11.3. Интеракции на наноматеријалите со биолошките системи – механизми и значење	275
11.4. Функционални аспекти и примена на наноматеријали во прехранбената индустрија	277
11.5. Патишта и фактори на изложеност на наноматеријали од пакувањето на храна	285
11.6. Токсикокинетика на наноматеријали внесени преку храната	288
11.7. Наноматеријали во храна и токсиколошки ризици	293
11.8. Регулаторни аспекти и проценка на безбедност на наноматеријалите во храна и пакување	299
11.9. Идни перспективи, предизвици и насоки за развој на нанотехнологијата во прехранбената индустрија	302
12. Литература	306

КРАТЕНКИ

A
AChE (Acetylcholinesterase) – ензим ацетилхолинестераза
ADI (Acceptable Daily Intake) – прифатлив дневен внес
ADME (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion) – апсорпција, дистрибуција, метаболизам и екскреција
AGE (Advanced Glycation End-products) – напредни гликациски завршни производи
AhR (Aryl hydrocarbon Receptor) – рецептор и молекуларен сензор за хемикалии во организмот
AI (Artificial Intelligence) – вештачка интелигенција
AR (Augmented Reality) – вградување на зголемена реалност
ATP (Adenosine triphosphate) – аденозин трифосфат
B
BAF (Bioaccumulation Factor) – коефициент на биоакумулација
BCF (Bioconcentration Factor) – коефициент на биоконцентрација
BHA (Butylated hydroxyanisole) – бутилхидроксианизол
BHT (Butylated hydroxytoluene) – бутилхидрокситолуен
Big Data - големи податоци
Blockchain - технологија за интеграција на податоци во систем на синџир од блокови
BPA (Bisphenol A) – бисфенол А
C
CAC (Codex Alimentarius Commission) – Комисија на кодекс алиментариус
D
DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethane) – дихлордифенилтрихлоретан
DNA (Deoxyribonucleic Acid) – деоксирибонуклеинска киселина
E
ED50 (Effective Dose 50) – ефективна доза 50 %
EFSA (European Food Safety Authority) – Агенција за безбедност на храната во ЕУ
EDC (Endocrine Disrupting Chemicals) – хемикалии кои предизвикуваат ендокрини нарушувања
EPA (Environmental Protection Agency) – Агенција за заштита на животната средина на САД
F
FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) – Организација за храна и земјоделство на Обединетите нации
FDA (Food and Drug Administration) – Агенција за храна и лекови во САД

H
HAA (Heterocyclic Aromatic Amines) – хетероциклични ароматични амини
I
IARC (International Agency for Research on Cancer) – Меѓународна агенција за истражување на ракот
IoT (Internet of Things) – интернет на интелигентни уреди и сензори
ISO (International Organization for Standardization) – Меѓународна организација за стандардизација
J
JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) – заеднички експертски комитет на WHO/FAO за адитиви во храната
L
LD50 (Lethal Dose 50) – смртоносна доза 50 %
LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) – најниска доза со која се забележани несакани ефекти
M
MCL (Maximum Contaminant Level) – максимално дозволено ниво
MDA (Malondialdehyde) – малондиалдехид
MNP (Microplastics and Nanoplastics) – микропластика и нанопластика
ML (Maximum Levels) – максимално дозволени нивоа
MoS (Margin of Safety) – маргина на безбедност
MRL (Maximum Residue Level) – максимално резидуално ниво
N
NFC (Near Field Communication) – безжична комуникациска технологија на кратко растојание
NGS (Next Generation Sequencing) – секвенционирање од нова генерација
NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) – највисока доза без забележани несакани ефекти
NOEL (No Observed Effect Level) – не-ефективна доза
NSAID (Nonsteroid antiinflammatory drugs) – нестероидни антиинфламаторни лекови
NTP (US National Toxicology Program) – Национална програма за токсикологија на САД
O
OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) – Организација за економска соработка и развој
P
PAH (Polycyclic aromatic hydrocarbon) – полициклични ароматични јаглеводороди

PBPK (Physiologically based pharmacokinetic modeling) – физиолошки базирани фармакокинетички модели
PCB (Polychlorinated biphenyls) – полихлорирани бифенили
PCR (Polymerase chain reaction) – полимераза верижна реакција
PET (Polyethylene terephthalate) – полиетилен терефталат
POP (Persistent organic pollutants) – неразградливи органски контаминенти
PP (Polypropylene) – полипропилен
PVC (Polyvinyl chloride) – поливинил хлорид
Q
QR code (Quick-response code) – код за брз одговор
QSAR (Quantitative structure-activity relationship) – квантитативен однос структура – активност
R
R _d (Reference dose) – референтна доза
RFID (Radio frequency identification) – радиофреквентна идентификација
RNA (Ribonucleic acid) – рибонуклеинска киселина
RNS (Reactive nitrogen species) – реактивни азотни видови
ROS (Reactive oxygen species) – реактивни кислородни видови
T
TDI (Tolerable daily intake) – толерантен дневен внес
TBHQ (Tert-butyl hydroquinone) – терцбутилхидрохинон
U
UNEP (United Nations Environment Programme) – програма на Обединетите нации за животна средина
W
WHO (World Health Organization) – Светска здравствена организација
Г
ГМ – генетски модифицирани
ГМО – генетски модифицирани организми
Т
Т. м. – телесна маса

I. Општ дел

Поглавје 1. Вовед во токсикологија на храна

Современото производство и потрошувачка на храна се тесно поврзани и често опфаќаат присуство на различни хемикалии со потенцијално штетно дејство врз здравјето на човекот, како што се: контаминенти, адитиви, пестициди, природни токсини, нуспроизводи од преработка и наноматеријали. Разбирањето на основните принципи на токсикологијата е од суштинско значење, бидејќи претставува основа за проценката на ризикот, безбедноста на храната и заштитата на јавното здравје.

1.1. Дефиниција на токсикологијата и нејзината улога

Токсикологијата е фундаментална наука која ги проучува штетните ефекти на хемикалиите од хемиско, физичко и биолошко потекло врз живите организми, начинот на нивното внесување во организмот, механизмите на токсичното дејство и начинот на дијагностицирање, спречување и лекување на труењата. Таа ги обединува принципите на многу други науки, како што се: биологија, хемија, фармакологија и медицина. Токсикологијата има широка примена во различни области кои опфаќаат јавноздравствена заштита, безбедност на храната и лековите, заштита на животната средина и криминалистика. Со континуирани истражувања и примена на напредни аналитички методи, таа обезбедува подобро управување со ризиците од токсичните хемикалии и придонесува кон одржлив развој и безбедна животна средина.

Во рамките на токсикологијата постојат повеќе научни дисциплини, како што се: токсикологија на храна, клиничка токсикологија, форензичка токсикологија, индустриска токсикологија, токсикологија на животна средина, токсикологија на лекови и воена токсикологија.

Што е хемикалија? Општ поим за секоја супстанца со точно дефиниран и постојан хемиски состав и карактеристични физичко-хемиски својства, која може да биде природно добиена или синтетички произведена. На пример: вода (H_2O), натриум хлорид ($NaCl$), етанол (C_2H_5OH), јаглерод диоксид (CO_2) и др. Овие супстанции имаат секогаш ист состав и може да се претстават со хемиска формула. Во согласност со законската регулатива¹ на земјите членки на Европската Унија и Законот за хемикалии (СВРМ, бр. 145/2010), хемикалија е супстанца или смеса, и тоа:

¹ Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH); Regulation (EC) No 1272/2008; Regulation (EC) No 1107/2009; Regulation (EU) No 528/2012.

1. Супстанца е хемиски елемент или негови соединенија во природна состојба или добиени преку производен процес, вклучувајќи ги адитивите потребни за да се зачува нивната стабилност, како и онечистувањата кои произлегуваат од производниот процес, со исклучок на растворувачи кои можат да се одделат без да влијаат врз стабилноста на супстанцата или промената на нејзиниот состав; и
2. Смеса е мешавина или раствор составен од две или повеќе супстанции.

Оттаму, сите досега познати називи и термини за штетни агенси, токсиканти, токсини, опасни материи и отрови можат да се заменат со вистинскиот термин хемикалија, кој ги опфаќа сите овие категории. На тој начин се постигнува унифицираност во стручната и научната литература и комуникацијата. Хемикалиите можат да имаат штетни ефекти врз животот и здравјето на луѓето, животните и животната средина во зависност од нивната природа, концентрација и начин на изложеност.

Опасна хемикалија е секоја хемикалија, без разлика дали е од природно или синтетичко потекло, која внесена во организмот со вдишување (инхалација), преку уста (ингестија), контакт преку кожата (дермално) или друга форма на изложеност може да предизвика нарушување на физиолошките процеси, оштетување на ткивата и органите, труење или смрт на организмот. На пример, *природни хемикалии* се цијаногените гликозиди присутни во семето од кајсија, бадем и јаболка, додека *синтетичките хемикалии* вклучуваат органофосфорни пестициди и соединенија кои се користат во производи за домаќинството, како што се натриум хипохлорит (NaClO), раствори на алкалии и минерални киселини.

Опасноста од овие хемикалии зависи од нивната доза, начин на изложеност и способност на организмот да ги елиминира или метаболизира. Затоа, правилното ракување и означување на ваквите хемикалии е од суштинско значење за заштита на здравјето на луѓето. Во групата на опасни хемикалии се вбројуваат сите супстанции кои, поради нивните хемиски, физички или биолошки својства, претставуваат закана за здравјето на луѓето, животните или животната средина. Во Табела 1 се прикажани нивните видови, основни карактеристики и соодветни примери.

Табела 1. Опасни хемикалии

Вид	Карактеристики
Запаливи	лесно се палат при изложување на отворен пламен или висока температура (пр. бензен, метан)
Нагризувачки (корозивни)	предизвикуваат оштетување на ткивата или материјалите (пр. сулфурна киселина, натриум хидроксид)
Оксидирачки	можат да го поддржат или забрзаат согорувањето (пр. водород пероксид, натриум нитрат)
Експлозивни	можат да предизвикаат експлозија при удар, триење или загревање (пр. амониум нитрат, нитроглицерин)
Токсични	предизвикуваат акутно или хронично труење (пр. цијаниди, жива)
Штетни и надразнувачки	можат да предизвикаат надразнување на кожата, очите или респираторниот систем (пр. амонијак, хлор)
Сензибилизирачки	предизвикуваат алергиски реакции при контакт или вдишување (пр. формалдехид)
Радиоактивни и нуклеарни материјали	емисии на јонизирачко зрачење кои се опасни за клетките и ДНА (пр. ураниум, плутониум)
Канцерогени, мутагени, тератогени	предизвикуваат рак, генетски мутации или нарушувања во ембрионалниот развој (пр. азбест, бензопирен, талидомид)
Биолошки опасни	производи од метаболизмот на некои организми, како што се токсини или патогени (пр. ботулински токсин, микотоксини)
Токсични за репродуктивниот систем	влијаат врз плодноста или предизвикуваат нарушувања во бременоста (пр. фталати, жива)
Компримирани гасови	гасови кои можат да бидат токсични, запаливи или експлозивни под висок притисок (пр. течен амонијак, ацетилен)
Други хемикалии	поради количеството, својствата или пакувањето, претставуваат опасност за животот и здравјето на луѓето и животната средина

Исто така, во групата на опасни хемикалии спаѓаат и некои хемикалии, често наречени биотоксини, кои се производи на метаболизмот на различни видови организми, како што се микроорганизми, растенија и животни (Табела 2). Овие биотоксини претставуваат сериозен ризик за здравјето на луѓето и животните ако се внесат директно во организмот (пр. со каснување и убод) или преку храната и водата.

Табела 2. Биотоксини од микроорганизми, растенија и животни

Микроорганизми	
Микотоксини	афлатоксини (<i>Aspergillus</i>), охратоксини (<i>Aspergillus</i> и <i>Penicillium</i>) и фумонизини (<i>Fusarium</i>), производи на мувли, кои се токсични и канцерогени
Бактериски токсини	производи на патогени бактерии, како што се <i>Clostridium botulinum</i> (ботулински токсини), <i>Staphylococcus aureus</i> (стафилококни ентеротоксини), и <i>Bacillus cereus</i> (дијареичен и еметичен токсин), кои предизвикуваат труење со храна
Токсини од цијанобактерии (цијанотоксини)	ги произведуваат одредени видови цијанобактерии (познати и како сино-зелени алги), присутни во водни екосистеми, особено за време на „цветање“ на алги, и претставуваат сериозна закана за здравјето на луѓето, животните и животната средина
Растенија	
Алкалоиди	стрихнин (<i>Strychnos nux-vomica</i>) и атропин (<i>Atropa belladonna</i>), кои се токсични за нервниот систем
Гликозиди	амигдалин (од семе на кајсија), кој ослободува цијановодород (HCN) при негово разложување
Фитоалексини	некои хемикалии од групите на алкалоиди, терпеноиди и гликостероиди, како што се камалексин и капсидиол, кои ги произведуваат растенијата како одговор на напад од патогени (пр. бактерии, габи и вируси) или други стресни услови (пр. механички повреди, хемиски стимуланси и ултравиолетово зрачење)
Фитотоксини	токсични хемикалии од групите на алкалоиди, цијаногени гликозиди, флавоноиди и феноли, кои ги произведуваат некои растенија како метаболички нуспроизводи или за одбрана од предатори
Животни	
Токсини од змии, пајаци и инсекти	вклучуваат протеини и ензими кои предизвикуваат парализа или смрт (пр. невротоксини од кралска кобра)
Тетродотоксин	токсин од риба (<i>Fugu</i>), кој предизвикува парализа
Кониотоксин	токсин од одредени видови морски полжави од родот <i>Conus</i>

1.2. Дефиниција на токсикологијата на храна и нејзината улога

Токсикологија на храната е научна област на токсикологијата која ги проучува токсичните хемикалии присутни во храната, нивното потекло, механизмите на дејство, потенцијалните штетни влијанија врз животот и здравјето на луѓето и предлага мерки за изработка на стратегии за нивна контрола и превенција. Оваа област е од витално значење за обезбедување контрола на квалитетот и безбедност на храната, разбирање на ефектите на токсичните хемикалии и развивање на регулативите за намалување на здравствените ризици поврзани со консумирање на храната. Улогата на токсикологијата на храна е клучна за заштита на здравјето на луѓето и за одржување на довербата во прехранбената индустрија.

Токсикологијата на храна ги проучува природните и синтетичките хемикалии присутни во храната, како што се: хемикалиите од растително потекло, контаминенти од земјоделските и индустриските процеси, адитивите во храната и нуспроизводите од преработка и подготовката на храната кои претставуваат ризик по здравјето на луѓето. Оваа област е од витално значење за:

- заштита на јавното здравје;
- обезбедување контрола на квалитет и безбедност на храната преку следење и регулирање на контаминентите и адитивите за одржување на квалитетот на храната; и
- спречување на болести предизвикани од храната преку идентификување и управување со ризиците од микробни токсини или други опасни хемикалии во снабдувањето со храна.

Во проучување на клучните области од токсикологијата на храна особено внимание треба да се посвети на научните аспекти поврзани со потеклото на хемикалиите, нивната токсичност и здравствените ефекти, како и со проценката и управувањето со ризикот и постојните регулаторните рамки (Табела 3).

Табела 3. Клучни аспекти на токсични хемикалии во храната: потекло, токсичност, управување и регулативи

Потекло на токсичните хемикалии
• Природно потекло: хемикалии, како што се микотоксини, растителни токсини и морски токсини, кои се својствени и секогаш присутни во одредена храна. • Синтетичко потекло: остатоци од пестициди, тешки метали, индустриски хемикалии и материјали за пакување. • Нуспроизводи од преработка: штетни хемикалии, како што се акриламид или полициклични ароматични јаглеводороди (Polycyclic Aromatic Hydrocarbon, PAH), кои се формираат во текот на преработка или подготовка на храната.
Токсичност и здравствени ефекти
• Акутна токсичност: непосредни несакани ефекти по краткотрајна изложеност. • Хронична токсичност: долготрајни ефекти од повторна изложеност, вклучувајќи појава на рак, невролошки нарушувања или токсичност на органи.
Проценка на ризик и управување со ризикот
– Разбирање на односот доза–одговор и одредување на прифатлив дневен внес (Acceptable Daily Intake, ADI) за супстанции во храната. – Развивање стратегии за минимизирање на изложеноста и спроведување на безбедносни контроли.
Регулаторни рамки
• Насоки за поставување на дозволени нивоа на контаминенти и адитиви врз основа на меѓународни и национални стандарди. • Следење и усогласеност на безбедносните барања кои треба да ги исполнуваат прехранбените производи.

Токсикологија на храната денес има значајна улога во неколку приоритетни општествени области, бидејќи безбедноста на храната е од суштинско значење за здравјето на луѓето, економскиот развој и заштитата на животната средина. Клучните области во кои оваа научна дисциплина има значително влијание се: јавното здравство, регулаторните политики и контрола, еколошката безбедност, иновациите и образованието. Токсикологија на храната е суштинска област која обезбедува сигурни гаранции дека храната што ја конзумираме не е само хранлива, туку и без штетни хемикалии, поддржувајќи го здравјето на луѓето и благосостојбата на заедниците ширум светот. Примери за влијанието и улогата на токсикологијата на храна се преставени во Табела 4.

Табела 4. Системски пристап кон заштита и безбедност на храната: здравствени, регулаторни, еколошки и едукативни аспекти

Јавно здравство
– Заштита на животот и здравјето на луѓето од штетното влијание на токсичните хемикалии во храната. – Истражување на долготрајните ефекти од хроничната изложеност на некои контаминенти во храната. – Превенција на болести поврзани со контаминирана или небезбедна храна.
Регулаторни политики и контрола
– Информации за законите за безбедност на храната и глобалните стандарди. – Развој и имплементација на стандарди за безбедност на храната (пр. EFSA, FDA, WHO, Codex Alimentarius). – Поставување на максимално дозволени концентрации на некои супстанции во храната. – Мониторинг на производство и дистрибуција на храната за спречување контаминација и фалсификување на храната.
Еколошка безбедност
– Истражување на влијанието на контаминенти од животната средина врз синџирот на исхрана. – Намалување на употребата на хемикалии кои можат да се акумулираат во биосферата. – Развој на одржливи методи за производство на храна со минимален токсиколошки ризик.
Иновации
– Поддршка на развојот на побезбедни адитиви, како и нови технологии и техники за преработка на храната. – Подобрување на регулаторните механизми и безбедносните стандарди со цел креирање поефикасни решенија за глобалните предизвици во прехранбениот сектор.
Образование
– Воведување образовни програми во училиштата и универзитетите за важноста на безбедната исхрана. – Организирање кампањи за информирање за ризиците од контаминенти во храната. – Промовирање на свест за безбедноста на храната и поттикнување на соодветен избор на потрошувачите. – Подобрување на навиките во исхраната преку промоција на органска и безбедна храна. – Поттикнување на истражувањата и интердисциплинарна соработка за подобро разбирање и решавање на ризиците поврзани со безбедноста на храната. – Споделување научни сознанија преку медиуми, социјални мрежи и јавни настани.

1.3. Историски развој на токсикологијата на храна

Историските почетоци на развојот на токсикологијата на храна датираат од периодот на Антички Египет, Грција и Рим кога луѓето забележале дека одредени видови храна, габи или растенија (пр. помамница² и кукут³) можат да предизвикаат труења со несакани ефекти или смрт на организмот. Некои природни хемикалии во тој период се користеле најчесто за лов и во војна. Египетските папируси (околу 1550 година пр. н. е.) содржеле податоци за многу познати хемикалии од животинско, растително и минерално потекло, вклучително и природни биотоксини во храната. Многу антички лекари (исцелители), како што се Хипократ (460–370 година пр. н. е.) и Теофраст (371–287 година пр. н. е.), ги истражувале својствата на одредени хемикалии од растително и минерално потекло присутни во храната во обидите да ги разберат нивните токсични ефекти во организмот, што е суштинска токсиколошка анализа. Хипократ, познат како „татко на медицината“, прв вовел принципи за превенција од труења, забележувајќи дека исхраната и животната средина можат да влијаат врз здравјето. Тој верувал дека исхраната има клучна улога во превенцијата и лекувањето на болести.

Плутарх (46–120 година од н. е.) во своите филозофски и историски дела пишува за умереноста во исхраната, нејзиното влијание врз карактерот и здравјето на луѓето и последиците од прејадувањето и консумирањето нездрава храна, што индиректно се поврзува со токсиколошките принципи. Иако овие древни мислителци не ја проучувале токсикологијата на храна во нејзината современа форма, нивните учења поставиле сигурна основа за развојот на оваа научна дисциплина, нагласувајќи ја важноста на здравата исхрана во одржувањето на доброто здравје.

Во Антички Рим, габите, како што е зелената пупавка (*Amanita phalloides*) биле честа причина за многу случајни труења, а понекогаш и намерни труења за елиминација на лични, фамилијарни или политички непријатели. Со набљудување на симптомите кај жртвите, луѓето учеле кои видови габи се безбедни за исхрана. Истовремено развиени се примитивни, но иновативни начини за заштита од токсични супстанции и третмани на труења. Заштитните супстанции или антитоти најчесто биле смеси на растенија, минерали (пр. јаглен, глина) и животински продукти со ограничена ефикасност. Луѓето во

² *Atropa belladonna*, попозната како беладона, е токсично повеќегодишно тревесто растение.

³ *Conium maculatum*, токсично растение кое содржи конин (кониин), алкалоид со силно невротоксично дејство.

античкиот период немале научно разбирање за механизмите на дејство на токсичните хемикалии, но преку набљудување, искуство и пренос на знаење, успеале да ги идентификуваат и да се справат со опасностите од токсичните супстанции од природно потекло присутни во храната. Ова знаење претставува основа за подоцнежниот развој на токсикологијата.

Во средниот век, лекарите и алхемичарите ги проучуваат хемикалиите од растително и животинско потекло и контаминентите во храната. Труењето со храна станува сè поголем проблем поради недостаток на хигиенски практики и разбирање на микробиологијата. Во Европа, во 12 и 13 век, се забележани масовни труења на населението со леб контаминиран со ергот алкалоиди кои ги продуцира габата – ржана гламница (*Claviceps purpurea*), која расте како паразит на одредени житарки. Симптомите на труење вклучувале халуцинации, мускулни грчеви и гангрена на екстремитетите.

Во периодот на ренесансата и просветителството се развиваат нови научни пристапи и се продлабочува разбирањето за дејството на токсичните хемикалии. Токсикологијата започнала да се развива како наука благодарение на истражувањата на Парацелзус (1493–1541), лекар, филозоф и научник познат по изреката „Дозата го прави отровот“. Оваа идеја е основа за разбирање на токсичноста на хемикалиите. Во периодот на владеењето на кралот Луј XIV (1643–1715), во францускиот двор биле воведени дегустатори на храна, чија задача била да ја пробаат храната и да го заштитат кралот од можните обиди за труење. Со текот на времето, напредокот во медицината и токсикологијата доведе до развој на посоефицирани методи за детекција на токсичните супстанции, заменувајќи ја оваа опасна практика. Многу токсични супстанции, како што се арсен, стрихнин и екстракт од беладона, во тој период биле често користени во политичките заговори за елиминација на противниците, особено во европските кралски дворови.

Понатамошниот развој на хемиските науки овозможува идентификација на одредени токсични супстанции во некои билки и зачини, а во исто време се појавуваат и првите обиди за регулирање на квалитетот на храната. Труењата предизвикани со консумирање бадеми со висока концентрација на амигдалин⁴ (прекурсор на цијанид) ги поттикнале истражувањата за цијаногените гликозиди, кои можат да ослободат токсичен цијановодород во организмот кога се разложуваат.

⁴ Амигдалин, познат и како витамин B₁₇, е соединение од природно потекло кое се наоѓа во семињата на различни овошја, како што се кајсија, слива, бадем, праска и јаболко. Иако често се поврзува со алтернативни методи за лекување на рак, научните докази за неговата ефикасност и безбедност се многу ограничени и контроверзни.

Со напредокот и развојот на науката, технологијата и медицината, особено во 19 и 20 век, токсикологијата се развила како посебна дисциплина, а токсикологијата на храна станала клучна област поради појавата на индустриското производство на храна и употребата на конзерванси, адитиви, пестициди и други хемикалии. Употребата на токсични хемикалии за боење или зачувување на храната била значително распространета, како на пример:

- Бакар сулфат (CuSO_4), користен како конзерванс и додаток за зачувување на зелената боја на грашокот и другиот зеленчук.
- Парис зелена (*Paris green*, бакар(II)ацетоарсенит), синтетичка боја користена за боење на слатки, колачи и декоративни украси на храна.
- Соединенија на олово и арсен, користени во некои бои за бонбони.
- Формалдехид (CH_2O), силно токсична и канцерогена хемикалија, користена како конзерванс во храна.
- Боракс, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (натриум тетраборат декахидрат) е токсична хемикалија користена за подобрување на текстурата и зачувување на месо.
- Соли на алуминиум, како што се натриум алуминиум фосфат, $\text{NaH}_2\text{Al}_3(\text{PO}_4)_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и амониум алуминиум сулфат, $\text{NH}_4\text{Al}(\text{SO}_4)_2$ се токсични хемикалии кои биле користени во брашното за подобрување на текстурата на печивата и алуминиум сулфат, $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ користен во обработка на водата.

Постепено со текот на времето, откривањето на штетните ефекти на овие супстанции довело до воведување на законски регулативи и формирање на модерни стандарди за безбедност на храната. Денес, токсикологијата на храна има клучна улога во проценката на ризиците од некои хемикалии присутни во храната.

Со формирање на Организацијата за храна и земјоделство на Обединетите нации (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO) во 1945 година, Светската здравствена организација (World Health Organization, WHO) во 1948 година и меѓународната организација Кодекс алиментариус (FAO/WHO Codex Alimentarius Commission) во 1963 година, која работи под покровителство на FAO и WHO, се воведуваат глобални стандарди за безбедност на храната поради потребата за заштита на здравјето на луѓето од потенцијалните штетни ефекти на токсичните супстанции, со што се поттикнува понатамошниот развој на токсикологијата на храна. Исто така, развојот на микробиологијата доведе до разбирање на труењето со храна предизвикано од бактерии, како што се *Salmonella* и *Escherichia coli*.

Многубројните инциденти со труење на населението низ светот, како што се: труење со жива (Hg) во Минамата во Јапонија

(1956), труење со метанол (CH_3OH) во алкохолот во различни земји, Бопалска катастрофа во Индија (1984), труење со меламина во Кина (2008), труење со олово (Pb) преку водата за пиење во Флинт, САД (2014), често служат како аларм за унапредување на регулативите за безбедност на храната и водата, како и за воведување на построги закони за контрола на адитиви, пестициди и останатите контаминенти во храната. На тој начин се зголемува свесноста за јавната здравствена заштита.

Во 20 век и особено во 21 век, токсикологијата на храна доживува брз развој благодарение на современиот пристап базиран на напредни технологии за анализирање на хемикалииите и интегрирање на повеќе научни области, како што се молекуларната биологија, биохемијата и нанотехнологијата. Со напредокот на молекуларната биологија се овозможува подобро разбирање на механизмите на токсичност, како и развој на нови методи за испитување на токсичноста на хемикалииите на молекуларно ниво. Со подобрувањето на молекуларните техники за откривање на токсични супстанции се овозможува побрзо и поточно идентификување на потенцијални опасности во храната.

Истовремено, иновациите во аналитичките методи, како што се високопрецизните масени спектрометри и генетските анализи, овозможува детекција и идентификација на траги од токсични супстанции и контаминенти во преработена храна, кои претходно не можеа лесно да се откријат. Употребата на биомаркери овозможи посигурна идентификација на изложеност на голем број пестициди, адитиви, биотоксини и други контаминенти во храната. Резултатите од глобални инциденти со контаминација на млеко, месо и јајца со диоксини, полихлорирани бифенили и други хемикалии го истакнуваат значењето на строгата контрола на квалитетот на прехранбените производи и јакнењето на системите за следење на безбедноста на храната. Повлекувањето на небезбедни производи е дел од напорите за заштита на здравјето на луѓето и одржување доверба во храната што ја консумираме. Новите истражувања се фокусирани на откривање на генотоксични, мутагени, канцерогени и други штетни ефекти на супстанците во храната и потенцијалните штетни ефекти на наноматеријалите во прехранбените производи и амбалажата.

Светската здравствена организација има клучна улога во обезбедување на безбедноста на храната на глобално ниво. Нејзината работа е насочена кон подобрување на јавната безбедност и спречување на болести поврзани со храната преку истражувања, политики и препораки. Во тој контекст и другите регулаторни агенции, како што се агенцијата за регулирање на храната и лековите во САД

(Food and Drug Administration, FDA)⁵ и Европската агенција за безбедност на храната (European Food Safety Authority, EFSA)⁶, имаат значајна улога во осигурување на безбедноста на храната и заштитата на здравјето на луѓето. Тие воспоставуваат и спроведуваат строги стандарди за проценка, одобрување и мониторинг на храната и хемикалиите кои доаѓаат во контакт со храната.

1.4. Поврзаност на токсикологијата на храна со другите научни дисциплини

Брзиот напредок и развојот на оваа област овозможуваат зголемување на безбедноста на храната и намалување на ризиците по здравјето на луѓето. Токсикологијата на храна денес е интердисциплинарна област која опфаќа различни научни дисциплини во проучување на токсичните супстанции во храната и нивното влијание врз здравјето на луѓето. Во групата на најзначајни тесно поврзани научни дисциплини се вклучени: прехранбената технологија и биотехнологијата, биохемијата, микробиологијата, нутриционизмот и диетотерапијата, екологијата и животна средината, како и епидемиологијата. Разбирањето на овие поврзаности е од клучно значење за сите науки кои се занимаваат со животните процеси, бидејќи овозможува подобро предвидување на биолошките одговори и развој на нови, иновативни заштитни и терапевтски стратегии.

I. Прехранбената технологија и биотехнологијата имаат значајна улога во идентификација, контрола и намалување на токсиколошките ризици поврзани со храната. Преку напредните процеси на преработка, конзервирање, пакување, складирање и транспорт на храната може да се намали влијанието на токсичните супстанции врз здравјето на луѓето, да се подобри безбедноста на храната и да се зачува нејзината нутритивна вредност. Истовремено со развојот на новите видови храна се отвораат нови токсиколошки предизвици. Поврзаноста на токсикологијата на храна, прехранбената технологија и биотехнологијата е суштинска за производство на безбедна, квалитетна и одржлива храна. Најважните елементи и

⁵ FDA е федерална агенција која има широк делокруг на работа што опфаќа безбедност на храна, лекови, медицински уреди, вакцини и биолошки производи, козметика, производи од тутун и диететски додатоци.

⁶ EFSA е формирана во 2002 година и не е регулаторен орган, туку научна институција која обезбедува независни научни мислења кои ги користат регулаторните тела на ЕУ при донесување на одлуки во врска со контролата на хемикалии, пестициди, адитиви, генетски модифицирани организми (ГМО) и други аспекти на безбедноста на храната и животната средина.

карактеристики на нивната поврзаност се согледуваат во нивната структурна, функционална и динамичка интеракција во рамките на одреден систем, што е основа за разбирање на токсичноста на различните супстанции во храната и нивниот ефект врз организмите.

Според изворот и потеклото на токсичните супстанции во храната, се разликуваат:

- природни контаминенти (пр. микотоксини, гликоалкалоиди, цијаногени глукозиди, биогени амини, оксалати и фитати);
- синтетички контаминенти во животната средина (пр. пестициди, тешки метали, индустриски хемикалии);
- контаминенти формирани при процесот на обработка (пр. акриламид, полициклични ароматични јаглеводороди); и
- адитиви и материјали за амбалажа (пр. бисфенол-А, фталати).

Контаминенти и адитиви во храната. Некои контаминенти можат да останат присутни во храната доколку не се отстранат или не се намали нивната концентрација со соодветни техники на преработка. Исто така, употребата на прехранбени адитиви, како што се боите, стабилизаторите и засладувачите, може да предизвикаат потенцијално токсични ефекти, особено ако нивната употреба ги надминува прифатливите безбедносни нивоа.

Контаминација со микроорганизми и микотоксини. Патогените микроорганизми, бактерии, вируси и микроскопски габи можат да ја контаминираат храната со ендотоксини и микотоксини кои се опасни за здравјето на луѓето. Со примена на стандарди за контрола на микробиолошката контаминација се обезбедува храна без присуство на штетни нивоа на биотоксини.

Формирање на токсични супстанции со преработка на храната. Одредени процеси на преработка на храната со топлина, како што се печење, пржење и варење, можат да доведат до формирање на нови токсични супстанции, како што се акриламид, хетероциклични амини, полициклични ароматични јаглеводороди, транс-масти и фурани. Исто така, при процесите на ферментација или сушење може да се формираат микотоксини доколку не се спроведуваат соодветни мерки за контрола на микробиолошката контаминација.

Надминувањето на несаканите токсични ефекти од храната е возможно преку примена на соодветни техники на преработка, спречување на контаминацијата, воведување на иновативни технологии и системи за пакување, контрола на контаминацијата со биолошки пристапи, како и користење на вештачка интелигенција, напредни аналитички методи и имплементација на релевантни стандарди и регулативи.

Примена на современи технологии и техники за отстранување на биотоксини и други контаминенти.

Различните технологии и техники за преработка, како што се пастеризација, стерилизација, обработка со микробранови, јонизирачко зрачење и ултразвук, како и оптимизирање на температурата или рН-вредноста при обработка на храната, овозможуваат намалување или целосна елиминација на патогени бактерии, биотоксини, микотоксини, пестициди и други токсични супстанции. Со филтрирање и пречистување на водата се овозможува намалување на нивото на токсични контаминенти, како што се тешки метали и пестициди.

Превенција на контаминација. Воведувањето практики за хигиена во текот на производството и обработката на храна, како што се контрола на температурата и чистење на опремата, се клучни за спречување на контаминацијата со микроорганизми и токсични супстанции. Преработката и складирањето на храната при соодветна температура и влажност се важни аспект за избегнување на растот на бактерии и мувли кои можат да произведат биотоксини. Со овие мерки се подобрува безбедноста и квалитетот на храната, се намалуваат загубите и се овозможува подолг рок на траење.

Напредни технологии и системи за пакување и контрола на токсичноста. Примена на иновативни технологии во пакувањето, како што се *активното пакување*, кое апсорбира токсични и штетни супстанции (пр. етилен, пестициди, влага), *биоразградливото пакување* кое спречува миграција на токсични супстанции од пластика (пр. бисфенол-А) и *интелигентното („smart“) пакување* кое визуелно сигнализира контаминација или расипување на храната преку промена на боја, значително придонесуваат за безбедноста на храната. Исто така, *филмови за пакување* кои ослободуваат антиоксиданси може да го продолжат рокот на траење на производот.

Биотехнолошки пристапи во контрола на токсичните супстанции со примена на ензими и микроорганизми, како што се:

- ензими лаккази (*Laccase*, EC 1.10.3.2), пероксидази (*Manganese Peroxidase*, *Lignin Peroxidase*, EC 1.11.1.13) и афлатоксин-алдехид редуктаза (*Aflatoxin Aldehyde Reductase*, EC 1.2.1.3) за разградување на афлатоксини и акриламид;
- естерази и фосфатази кои ги хидролизираат органофосфорните (ОФ) пестициди во овошјето и зеленчукот, намалувајќи ја нивната токсичност;
- нитрит редуктаза ги разградува нитритите и нитрозамините (канцерогени супстанции) во преработеното месо;

- ферментација со пробиотски бактерии (пр. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) кои ги разградуваат микотоксините во житарките и млечните производи;
- *Saccharomyces cerevisiae* (пекарски квасец) кој ги апсорбира и елиминира тешките метали и микотоксините во храната;
- *Bacillus subtilis* продуцира ензими кои ја разградуваат фитинската киселина во житарки;
- некои видови габи, како што е *Aspergillus niger*, се користат за разградување на пестициди;
- генетски модифицирани (ГМ) бактерии со ензимски капацитет за неутрализација на токсични супстанции;
- ГМ–земјоделски култури и растенија со зголемена отпорност и вграден имунитет кон габични патогени, што доведува до значително намалување на продукцијата на микотоксини; и
- ГМ–ориз и ГМ–пченица со повисока содржина на антиоксиданси за неутрализација на реактивни кислородни видови (*Reactive Oxygen Species*, ROS) и реактивни азотни видови (*Reactive Nitrogen Species*, RNS)⁷.

Нови трендови и иновативни стратегии за намалување на токсиколошките ризици со примена и развој на:

- *синтетичка биологија* за редицајнирање на микроорганизми со специфични функции за детоксикација на храната преку разградба или врзување на контаминентите, како што се афлатоксини, акриламид, пестициди и тешки метали;
- *вештачка интелигенција* за контрола на потенцијалните токсиколошки ризици со автоматизирани анализи и предвидување на опасностите од воведувањето на новите технологии; и
- *развој на клеточни култури*, на пример за производство на алтернативно месо и други алтернативни извори на протеини со контролиран состав и проценка на нивната безбедност.

Напредни аналитички техники за токсиколошки испитувања, како што се:

- *гасна и течна хроматографија со масена детекција* (GC-MS, LC-MS) за откривање на пестициди, афлатоксини и некои индустриски хемикалии;

⁷ ROS и RNS предизвикуваат оштетување на клеточните структури и можат да бидат поврзани со хронични заболувања, како што се рак, невродегенеративни болести и воспалителни состојби во организмот.

- *биосензори* за брзо откривање на хемиски и микробиолошки контаминенти (пр. биосензорски чипови за откривање на афлатоксини во млеко, житарки и житни производи);
- *наносензори* за откривање на тешки метали и микотоксини; и
- *биолошки модели* за *in vitro* и *in vivo* проценка на токсичност на храната.

Безбедност на храна и регулативи. Прехранбената индустрија мора да се придржува до меѓународните стандарди и регулативи за безбедност на храната, кои го ограничуваат присуството на токсичните супстанции. Исто така, токсиколошката проценка на ризикот има важна улога во дефинирањето на максимално дозволените нивоа на контаминенти во храната.

Прехранбената технологија има значајна улога во контролата на квалитетот и безбедност на храната преку примена на современи методи за преработка, конзервирање и складирање. Овие технологии овозможуваат подолг рок на траење, намалување на ризикот од контаминација и зачувување на хранливите својства. Воведувањето на поефикасна контрола во превенција на токсиколошките ризици овозможува сигурно намалување на изложеност на токсични супстанции, побезбедна храна и заштита на здравјето на луѓето. Токсикологијата на храна е многу важен сегмент во оценувањето на ризиците кои произлегуваат од новите технологии и биотехнолошки иновации, како што се генетски модифицирани организми (ГМО), нанотехнологија, адитиви и биоинженеринг на микроорганизми. Потребна е соодветна рамнотежа помеѓу иновациите и нивните безбедносни аспекти во одржувањето на прехранбениот систем, кој ќе обезбеди хранлива, безбедна и еколошки прифатлива храна за потребите на глобалната популација.

II. Биохемијата има значајна улога во токсикологијата на храна, бидејќи ги проучува метаболичките патишта на токсичните супстанции во организмот и нивните механизми на дејство на молекуларно ниво. Инеракцијата помеѓу токсичните супстанции и метаболичките ензими (пр. цитохром P450) ја одредува нивната биорасположливост и потенцијалната токсичност. Нарушувањето на овие интеракции може да доведе до несакани ефекти или зголемена токсичност на супстанците присутни во храната. Најважните елементи и карактеристики на поврзаноста на биохемијата со токсикологијата на храната се:

1. Метаболизам и биотрансформација на токсичните супстанции се одвива со нивното разградување и елиминирање

преку ензимските реакции во црниот дроб, познати како фази на детоксикација, и тоа:

- фаза I (активација): оксидативни, редуктивни и хидролитички реакции со цитохром P450 ензими;
- фаза II (детоксикација): конјугација со глутатион, сулфат или глукуронска киселина за полесна елиминација.

2. Специфични молекуларни механизми на токсичност, карактеристични за одредени токсични супстанции кои можат да предизвикаат:

- оксидативен стрес, со создавање на слободни радикали што резултира со оштетување на липиди, протеини и DNA;
- инхибиција на клучни ензими (пр. цијанидот ја инхибира цитохром-с оксидазата, *Cytochrome-c oxidase*, EC 1.9.3.1.), што доведува до прекин на клеточното дишење; и
- генотоксичност, која се манифестира со мутагено дејство (пр. промени во DNA–секвенцата), кластогено дејство (пр. хромозомски оштетувања) и канцерогено дејство (пр. стимулирање на неконтролиран раст и трансформација на клетките во малигни).

3. Задржување на токсичните супстанции (пр. пестициди, тешки метали и диоксини), кои не се разградуваат лесно во организмот, доведува до нивна акумулација во ткивата и појава на хронична токсичност.

4. Заштитни механизми, карактеристика на одредени антиоксиданти (пр. витамини C, E и коензим Q₁₀) и ензимски системи (пр. глутатион и супероксид дисмутаза), кои имаат способност да ја неутрализираат токсичноста и да ги намалат штетните ефекти. На пример:

- глутатион (*Glutathione*, GSH) делува како кофактор во глутатион-пероксидазата (*Glutathione peroxidase*, GP), ензим кој ја катализира редукцијата на водород пероксидот (H₂O₂) и органските пероксиди во нетоксични соединенија, спречувајќи оштетување на липидите, протеините и DNA;
- супероксид дисмутаза (*Superoxide dismutase*, SOD, EC 1.15.1.1) ја катализира оксидоредукциската реакција и трансформација на супероксидниот анјон (O₂⁻) во водород пероксид (H₂O₂) и молекуларен кислород (O₂). Оваа реакција е критична за спречување на акумулација на супероксид, кој може да реагира со други молекули и да доведе до клеточно оштетување.

5. Летална синтеза, процес на метаболичка активација во организмот или клетката со кој одредени нетоксични или помалку токсични супстанции се трансформираат во високо токсични, реактивни меѓупроизводи и метаболити. На пример:

- афлатоксините, природни микотоксини присутни во мувлосана храна, во црниот дроб се трансформираат во токсични епоксидни форми, кои понатаму можат да се врзат за DNA и да предизвикаат мутации, неконтролирана клеточна делба и зголемен ризик од рак на црниот дроб;
- нитрозамините, присутни во чаденото месо или тутунот, можат да се метаболизираат во канцерогени интермедиери, кои ја оштетуваат DNA, и да предизвикаат мутации; и
- метанолот во организмот се метаболизира во токсични метаболити, формалдехид и мравја киселина.

Биохемијата, преку овие механизми, овозможува подлабоко разбирање на токсичните ефекти на хемикалиите присутни во храната и развој на стратегии за нивно спречување и заштита на здравјето на луѓето.

III. Микробиологијата е тесно поврзана со токсикологијата на храната, бидејќи одредени микроорганизми, како што се бактериите, габите и алгите, продуцираат биотоксини кои можат да предизвикаат труење со храна и долготрајни здравствени последици. Овие токсини можат да бидат *ендотоксини* (дел од клеточната структура на микроорганизмите) или *егзотоксини* (кои се ослободуваат во храната и околината). Во Табела 5 се прикажани некои од најзначајните токсини кои ги продуцираат микроорганизмите во различни видови храна, како што се млеко, месо, морска храна и конзервирани производи.

Микробиологијата и токсикологијата на храна се тесно поврзани, особено преку проучувањето на патогените микроорганизми кои можат да предизвикаат акутни и хронични труења кај луѓето. Некои од овие труења може да имаат и смртоносни последици, особено кај ранливите групи на население, како што се децата, бремените жени, лицата со ослабен имунитет или хронични заболувања. Поради тоа, примената на ефикасни превентивни мерки, како што се редовен микробиолошки мониторинг, строга контрола на квалитетот, соодветна термичка обработка, како и одржување на високи хигиенски стандарди при складирање, транспорт и преработка на храната, претставуваат основа за системска заштита на здравјето на луѓето.

IV. Нутриционизмот и диетотерапијата имаат значајна улога во токсикологијата на храната, бидејќи правилната и балансирана исхрана, обезбедувањето на есенцијални хранливи супстанции, како и квалитетот, составот и безбедноста на храната имаат директно влијание врз здравјето на луѓето. Диетотерапијата,

како составен дел од применетата нутриционистичка наука, овозможува индивидуализиран пристап во превенцијата и намалувањето на токсичните ефекти преку приспособен режим на исхрана. На тој начин, со соодветен нутритивен внес може да се намали ризикот од токсични ефекти и да се поттикнат природните биолошки механизми на организмот за детоксикација, неутрализација и елиминација на штетни и токсични супстанции.

Табела 5. Видови токсини од микроорганизми во храната

Бактериски токсини
• Ботулински токсин⁸ од <i>Clostridium botulinum</i>, моќен невротоксин кој се создава во анаеробни услови (пр. во конзервирана храна и сувомесни производи). • Стафилококус ентеротоксин⁹ од <i>Staphylococcus aureus</i>, честа причина за труење со брза храна, млечни производи, салати. • Ентеротоксини од <i>Bacillus cereus</i>¹⁰ бактерија која се наоѓа во почвата, водата, растенијата и храната (пр. ориз, тестенини и млеко). • Шига токсин¹¹ (<i>Shiga toxin</i>), продуциран од <i>Escherichia coli</i> O157:H7, може да биде присутен во термички несоодветно обработено месо и непастеризирано млеко.
Микотоксини
• Афлатоксини¹² од <i>Aspergillus flavus</i> и <i>A. parasiticus</i>, присутни во кикиритки, пченка, зачини и ориз. • Охратоксин А¹³ од <i>Aspergillus</i> и <i>Penicillium</i> spp., присутен во кафе, житарки и суво овошје. • Патулин¹⁴ од <i>Penicillium expansum</i>, присутен во расипани јаболка и овошни сокови.
Токсини од алги (биотоксини од морска храна)
• Цигуатоксин¹⁵ присутен во некои риби од тропските мориња. • Сакситоксин¹⁶ присутен во некои видови школки, риби, ракови. • Домоинска киселина¹⁷ присутна во школки и мали ракчиња.

⁸ Предизвикува ботулизам, парализа на мускулите и респираторен колапс.

⁹ Отпорен на високи температури, предизвикува акутни гастроинтестинални симптоми.

¹⁰ Важен причинител на труење со храна, бидејќи произведува два различни вида токсини кои предизвикуваат гастроинтестинални нарушувања.

¹¹ Причинува хемолитичко-уремичен синдром со оштетување на бубрезите.

¹² Најтоксични микотоксини, особено афлатоксин В1 кој е канцероген за црниот дроб.

¹³ Нефротоксин кој предизвикува хронично оштетување на бубрезите.

¹⁴ Предизвикува нарушување на дигестивниот и имуниот систем.

¹⁵ Предизвикува општа слабост на организмот, абдоминални и мускулни болки, невролошки и кардиоваскуларни нарушувања.

¹⁶ Предизвикува невромускулна парализа во човечкиот организам.

¹⁷ Предизвикува функционални и невролошки нарушувања со губење на краткотрајната меморија.

Правилната исхрана е важен фактор во намалувањето на токсичните ефекти, бидејќи храната го зајакнува природниот одбранбен механизам, ја подобрува општата здравствена состојба и ги поддржува процесите на детоксикација во организмот. Примената на нутриционистичките и токсиколошките принципи е суштинска за подобрување на безбедноста на храната и за намалување на ризикот од труења и хронични заболувања предизвикани од присуство на токсични супстанции во храната. Во Табела 6 се прикажани супстанции од храната кои придонесуваат за намалување на токсичните ефекти, како и за подобрување на елиминацијата и намалување на апсорпцијата на токсичните супстанции. Овие супстанции, како што се антиоксиданси, растителни влакна, витамини и одредени биоактивни супстанции, имаат важна функција во одржувањето на хомеостазата и заштитата од штетните ефекти на контаминентите присутни во храната.

Табела 6. Нутриенти и биоактивни супстанции со заштитна улога во намалување на токсичноста

Супстанции кои ги спречуваат токсиколошките ефекти
– Некои витамини (пр. А, Е, С) и минерали (пр. селен) придонесуваат за намалување на оштетувањата предизвикани од слободните радикали во организмот, кои се создаваат под дејство на токсични супстанции (пр. афлатоксини, пестициди и тешки метали). – Глутатионот (ендоген антиоксиданс) има важна улога во намалувањето на токсичниот ефект на многу супстанции во организмот. Ги штити клеточните структури од оксидативно оштетување.
Супстанции кои ја помагаат елиминацијата на токсичните супстанции
– Диеталните влакна (пр. од овес, јаболка, ленено семе и интегрални житарки) имаат способност да апсорбираат токсични супстанции и да ја поттикнат нивната елиминација преку дигестивниот тракт. – Зеленчукот (пр. брокула, карфиол и зелка) содржи органско сулфурно соединение, сулфорафан, кој настанува со ензимска трансформација на глюкозинолатот глюкорафанин под дејство на ензимот мирозиназа при сечење или готвење на зеленчукот. Сулфорафанот ги активира ензимите за детоксикација во црниот дроб.
Супстанции кои ја намалуваат апсорпцијата на токсичните супстанции
– Калциум (Ca) и железо (Fe) ја намалуваат апсорпцијата на олово (Pb) и кадмиум (Cd) во организмот. – Полинезаситени масни киселини (Омега-3) помагаат во намалување на воспалителните процеси и оксидативниот стрес предизвикани од токсични супстанции. – Хлорофил од лиснатиот зеленчук може да ја намали апсорпцијата на афлатоксините. – Пробиотици (пр. од јогурт, кефир и ферментирани производи) ја подобруваат цревната микрофлора и го намалуваат токсичното дејство на некои бактериски токсини.

V. Животната средина и екологијата имаат суштинска улога во токсикологијата на храната, бидејќи контаминентите од воздухот, водата и почвата можат да навлезат во синџирот на исхрана и да предизвикаат акутни или хронични токсични ефекти врз здравјето на луѓето. Токсичните супстанции кои потекнуваат од индустријата, земјоделството и урбаната средина можат директно да ја контаминираат храната и водата, со што влијаат врз нејзината безбедност. Во Табела 7 се прикажани клучни токсични супстанции од животната средина кои имаат влијание врз безбедноста на храната, како и одржливи стратегии за намалување на изложеноста на овие контаминенти.

Табела 7. Токсични супстанции од животната средина и одржливи стратегии за намалување на нивната присутност во храната

Токсични супстанции во животната средина кои влијаат врз безбедноста на храната
• <i>Тешки метали</i> (пр. олово, жива, кадмиум и арсен) се присутни во индустрискиот отпад, контаминираните води, почва и храна (пр. риба, морски плодови, зеленчук и житарки). Тие се акумулираат во храната и можат да предизвикаат оштетување на бубрезите, централниот нервен систем (ЦНС), како и канцерогени ефекти. • <i>Пестициди</i>, кои се применуваат во земјоделството за заштита од штетници, можат да се задржат во храната и да предизвикаат невролошки и ендокрини нарушувања. • <i>Микотоксини</i> (пр. афлатоксини, охратоксини и фумонизини) се создаваат од мувли присутни на житарки, јаткасти плодови и зачини при несоодветно складирање. Тие имаат хепатотоксично и канцерогено дејство. • <i>Неразградливи органски контаминенти</i> (Persistent organic pollutants, POP), диоксини, полихлорирани бифенили и некои полициклични ароматични јаглеродороди се присутни во животната средина од индустриски процеси, согорување на отпадот и пластиката. Се акумулираат во масните ткива на рибите и месото и млечните производи. Предизвикуваат репродуктивни нарушувања и имunosупресија во организмот. • <i>Микропластика</i> и <i>наночестички</i> се присутни во контаминираната вода и морските плодови. Тие предизвикуваат хормонски и метаболички нарушувања.
Одржливи стратегии за намалување на изложеност на токсични супстанции во храната
• Еко-одговорно земјоделство со намалување на употребата на пестициди и други хемикалии. • Поттикнување на органско производство. • Заштита на водните ресурси со прочистување на водите за пиење и контрола на отпадните индустриски води. • Спроведување на регулативи и еколошки стандарди за безбедност на храната, со редовни контроли за откривање на контаминенти во прехранбените производи. • Подигнување на јавната свест преку едукација за здрави прехранбени навики и намалување на изложеноста на контаминирана храна.

Примената на еколошки одржливи практики, имплементацијата на ефикасни контролни мерки, како и почитувањето на релевантни стандарди и регулативи се неопходни за намалување на ризикот од присуство на токсични супстанции во синџирот на исхрана и за заштита на здравјето на луѓето.

VI. Епидемиологијата има значајна улога во проучувањето, следењето, превенцијата и контролата на труењата и заболувањата поврзани со изложеност на токсични супстанции преку храната. Оваа научна дисциплина овозможува идентификација на ризик-фактори, анализа на епидемиски случаи, развој на предвидувачки модели и формулирање на препораки за јавноздравствени интервенции. Епидемиолошките податоци служат како основа за креирање на ефективни регулативи и стратегии насочени кон унапредување на безбедноста на храната и заштита на ранливите категории на население. Значењето на епидемиологијата во токсикологијата на храна е претставено во Табела 8.

Табела 8. Улога на епидемиологијата во токсикологијата на храна

Идентификација на изворите на контаминација
Испитување на присуство на токсични супстанции во храната и проценка на нивните здравствени ефекти предизвикани од консумирање на контаминирана храна (пр. со микотоксини, пестициди, тешки метали, адитиви и бактериски токсини).
Проучување на акутни и хронични труења при изложеност
Изработка на соодветни модели за предвидување на ризици
- Спроведување на статистички анализи за проценка на изложеност. - Проучување на поврзаноста меѓу исхраната и токсичните ефекти со примена на епидемиолошки студии. - Идентификација на ранливи категории на население (пр. деца, бремени жени и лица со хронични заболувања).
Контрола и превенција на ризици и заболувања поврзани со храна
- Имплементација на регулативи и стандарди за проценка на ризик. - Следење на ефектите од регулаторните мерки и јавноздравствена безбедност.
Примери на епидемиолошки испитувања во токсикологија на храната
- Висока корелација помеѓу изложеноста на афлатоксини преку храната (пр. јаткасти плодови) и зголемениот ризик од појава на рак на црниот дроб. - Висока корелација помеѓу консумирање на риби (пр. туна) со висока содржина на жива и зголемен ризик од развојни нарушувања кај децата. - Долготрајната изложеност на органофосфорни пестициди е поврзана со зголемен ризик од појава на Паркинсонова болест. - Епидемиолошките анализи на случаи на салмонелоза покажале поврзаност помеѓу консумирање на контаминирани производи и зголемен ризик од акутно труење со храна.

Епидемиолошките методи, како што се опсервациските студии и случај–контролните студии, овозможуваат проценка на врската помеѓу консумирањето на контаминирана храна и појавата на специфични здравствени нарушувања, како што се карциномите, невролошките и хормоналните нарушувања. Податоците кои се добиени преку епидемиолошки истражувања се клучни за донесување научно засновани одлуки во областа на регулативата и јавното здравство.

Епидемиологијата е тесно поврзана со токсикологија на храната преку следење на изложеноста на популацијата на токсични супстанции, проценка на здравствените ефекти и идентификација на критични точки во производствениот и дистрибутивниот синџир на храна. Нејзината примена овозможува формулирање на ефикасни политики за заштита на јавното здравје, унапредување на безбедноста на храната и промоција на здрави прехранбени навики.

Токсикологијата на храна претставува клучна научна основа за регулативата и целокупната практика во областа на безбедноста на храната и јавното здравје. Таа овозможува идентификација, проценка и управување со ризици поврзани со хемиски, биолошки и физички контаминенти во храната. Без јасно разбирање на токсичните својства на хемикалиите кои можат да се најдат во храната, како што се адитиви, пестициди, микотоксини, тешки метали и природни биотоксини, невозможно е да се воспостават валидни здравствени стандарди и регулаторни граници. Токму затоа, токсикологијата е суштински дел од сите процеси на развој на политики, прописи и практики кои имаат цел да обезбедат храна која е безбедна за консумирање. Покрај тоа, таа претставува основа за воспоставување на системи за контрола на квалитетот, како и за проценка на ризикот во синџирот на храна од производство до потрошувачка.

Поглавје 2. Основни принципи на токсикологија

Токсикологијата на храна ги испитува токсичните хемикалии во храната, нивната природа, ефектите и начините за нивно откривање и определување. Разбирањето на нејзините основни принципи е од суштинско значење за проценка на безбедноста на храната и нејзиното потенцијално влијание врз животот и здравјето на луѓето.

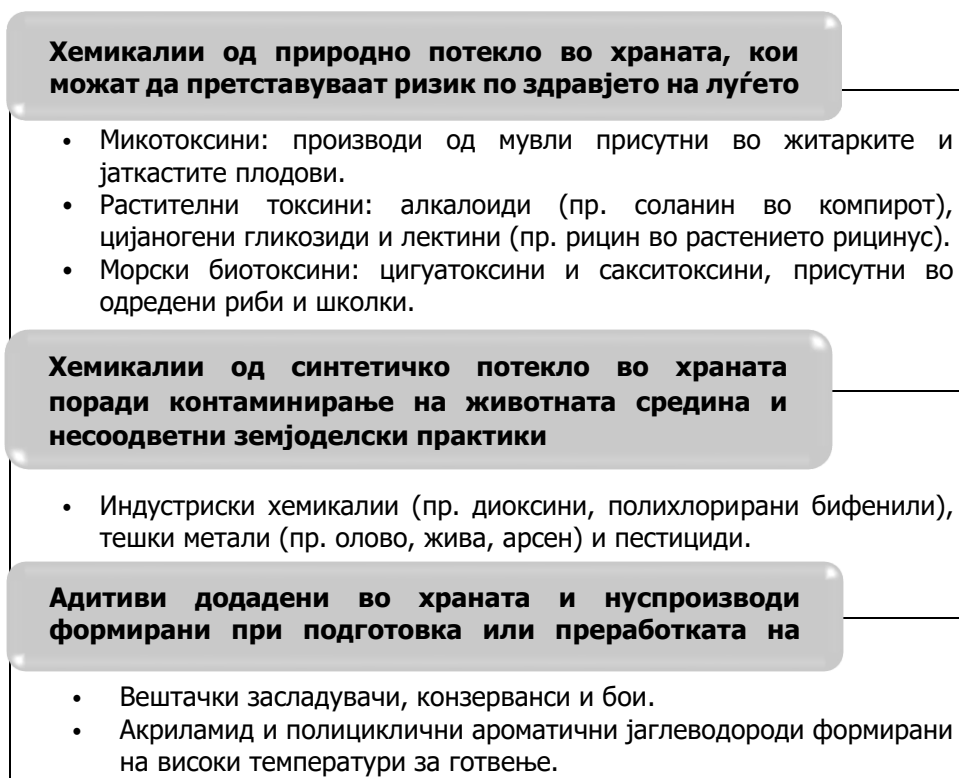
2.1. Токсичност и токсични хемикалии во храната

Токсичноста претставува својство на хемикалијата или супстанцата да предизвика штетни или токсични ефекти врз живите организми, вклучително луѓето, животните и растенијата. Степенот на токсичноста зависи од повеќе фактори, како што се природата и количеството на супстанцата која се внесува во организмот, начинот и времетраењето на изложеност, зачестеноста на контактот, како и биолошките карактеристики на изложениот организам (Слика 1).

Природа на супстанцата
• физичко-хемиски состав, растворливост, стабилност
Количество на супстанцата внесена во организмот
Начини на изложеност на организмот
• преку уста (орален; ингестија) • преку белите дробови (инхалација) • преку кожа (дермален) • со инјекција (интравенозно, интрамускулно)
Времетраење и зачестеност на изложеност
• акутна, еднократна или краткотрајна изложеност на висока доза (пр. труење со цијаниди) • субакутна, континуирана изложеност на умерени дози во период од неколку денови до неколку недели • хронична, долготрајна изложеност на ниски дози во период од неколку месеци до неколку години (пр. труење со тешки метали)
Биолошки карактеристики на организмот
• возраст, пол, здравствена состојба, генетска предиспозиција, нутритивен статус

Слика 1. Фактори кои влијаат врз токсиколошкиот профил на супстанцата

Токсичноста во организмот се манифестира преку различни симптоми, како што се: оштетување на ткивата, нарушувања на метаболизмот и функцијата на органите, и смртен исход, доколку не се преземат соодветни мерки. Во контекст на безбедноста на храната, токсичноста се однесува на присуство на штетни супстанции кои можат да ја контаминираат храната и да предизвикаат акутни или хронични здравствени проблеми при консумирање. Токсичните хемикалии во храната може да се класифицираат во неколку групи според различни критериуми, како што се нивното потекло, хемиската структура, механизмот на дејствување или токсичните ефекти врз организмите. Оваа класификација е прикажана на Слика 2.



Слика 2. Класификација на токсични хемикалии во храната според потекло и дејство

2.2. Однос доза – одговор во токсикологија

Токсичниот ефект на хемикалијата зависи од нејзината доза. Односот доза – одговор е основниот принцип во токсикологијата кој опишува како интензитетот на биолошкиот одговор се менува со различни нивоа на изложеност на некоја хемикалија. Оваа врска е од

суштинско значење за разбирање на токсичноста на хемикалите и за определување на безбедното ниво на изложеност. Основните елементи на односот доза – одговор се:

Доза. Претставува количество супстанца на кое е изложен еден организам. Најчесто се изразува како концентрација во однос на телесната маса (пр. mg/kg телесна маса, т. м. или mg/kg т. м./ден). Дозата го зема предвид апсорбираното количество и телесната маса на организмот, а често и времетраењето на изложеноста¹⁸.

Одговор. Биолошки ефект кој е забележан во организмот поради изложеност на хемикалија. Одговорите може да варираат од минимални или незначителни ефекти, како што е мала промена во ензимската активност во црниот дроб, до сериозни и интензивни влијанија и исходи, како што е невротоксичност или смрт на организмот. Интензитетот на одговорот зависи од концентрацијата на хемикалијата, начинот и времетраењето на изложеност и видот на организмот.

Односот доза – одговор има широка примена во токсикологијата, особено во следните области:

а/ проценка на ризикот при изложеност на хемикалии во животната и работната средина, како и во контекст на јавноздравствена безбедност;

б/ дефинирање на регулаторните стандарди и безбедносните граници при утврдување на максимални резидуални нивоа (*Maximum Residue Level*, MRL) за пестициди и контаминенти во храната, прифатлив дневен внес (*Acceptable Daily Intake*, ADI) и референтни дози (*Reference Doses*, R_{FD}) за различни хемикалии;

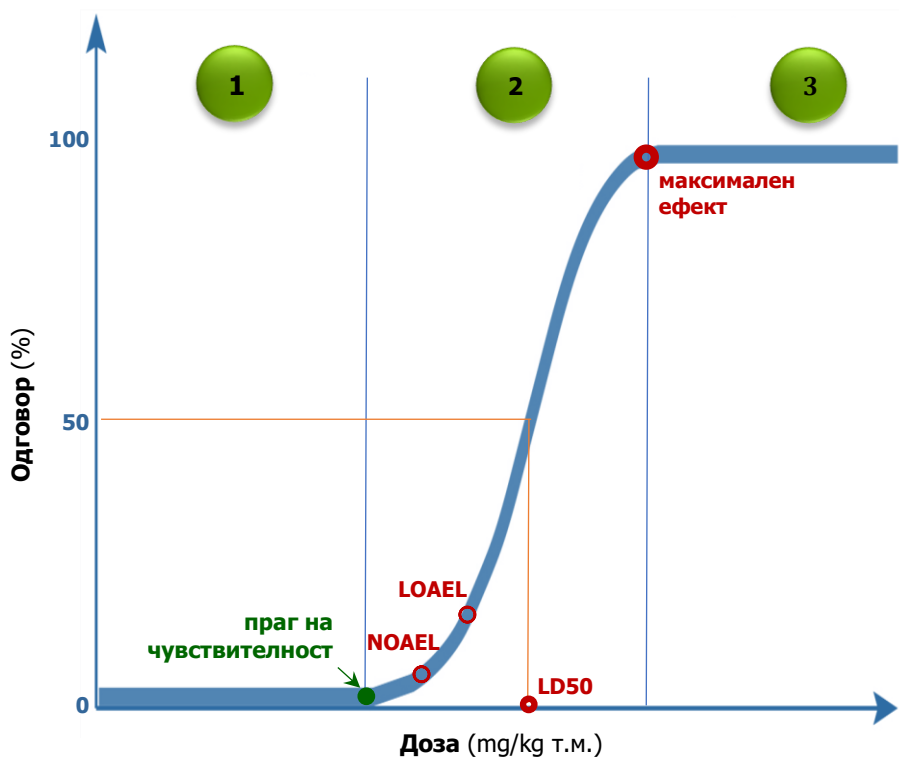
в/ спроведување на епидемиолошки студии кои го анализираат односот меѓу нивоата на изложеност и здравствените исходи кај популацијата.

Разликите во односот доза – одговор можат да произлезат од различни индивидуални фактори, како што се генетските варијации, возраста, здравствената состојба и метаболичките особености, кои значително влијаат врз биолошкиот одговор. Исто така, изложеноста на комплексни смеси на хемикалии во животната средина може да предизвика интеракции помеѓу супстанците, што дополнително ја усложнува проценката на односот доза – одговор. Секако, откривањето и разбирањето на ефектите од изложеност на многу ниски дози и понатаму останува значаен научен и технолошки предизвик во современата токсикологија. Постојат неколку различни видови дози со кои се испитуваат ефектите на хемикалите врз организмот, прикажани во Табела 9 и на Слика 3.

¹⁸ Контакт на организмот со хемикалија преку кожата, воздухот, храната или вода. Изложеноста може да биде акутна (<24 часа) и хронична (недели/месеци/години).

Табела 9. Видови дози и нивно значење во проценката на токсичните ефекти врз организмот

Апсолутна доза
- Вкупно количество на хемикалија (mg) којашто организмот ја примил.
Ефективна доза 50 % (Effective Dose 50, ED50)
- Доза при која 50 % од популацијата покажува специфичен ефект.
- Се користи за терапевтски или корисни ефекти на лековите.
Смртоносна доза 50 % (Lethal Dose 50, LD50)
- Доза потребна да убие 50 % од испитуваната популација на експериментални животни.
- Се користи за споредба на релативната токсичност на супстанците.
Апликативна доза
- Количество на хемикалија (mg) внесена орално во организмот или нанесена врз кожата.
Апсорбирана доза
- Количество на хемикалија (mg) апсорбирана во организмот.
Терапевтска доза
- Количество на хемикалија (mg) која предизвикува корисен (терапевтски) ефект.
Токсична доза
- Количество на хемикалија (mg) која предизвикува штетни ефекти, но не и смрт.
Неефективна доза (No Observed Effect Level, NOEL)
- Највисока доза на која не се забележуваат ефекти во организмот.
Гранична доза (праг на доза)
- Минимална доза која предизвикува забележлив ефект.
Највисока доза без забележани несакани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)
Најниска доза со која се забележани несакани ефекти (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL)
Акутна доза
- Една висока доза внесена во организмот за краток временски период.
Хронична доза
- Мало количество на хемикалија која се внесува во организмот во подолг временски период.
Кумулативна доза
- Вкупното количество хемикалија кое организмот го акумулира во текот на одреден временски период, како резултат на повторувачка или континуирана изложеност. Оваа доза ја одразува вкупната изложеност и може да ја зголеми токсичноста, особено ако супстанцата се таложи во ткивата или не се елиминира брзо.
Експозициска доза
- Количество хемикалија на кое организмот е изложен од надворешната средина преку дишење, исхрана, кожа или други патишта на внесување (пр. изложеност на пестициди преку консумирање на контаминирана храна).



Слика 3. Однос доза – одговор во опсег: (1) без ефект, (2) зголемување на ефектот со зголемување на доза и (3) максимален ефект

Разбирањето на односот доза – одговор е од клучно значење во токсикологијата, бидејќи овозможува предвидување на потенцијалното влијание на токсичните хемикалии, утврдување на безбедносни граници, контрола на токсичните ефекти врз живите организми и развивање политики за заштита на јавното здравје.

2.3. Токсични ефекти

Постојат неколку различни видови токсични ефекти кои можат да се појават во организмот по изложеност на токсични хемикалии. Тие се класифицираат според времетраењето, местото на делување, природата на ефектите и промените кои ги предизвикуваат (Слика 4, Табела 10).

Акутни токсични ефекти
– Брзи и непосредни штетни ефекти кои се јавуваат кратко време по изложеност на висока доза на хемикалија.
Хронични токсични ефекти
– Долготрајни здравствени ефекти кои се развиваат поради повеќекратно изложување на ниска доза на хемикалија во текот на подолг временски период.
Одложени (латентни) токсични ефекти
– Токсични ефекти кои се манифестираат по определено време, често по прекин на изложеноста на токсична хемикалија (пр. рак на грло на матка како резултат на изложеност на диетилстилбестрол <i>in utero</i>).
Реверзибилни (повратни) токсични ефекти
– Ефекти кои исчезнуваат по прекин на изложеноста на токсична хемикалија и по обновувањето на оштетените функции или ткива на организмот (пр. надразнување на мукозно ткиво, лесни нарушувања на функцијата на црниот дроб). – Не предизвикуваат трајно оштетување.
Иререверзибилни (неповратни) токсични ефекти
– Ефекти кои не се повлекуваат по прекин на изложеноста на токсична хемикалија и доведуваат до трајно оштетување на ткивата или органите (пр. фиброза на белите дробови, канцер, оштетување на нервниот систем).
Локални токсични ефекти
– Ограничени на местото на контакт со хемикалијата (пр. кожа, очи, мукозни мембрани).
Системски токсични ефекти
– Влијаат врз целиот организам или одредени органски системи.

Слика 4. Класификација на токсични ефекти во организмот

Табела 10. Видови токсични ефекти и хемикалии кои ги предизвикуваат

Канцероген ефект – развој на малигни тумори (рак) Некои хемикалии го зголемуваат ризикот од развој на рак преку оштетување на DNA, промовирање на неконтролирана клеточна делба или потиснување на механизмите за поправка на клетките. Пример: Тешки метали (арсен, кадмиум, хром, никел), органски растворувачи и индустриски хемикалии (бензен, формалдехид, винил хлорид), пестициди (глифосат, DDT), полициклични ароматични јаглеводороди (бензопирен, нафтаген), микотоксини (охратоксин А, афлатоксини) и контаминенти од животната средина (диоксини, фурани, радон гас).
Мутагени и кластогени ефекти Мутаген ефект – промени (мутации) во генетскиот материјал (DNA) на клетките. Овие промени можат да доведат до генетски нарушувања, канцерогенеза и репродуктивни проблеми. Мутагените хемикалии можат да влијаат врз соматските или герминативните клетки, предизвикувајќи рак или наследни мутации. Пример: Тешки метали (арсен, кадмиум, хром, олово), органски растворувачи и индустриски хемикалии (бензен, формалдехид, винил хлорид, акриламид), пестициди (глифосат, DDT, малатион), PAH (бензопирен, нафтаген), природни хемикалии (афлатоксини, охратоксин А, соланин), јонизирачко (X-зраци, гамма-зраци) и UV-зрачење. Кластоген ефект – оштетување на хромозомите, што може да доведе до клеточна дисфункција, рак, спонтани абортуси или вродени нарушувања. Пример: Бензен, винил хлорид, формалдехид, арсен, јонизирачко зрачење.
Репродуктивно-развојна токсичност Токсични ефекти врз репродуктивниот систем или потомството, намалена плодност, хормонски нарушувања, вродени дефекти и спонтани абортуси. Пример: Тешки метали (олово, кадмиум, жива, арсен), органски растворувачи и индустриски хемикалии (бензен, толуен, фталати, бисфенол А), пестициди (глифосат, малатион), биотоксини (охратоксин А, зеараленон), природни хемикалии од растително потекло (аристолохинска киселина).
Имунотоксичност Токсични ефекти врз имунолошкиот систем. Активација или инхибиција на имунолошкиот систем доведува до зголемена подложност на инфекции или воспаленија во организмот. Пример: Диоксините го инхибираат имунолошкиот одговор, додека никелот може да предизвика хиперсензитивност и алергиски реакции.
Невротоксичност Токсични ефекти врз централниот и периферниот нервен систем. Можат да предизвикаат акутни или хронични невролошки оштетувања. Пример: Тешки метали (олово, жива, арсен, манган), органски растворувачи (толуен, бензен, хлороформ), пестициди (органофосфорни, карбамати, пиретроиди) и биотоксини (ботулински токсин).
Нефротоксичност Токсични ефекти врз бубрезите. Пример: Органски растворувачи и индустриски хемикалии (етилен гликол, толуен), тешки метали (кадмиум, олово, жива), микотоксини (охратоксин А) и природни хемикалии од растително потекло (аристолохинска киселина).

Табела 10. Видови токсични ефекти и хемикалии кои ги предизвикуваат (продолжение)

Ендокрина токсичност
Токсични ефекти врз хормонскиот систем, нарушување на нормалното функционирање на ендокрините жлезди во организмот. Пример: Фталатите го нарушуваат функционирањето на репродуктивниот систем, додека полихлорираните бифенили – хормонската рамнотежа.
Хепатална токсичност
Токсични ефекти врз црниот дроб, со нарушување на неговите метаболички, синтетички и детоксикациски функции. Пример: Ацетаминофенот (парацетамол) во високи дози предизвикува оштетување на хепатоцитите, додека хлороформот и некои индустриски растворувачи можат да доведат до хронична хепатотоксичност.

Овие токсични ефекти во организмот можат да се појават поединечно или комбинирани во зависност од видот на хемикалијата, дозата и изложеноста. Познавањето на ефектите е значајно за заштита на животот и здравјето на луѓето.

2.4. Механизми на токсичност

Механизмите на токсичност опишуваат како токсичните хемикалии делуваат врз организмот за да предизвикаат несакани ефекти. Овие механизми можат да бидат многу комплексни, бидејќи вклучуваат интеракции на молекуларно, клеточно и системско ниво. Токсичните хемикалии можат да влијаат врз биолошките системи преку различни механизми, како што се инхибиција на ензимите, производство на реактивни кислородни видови, нарушување на функционалноста на клеточната мембрана, интеракција со генетскиот материјал или со рецепторите, инхибиција на транспортните процеси, нарушување на енергетскиот механизам, индукција на апоптоза¹⁹ и некроза²⁰, хемиска конкуренција на есенцијални молекули и други механизми.

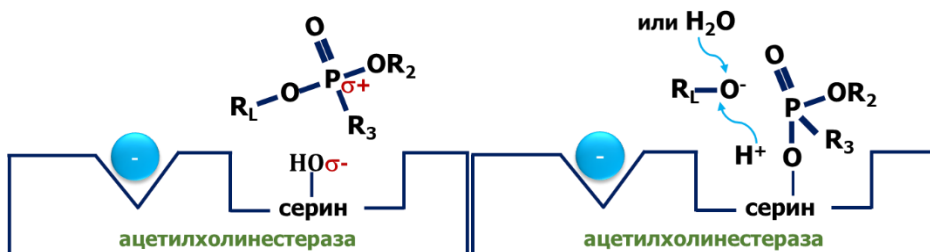
- Инхибиција на ензимите предизвикуваат многу токсични хемикалии со блокирање или модификација на активноста на ензимите, што доведува до нарушување на метаболичките процеси. На пример:
 - Органофосфорните соединенија (пр. пестициди и хемикалии со специфична токсичност врз ЦНС) и карбаматите се врзуваат за хидроксилната група на серинскиот остаток во активниот центар на ензимот ацетилхолинестераза (Acetylcholinesterase, AChE). Ова ковалентно врзување е многу стабилно, што го прави

¹⁹ Програмирана клеточна смрт.

²⁰ Насилна, патолошка клеточна смрт.

ензимот неактивен и неспособен да го хидролизира ацетилхолинот (важен невротрансмитер во ЦНС) до оцетна киселина и холин, што доведува до негова акумулација во нервните синапси и нарушување на функцијата на нервниот систем (Слика 5);

- Цијанидите го блокираат клеточното дишење преку инхибиција на ензимот цитохром-оксидаза, кој е клучен за пренос на електрони во митохондриите. Ова го спречува производството на енергија (ATP) во клетките, што резултира со недостаток на кислород и смрт на клетките, особено во мозокот и срцето.

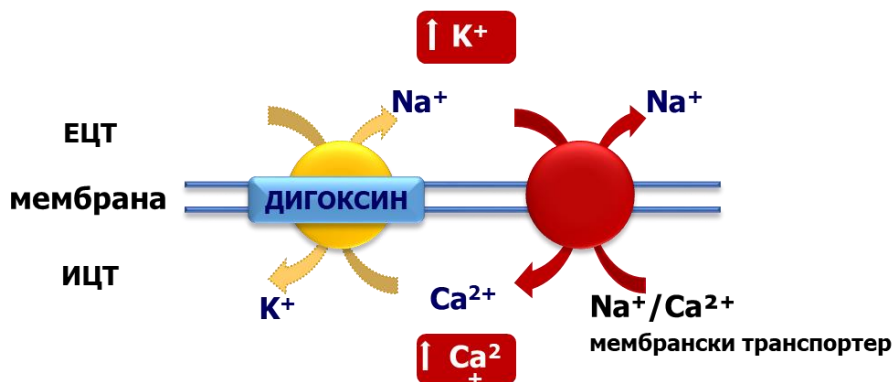


Слика 5. Механизам на инхибиција на ацетилхолинестераза со органофосфорни соединенија

- Реактивните кислородни соединенија или слободни радикали кои се формираат како резултат на дејството на некои хемикалии во организмот ги оштетуваат клеточните мембрани, протеините и DNA. На пример:
 - Паракват (хербицид), генерира ROS и предизвикува оксидативен стрес и оштетување на клеточната структура на алвеолите во белите дробови;
 - Бензо(а)пирен, се метаболизира во реактивен метаболит кој ја оштетува DNA и предизвикува мутации.
- Нарушувањето на структурата и функцијата на клеточната мембрана поради директното дејство на некои хемикалии доведува до губење на клеточниот интегритет, нарушување на хомеостазата и клеточна смрт. На пример:
 - Хемолизините од бактерии, како што е *Staphylococcus aureus*, ги разградуваат клеточните мембрани на еритроцитите;
 - Етанолот може да ја наруши мембранската структура преку растворање на липидите.
- Интеракцијата на генетскиот материјал со некои хемикалии може да предизвика оштетување на DNA, што доведува до мутации, канцерогенеза или апоптоза. На пример:

- Ултравиолетово (UV) зрачење, особено UV-B (280–315 nm) и UV-C (100–280 nm) може да предизвика оштетување на DNA.
- Алкилирачки соединенија, кои внесуваат алкилни групи (пр. $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$) во структурата на DNA, може да предизвикаат структурни промени и нарушување на нејзината репликација и транскрипција.
- Интеракција на рецепторите со некои токсични хемикалии кои го имитираат или блокираат нормалното врзување на природните лиганди со истите рецептори доведува до нарушување на сигналните патишта во клетката. На пример:
 - Диоксините се врзуваат за Ah-рецепторот (*Aryl hydrocarbon Receptor*, AhR), важен молекуларен сензор за хемикалии во организмот, што предизвикува активирање на низа молекуларни и клеточни процеси со потенцијално штетни ефекти, како што се канцерогенеза, хормонални нарушувања, имуносупресија и невротоксичност.
 - Бисфенол А може да го имитира дејството на естрогените хормони и да ја наруши хормонската рамнотежа во организмот.
- Инхибиција на транспортните процеси предизвикуваат некои хемикалии кои го попречуваат транспортот на јони или молекули низ клеточните мембрани. На пример:
 - Тетродотоксинот го блокира транспортот на натриумовите јони низ јонските канали во нервните клетки, што се манифестира со инхибиција на нервната спроводливост и парализа на организмот;
 - Дигоксинот (кардиотоничен гликозид) ја инхибира активноста на Na^+/K^+ -АТРазата (есенцијален мембрански ензим и јонска пумпа), со што се намалува транспортот на натриум и калиум низ клеточната мембрана. Ова доведува до зголемување на интрацелуларната концентрација на натриум во клетката, кој индиректно го инхибира $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ мембранскиот транспортер (разменувач), што предизвикува акумулација на калциум во клетката и резултира со зголемена контрактилност²¹ на срцевиот мускул и промени во срцевиот ритам (Слика 6).

²¹ Способноста на срцевиот мускул (миокардот) активно да се контрахира и да создаде сила за испумпување на крвта.



Слика 6. Механизам на дејство на дигоксин врз Na^+/K^+ -АТРазата и ефекти врз јонската рамнотежа (ЕЦТ - Екстрацелуларна течност, надворешен простор околу клетката; ИЦТ - Интрацелуларна течност, цитоплазма)

- Нарушување на енергетскиот метаболизам – предизвикуваат хемикалии кои го попречуваат производството на енергија во митохондриите, што доведува до нарушување на функцијата на клетките. На пример:
 - Цијанидите се силни инхибитори на електронскиот транспортен синџир во митохондриите, со што го блокираат процесот на оксидативна фосфорилација и спречуваат создавање на аденозин трифосфат (*Adenosine triphosphate*, АТР);
 - Арсенот (As) ги инхибира ензимите во циклусот на лимонската киселина, познат и како Кребсов циклус.
- Индукција на апоптоза или некроза – предизвикуваат некои хемикалии во организмот. На пример:
 - Цијанотоксините можат да предизвикаат апоптоза, нарушување на клеточните функции или оштетувања на органите и ткивата;
 - Афлатоксините предизвикуваат некроза на црниот дроб.
- Хемиска конкуренција за есенцијални молекули:

Одредени супстанции кои имаат повисок афинитет за врзување на специфични рецептори, ензими или структури во клетките можат да ги истиснат или заменат есенцијалните елементи или молекули кои се неопходни во метаболизмот на клетките. Оваа конкуренција може да доведе до нарушувања на клеточниот метаболизам и нормалната функција на органите. На пример:

 - Оловото и кадмиумот можат да го истиснат и заменат калциумот од протеинските молекули и коскениот ткиво, со што го нарушуваат преносот на нервните импулси,

- минерализацијата на коските и функцијата на бубрезите, што доведува до невролошки и бубрежни оштетувања;
- Јаглеродмоноксид (CO), кој има многу повисок афинитет за хемоглобинот од кислородот, формира стабилен карбоксихемоглобин. На тој начин го спречува транспортот на кислород до ткивата, предизвикувајќи хипоксија со потенцијално сериозни здравствени последици.

Овие механизми се основа за разбирање на начините на кој токсичните хемикалии предизвикуваат штетни ефекти во организмот и помагаат во развојот на ефективни стратегии за намалување на изложеноста и заштита на јавното здравје.

2.5. Дејство на токсичните хемикалии врз клетките на организмот

Токсичните хемикалии делуваат врз клетките на организмот преку различни механизми, предизвикувајќи притоа клеточно оштетување, дисфункција или смрт на клетките. Ефектите ќе зависат од природата на хемикалијата, дозата на изложеност и чувствителноста на клетките. Најзначајни дејства на токсичните хемикалии на клеточно ниво се интеракција со клеточната мембрана, нарушување на клеточниот метаболизам, оштетување на DNA и мутагенеза, нарушување на клеточната функција на протеините, нарушување на клеточната сигнализација, интеракција со имунолошкиот систем и механизми на клеточна смрт.

2.5.1. Интеракција со клеточна мембрана

Некои хемикалии можат да ја променат структурата и функцијата на клеточната мембрана, што доведува до нарушување на виталните клеточни процеси, како што се транспортот на супстанции, сигнализацијата и одржувањето на јонската рамнотежа. Во Табела 11 се прикажани примери за влијанието на различни токсични хемикалии врз структурата и функцијата на клеточната мембрана.

Табела 11. Влијание на токсичните хемикалии врз структурата и функцијата на клеточната мембрана

Липидна пероксидација
– Реактивните хемикалии (пр. слободни радикали) можат да ги нападнат мембранските липиди, предизвикувајќи губење на интегритетот на мембраната и разградување на клетките.
Нарушување на јонските канали
– Интерференција на одредени хемикалии со функцијата на јонските канали има силно влијание врз јонската хомеостаза и клеточната сигнализација ²² .
Променета пропустливост на клеточната мембрана
– Промените во составот на липидите можат да ја нарушат функцијата на рецепторите и ензимите поврзани со мембраната, што влијае врз транспортот и интрацелуларната комуникација.

2.5.2. Нарушување на клеточниот метаболизам

Нарушувањето на клеточниот метаболизам претставува дисфункција на нормалните биохемиски процеси во клетките кои се одговорни за производство на енергија, синтеза на есенцијални молекули и елиминација на отпадни супстанции (метаболити). Оваа состојба може да се појави при изложеност со токсични хемикалии кои ги инхибираат или модифицираат метаболичките процеси во организмот. Се манифестира со многу несакани ефекти, како што се инхибиција на ензимите, дисфункција на митохондриите со недостаток на енергија или оксидативен стрес. На пример:

- Ензимска инхибиција
 - Интеракција на ензимите со тешки метали (пр. олово, жива, кадмиум, арсен) предизвикува намалување или целосно губење на нивната функција. Оваа состојба може да доведе до нарушување на клучните биохемиски процеси и токсичност на клеточно ниво²³.
- Дисфункција на митохондриите и енергетски дефицит
 - Токсичните хемикалии (пр. цијаниди) го попречуваат транспортот на електрони во митохондриите (клучни органели во клетката одговорни за производство на енергија во форма на АТФ), регулацијата на клеточниот метаболизам и контрола на апоптоза и некроза.

²² Сложен процес преку кој клетките комуницираат меѓусебно и реагираат на надворешни и внатрешни стимули. Овој процес е од суштинско значење за преживување, раст, диференцијација и функција на клетките во организмот.

²³ Клеточна токсичност или цитотоксичност се однесува на оштетување или нарушување на структурата и/или функцијата на клетките, предизвикана од изложеност на токсични супстанции.

- Оксидативен стрес
 - Прекумерното производство на реактивни кислородни видови предизвикува оштетување на протеините, липидите и DNA. ROS ги опфаќаат молекулите и радикалите кои содржат кислород и се високо реактивни, како што се супероксидниот анјон (O_2^-), водородниот пероксид (H_2O_2) и хидроксилниот радикал ($\bullet OH$).

Индукцијата на оксидативен стрес со хемикалии е широко користен метод за проучување на влијанието на ROS врз клетки, ткива и организми, како и во истражувањата на рак, невро-дегенеративни нарушувања (пр. Алцхајмерова и Паркинсонова болест), кардиоваскуларни заболувања, дијабетес и стареење.

2.5.3. Оштетување на DNA и мутагенеза

Хемикалиите присутни во храната, како што се пестициди, полициклични ароматични јаглеводороди, микотоксини, нитрозамини и бензен можат да предизвикаат директно или индиректно оштетување на DNA. Ова оштетување може да се случи преку:

- Формирање на DNA-аддукти²⁴ настанати со ковалентно врзување на одредени хемикалии (пр. PAH, афлатоксини и нитрозамини), со азотните бази, најчесто гванин во DNA.
- Прекин на DNA-низата, поради дејството на јонизирачкото зрачење или некои хемикалии кои ги раскинуваат фосфодиестерските врски во DNA-структурата.
- Инхибиција на механизмите за поправка на DNA:
 - Намалувањето на способноста на клетките да ги поправат оштетувањата може да доведе до појава на многубројни мутации. Мутагенезата, како резултат на ваквите оштетувања, претставува значителен ризик, бидејќи може да доведе до канцерогенеза.

Редовниот мониторинг на одредени контаминенти во храната и почитувањето на стандардите за безбедност имаат суштинско значење за заштита на животот и здравјето на луѓето.

2.5.4. Нарушување на клеточната функција на протеини

Протеините, како есенцијални молекули за клеточната функција, можат да бидат оштетени од некои хемикалии, директно

²⁴ DNA-аддукт е сегмент од DNA кој е ковалентно врзан за хемикалија со потенцијално канцерогено дејство. Овие врзувања можат да предизвикаат мутации, а со тоа и да го иницираат процесот на канцерогенеза (развој на рак).

или индиректно, преку различни механизми. Овие оштетувања можат да доведат до нарушување на нивната структура и функција, инхибиција на ензимска активност, како и забрзана деградација или агрегација на протеините. Поради тоа се нарушуваат критични клеточни процеси како што се метаболизмот, клеточната сигнализација и биолошките процеси преку кои клетката ги поправа оштетувањата кои настануваат во нејзините структури, особено во DNA, протеините и мембраните, за да го зачува својот интегритет и функција. Оштетувањето на протеините може да настане со ковалентни модификации, оксидативен стрес, инхибиција на ензимите или нивна денатурација. На пример:

- Ковалентни модификации на протеини
 - Реактивните хемикалии можат ковалентно да се врзат за активните места на протеините, најчесто преку сулфхидрилните (-SH) групи на цистеинските остатоци, при што се нарушува нивната структура и функција во различни биохемиски процеси.
- Оксидативен стрес
 - Реактивните кислородни видови предизвикуваат оксидација на аминокиселините, што резултира со неправилно виткање на протеините или нивна деградација.
- Инхибиција на ензимите
 - Одредени хемикалии се врзуваат за ензимите и ја блокираат нивната активност, што може да доведе до метаболички дисфункции (пр. рицинот ги инхибира рибозомите и ја спречува синтезата на протеините во клетката).
- Денатурација (агрегација) на протеини
 - Минералните киселини или тешките метали можат да ги оштетат и/или денатурираат протеините, правејќи ги нефункционални. Овие промени можат да доведат до клеточен стрес и активација на апоптоза.

Нарушувањето на функција на протеините може да предизвика сериозни последици, како што се клеточна дисфункција, воспаление и развој на хронични заболувања.

2.5.5. Нарушување на клеточната сигнализација

Клеточното сигнализирање ги опфаќа процесите преку кои клетките комуницираат и реагираат на надворешни или внатрешни сигнали. Хемикалиите можат да го променат клеточното сигнализирање преку различни механизми, кои многу често резултираат со апоптоза или некроза, инфламаторни процеси, клеточна дисфункција, канцерогенеза и невротоксичност. На пример:

- Врзување со рецептори
 - Хемикалијата бисфенол А предизвикува нарушување на ендокриниот систем преку имитирање или блокирање на дејството на природните хормони со врзување за истите хормонски рецептори.
- Пречки во трансдукција²⁵ на сигналот
 - Модулирањето на сигналните молекули ги нарушува клеточните одговори. Трансдукцијата на сигналот е процес во клеточната биологија преку кој клетките примаат, обработуваат и реагираат на надворешни или внатрешни сигнали. Овој механизам овозможува комуникација помеѓу клетките и нивно приспособување на промените во околината.

2.5.6. Интеракции со имунолошкиот систем

Интеракцијата на имунолошкиот систем со хемикалиите претставува сложен процес кој може да резултира со различни ефекти врз здравјето на луѓето. Одредени хемикалии можат да го модулираат имунолошкиот одговор, предизвикувајќи имуносупресија, автоимуни нарушувања или хронични воспалителни реакции. Овие ефекти зависат од видот на хемикалијата, дозата, времетраењето на изложеноста и индивидуалната чувствителност. На пример:

- Имуносупресија
 - Намалена активност на имунолошкиот систем може да настане поради изложеност на диоксини, ПАХ или тешки метали, со што се зголемува подложноста на инфекции и развој на некои видови тумори.
- Автоимуни реакции
 - Изложеност на органски растворувачи (пр. трихлоретилен) може да предизвикаат намалување на имунолошката толеранција и да го поттикнат развојот на системски лупус еритематозус²⁶ или други автоимуни нарушувања.
- Воспалителни реакции
 - Хронична изложеност на азбест, кристален силициум диоксид или жива може да предизвика постојани инфламаторни реакции, кои се вклучени во патогенезата

²⁵ Фундаментален биолошки процес во кој сигналите или генетскиот материјал се пренесуваат од една клетка или молекула на друга.

²⁶ Комплексно и хронично автоимунно заболување, предизвикано од нарушена регулација на имуниот систем, што доведува до продукција на автоантитела кои ги напаѓаат здравите клетки и ткивата во организмот.

на фиброза²⁷, автоимуни нарушувања и хронични органски заболувања.

2.5.7. Механизми за клеточна смрт

Изложеноста на хемикалии може да активира различни механизми на клеточна смрт во зависност од видот на хемикалијата, дозата и видот на целните клетки. Клеточната смрт е сложен биолошки процес кој може да биде контролиран (програмиран) или неконтролиран. При изложеност на хемикалии најчесто се активираат следните механизми:

- Апоптоза
 - Програмирана клеточна смрт која ја предизвикуваат одредени хемикалии (пр. пестициди и диоксини), како резултат на оштетување на DNA, нарушување на функцијата на митохондрите или на клеточната сигнализација.
- Некроза
 - Неконтролирана форма на клеточна смрт предизвикана од тешко акутно оштетување, многу често придружена со воспалителен процес од присуство на хемикалии (пр. етанол и бензен).
- Автофагија²⁸
 - Клеточна самодигестија како одговор на метаболички или оксидативен стрес. Овој механизам може да има заштитна улога, но во одредени услови доведува до разградување на виталните клеточни структури и клеточна смрт.

Разбирањето на овие механизми е значајно за интерпретација на токсичните ефекти на хемикалиите врз клетките, ткивата и органите.

2.5.8. Одбранбени механизми на клетките против хемикалии

Клетките имаат развиено сложени одбранбени механизми за заштита од токсичните ефекти на хемикалиите. Овие механизми се насочени кон неутрализација на токсичните хемикалии, поправка на оштетувањата и одржување на клеточната хомеостаза. Клучните

²⁷ Патолошки процес во кој доаѓа до прекумерно таложување на фиброзно (сврзно) ткиво, особено колаген, во органите и ткивата како одговор на хронична повреда, воспаление или изложеност на токсични хемикалии.

²⁸ Автофагија е природен, регулиран процес во клетките преку кој оштетените органели (агрегати), протеини или други клеточни структури се разградуваат и рециклираат. Овој механизам е клучен за одржување на клеточната хомеостаза, преживување под стрес и спречување на акумулација на оштетени молекули кои би можеле да доведат до болести.

механизми кои клетките ги користат за одбрана се: детоксикација преку ензимските системи, антиоксидативни системи, поправка на оштетувањата во DNA и ефлукс на хемикалии. На пример:

- Детоксикација преку ензимски системи
 - Клетките користат метаболички ензими од фамилијата цитохром P450 (CYP) за трансформација на токсичните хемикалии во поларни и помалку штетни метаболити кои можат полесно да се излачат од организмот.
- Антиоксидативни системи
 - За неутрализација на слободните радикали, клетките користат антиоксидативни ензими (пр. супероксид дисмутаза и каталаза), како и неензимски антиоксиданси, како што се глутатион и витамини A, C и E.
- Поправка на оштетената DNA се остварува преку поправка на оксидирани или алкилирани бази (1), поправка на нуклеотиди (2) и поправка на прекинатиот двоен синџир во молекулата на DNA (3)
- Ефлукс²⁹ на хемикалии (транспорт надвор од клетката)
 - Клетките користат мембрански транспортери, како што е P-гликопротеин (ABCB1), кои овозможуваат активно изнесување (ефлукс) на хемикалии (и нивни метаболити) од внатрешноста на клетката, по нивното навлегување. Овие транспортери ја намалуваат акумулацијата на токсичните супстанции во клетката (1), индиректно го ограничуваат нивниот влез со континуирано отстранување од клетката (2) и имаат важна улога во нивната дистрибуција низ ткивата и последователната елиминација од организмот (3).

Овие одбранбени механизми се од суштинско значење за преживување на клетките при изложеност на хемикалии. Меѓутоа, при високи концентрации или долготрајна изложеност, овие механизми можат да бидат исцрпени или преоптоварени, што доведува до оштетување на ткивата, органите и развој на болести. Разбирањето на овие механизми помага во развојот на стратегии за превенција и намалување на интензитетот на токсичните ефекти, како и за унапредување на здравствената заштита.

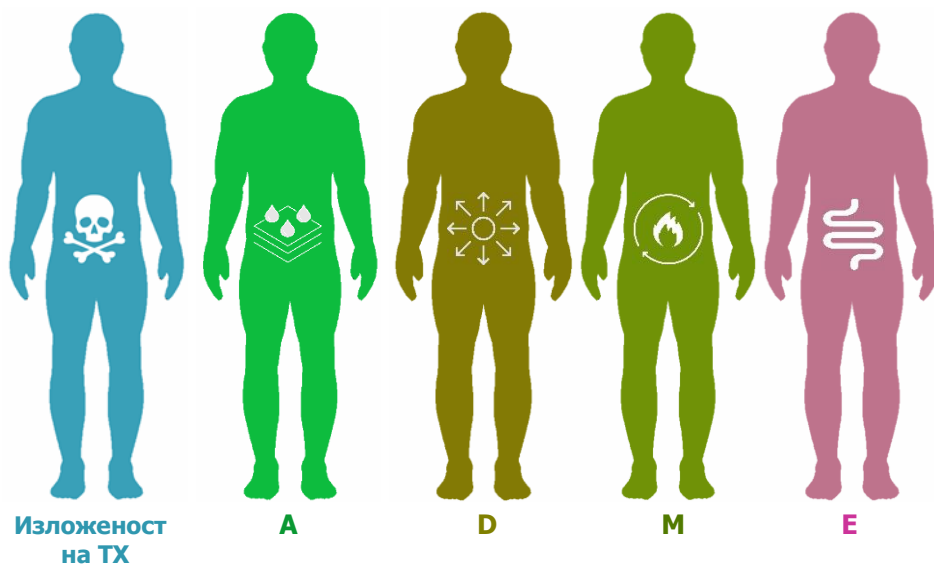
²⁹ Ефлукс претставува процес на излачување на супстанции од клетката или органите. Во биолошки контекст, терминот ефлукс често се користи за да се опише отстранувањето на молекулите, јоните или другите супстанции надвор од клетките преку специфични транспортни механизми. Овој процес има клучна улога во одржувањето на клеточната хомеостаза, механизмите на детоксикација и развојот на отпорност кон хемикалии.

Поглавје 3. Биотрансформација на токсични хемикалии во организмот

Биотрансформацијата е биохемиски процес во кој организмот ги модифицира токсичните хемикалии или ксенобиотиците во присуство на ензими. Притоа се формираат водорастворливи соединенија кои полесно се елиминираат. Овој процес претставува клучен одбранбен механизам кој ја намалува токсичноста на хемикалиите во организмот.

3.1. Апсорпција, дистрибуција, метаболизам и екскреција на токсични хемикалии

Апсорпција, дистрибуција, метаболизам и екскреција (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion, ADME) претставуваат фундаментален концепт во токсикологијата, кој ги опишува четирите основни фази низ кои поминуваат одредени хемикалии по нивниот влез во организмот. Овие процеси го одредуваат начинот на кој една хемикалија се апсорбира, распределува низ ткивата, биотрансформира (метаболизира), и на крајот се елиминира од организмот (Слика 7). Разбирањето на ADME-процесите е од суштинско значење за предвидување на токсикокинетиката и потенцијалната токсичност на хемикалиите.



Слика 7. Апсорпција (A), дистрибуција (D), метаболизам (M) и екскреција (E) на токсични хемикалии (TX) во организмот

3.1.1. Апсорпција на токсични хемикалии

Апсорпцијата претставува процес преку кој хемикалијата се трансферира од местото на изложеност (пр. гастроинтестиналниот тракт, кожата или белите дробови) во системската циркулација (крвотокот). Овој процес е првата клучна фаза во токсикокинетиката, бидејќи ја одредува достапноста на хемикалијата за понатамошна дистрибуција, метаболизам и екскреција. Во Табела 12 се прикажани главните патишта на апсорпција, според начинот на изложување и карактеристиките на хемикалиите.

Табела 12. Апсорпција на токсични хемикалии според главните патишта на изложување

Орална апсорпција (преку гастроинтестинален тракт, ГИТ)
– Хемикалиите лесно поминуваат низ гастроинтестиналната мукоза во тенкото црево поради големата апсорпциона површина и висока васкуларизација ³⁰ .
Инхалациска апсорпција (преку бели дробови)
– Гасовите и испарливите супстанции лесно поминуваат низ мембраната на алвеолите директно во системската циркулација.
Кожна (дермална) апсорпција
– Липофилните супстанции можат да поминат низ епидермисот и да навлезат во системската циркулација.
Инјекциска (интравенска, интрамускулна, супкутана) апсорпција
– Директен внес или апсорпција на хемикалии во системската циркулација, со што се заобикољува метаболизмот од прв премин преку црниот дроб (<i>first-pass metabolism</i>). Овој начин на примена овозможува побрза и поефикасна биорасположливост на хемикалиите во организмот.

Врз процесот на апсорпција на хемикалиите влијаат повеќе фактори, меѓу кои најзначајни се нивната растворливост, молекулската големина, рН-вредноста на медиумот, степенот на јонизација на молекулите, како и протокот на крв во ткивата и органите.

3.1.2. Дистрибуција на токсични хемикалии

Дистрибуцијата претставува процес при кој токсичните хемикалии се транспортираат од местото на апсорпција до различни ткива и органи преку крвотокот и лимфниот систем. На овој процес

³⁰ Васкуларизацијата е анатомски термин кој се однесува на степенот на снабденост на органот или ткивото со крвни садови (пр. артерии, вени и капилари). Таа има клучна улога во испораката на кислород, хранливи супстанции и хормони до клетките, како и во отстранувањето на отпадни продукти и јаглерод диоксид.

влијаат повеќе фактори, меѓу кои најзначајни се: протокот на крвта, пропустливоста на биолошките мембрани, молекулската големина на хемикалијата, како и афинитетот за врзување со одредени супстанции, специфични органи или ткива. Клучните параметри кои ја одредуваат распределбата на хемикалиите се прикажани во Табела 13.

Табела 13. Фактори кои влијаат врз дистрибуцијата, акумулацијата и токсичните ефекти на хемикалиите во организмот

Проток на крв
Во органите со висока перфузија (проток на крв), како што се црниот дроб, бубрезите и мозокот, токсичните хемикалии побрзо навлегуваат.
Пропустливост на мембрани
Липофилните хемикалии лесно ги преминуваат клеточните мембрани преку пасивна дифузија и често се акумулираат во масното ткиво, додека хидрофилните хемикалии имаат ограничена способност да навлезат во клетките и претежно се задржуваат во крвта и ткивната течност.
Молекулска големина
Хемикалиите со помали молекули полесно се распоредуваат низ ткивата и органите во организмот.
Врзување за протеини од плазма³¹
Некои хемикалии се врзуваат за албуминот во плазмата. Со ова се намалува нивната слободна (фармаколошки активна) концентрација во крвта, бидејќи само неврзаната форма може да преминува низ мембрани, да се метаболизира или елиминира. Како резултат на тоа, се продолжува полувремето на елиминација ($t_{1/2}$), бидејќи врзаната фракција делува како резервоар кој полака ослободува активна супстанца.
Афинитет кон специфични ткива и органи
Одредени хемикалии покажуваат афинитет кон некои ткива и органи во зависност од нивните хемиски својства. На пример: – Црниот дроб е главен орган за метаболизам и детоксикација. Во него се акумулираат голем број хемикалии (пр. арсен, пестициди), што може да доведе до оштетување на црниот дроб или рак. – Бубрезите се главен орган за елиминација. Акумулацијата на тешки метали може да предизвика оштетување на бубрежната функција. – Масното (адипозно) ткиво акумулира липофилни хемикалии (пр. DDT) кои постепено се ослободуваат со време и предизвикуваат хронична изложеност. – Коските се резервоар за минералите калциум и фосфор. Оловото и флуорот можат да го истиснат или заменат калциумот во коскената структура и да се ослободат при ремоделирање на коските, особено при остеопороза. – Мозокот и нервниот систем се главна цел на липофилните хемикалии (пр. метилжива), кои можат да ја преминат крвно-мозочната бариера (КМБ) и да предизвикаат невротоксичност и когнитивни нарушувања. – Крвта претставува специфично ткиво. Одредени хемикалии (пр. јаглерод моноксид) го нарушуваат транспортот на кислород низ организмот, што може да доведе до оштетувања на виталните органи, особено мозокот и срцето.

³¹ Плазмата е течниот и најголемиот волуменски дел од крвта. Таа содржи вода, соли, протеини, хормони и отпадни продукти.

Процесите на дистрибуција и акумулација на хемикалите во организмот имаат суштинска улога во нивното токсично дејство. Разбирањето на овие механизми е од клучно значење за развојот на стратегии за детоксикација и третмани кои го намалуваат штетното влијание.

3.1.3. Метаболизам (биотрансформација)

Метаболизмот претставува биохемиска трансформација на супстанците во организмот, најчесто во црниот дроб каде што ензимите ја преведуваат токсичната супстанца во побезбедна форма, која организмот може полесно да ја елиминира преку урината или фецесот. Процесот се состои од две главни фази:

- Фаза I (модификација) е првиот чекор во метаболизмот на супстанците. Во оваа фаза се вршат хемиски промени на супстанците со реакции на оксидација, редукција или хидролиза. Присутните групи ензими (цитохром P450 или CYP450) кои се наоѓаат во црниот дроб ги катализираат реакциите на оксидација. Ензимите редуктази ги катализираат реакциите на редукција, а реакциите на хидролиза ги катализираат ензимите естерази и имидази. Со овие реакции во фазата I се формираат поларни и реактивни метаболити. Во одредени случаи овие метаболити можат да бидат поактивни односно потоксични од оригиналната супстанца.
- Фаза II (конјугација) вклучува врзување на реактивните метаболити од фазата I со хидрофилни молекули, како што се глукуронска киселина, сулфати или глутатион, со што се зголемува нивната растворливост во вода и се олеснува нивната елиминација преку урината или фецесот. Покрај тоа, фаза II опфаќа и реакции, како што се ацетитирање и метилирање, кои најчесто доведуваат до инактивација на соединенијата, но не секогаш ја зголемуваат нивната растворливост.

Метаболизмот на хемикалите во организмот е под влијание на повеќе фактори, како што се генетските варијации помеѓу индивидуите, возраста, интеракциите со други хемикалии, начинот на исхрана и нутритивниот статус, полот и општата здравствена состојба. Овие фактори можат да го забрзаат или забават метаболичкиот процес, со што се менува брзината на биотрансформација и елиминација на хемикалите од организмот. Како последица, може да се зголеми или намали нивната токсичност, во зависност од тоа дали се формираат метаболити со повисока или пониска токсичност.

3.1.4. Екскреција (елиминација)

Екскрецијата³² (или елиминацијата³³) претставува завршна фаза од процесот ADME, преку која организмот се ослободува од присутните штетни или токсични хемикалии и нивните метаболити. Овој процес е од суштинско значење за спречување на акумулацијата на овие хемикалии, кои можат да предизвикаат сериозни здравствени нарушувања. Главните патишта за нивната елиминација од организмот се прикажани на Слика 8.



Слика 8. Главни патишта за елиминација на токсичните хемикалии и нивните метаболити од организмот

³² Екскрецијата (или излучувањето) е биолошки процес преку кој организмот ги отстранува непотребните или штетни метаболички отпадни продукти за да ја одржи хомеостазата (внатрешната рамнотежа). Клучни органи и системи за екскреција кај човекот се бубрезите, белите дробови, кожата, како и црниот дроб преку кој отпадните продукти се излучуваат со жолчката во фецесот или се преработуваат за понатамошна елиминација преку бубрезите во урината.

³³ Елиминацијата е поширок биолошки процес кој опфаќа отстранување на супстанции од организмот, без разлика дали се метаболички отпад, несварени остатоци од храна или токсични супстанции. Главните форми на елиминација се: екскреција, дефекација, метаболизам и детоксикација. Поради тоа, во понатамошниот текст ќе се користи терминот *елиминација*, како општ назив за овој клучен процес кој овозможува одржување на внатрешната рамнотежа во организмот и спречување на штетните ефекти поради акумулација на непотребни или токсични супстанции.

Елиминацијата е клучен процес за одржување на хомеостазата и спречување на токсичните ефекти поради акумулација на хемикалиите. Главните органи вклучени во елиминацијата се бубрезите, црниот дроб, белите дробови и кожата. Елиминацијата зависи од функцијата на овие органи, како и од полувремето на елиминација на супстанцата и pH-вредноста на урината. Разбирањето на овие механизми е важно во токсикологијата, бидејќи промените во елиминацијата можат значително да влијаат врз ефикасноста и безбедноста на хемикалиите. ADME е критичен концепт кој го опишува патот и однесувањето на хемикалиите во организмот. Познавањето на овие процеси е важно за разбирање на токсичните ефекти, оптимизирање на концентрациите и развој на стратегии за детоксикација.

3.2. Биоакумулација и биомагнификација

Биоакумулација и биомагнификација се процеси преку кои токсичните супстанции се задржуваат и акумулираат во организмите, особено во живиот свет низ сите хиерархиски нивоа во синџирот на исхрана. Овие процеси се од особено значење за токсикологија на животната средина и здравјето на луѓето, бидејќи можат да доведат до сериозни и долготрајни несакани ефекти.

3.2.1. Биоакумулација

Биоакумулацијата е процес на постепено акумулирање на токсични супстанции во организмот со текот на времето. Овој процес се одвива кога организмот апсорбира супстанции од околината преку храната, водата, воздухот или преку директен контакт. Одредени токсични супстанции се разградуваат многу бавно или воопшто не се разградуваат, што доведува до нивно задржување и акумулација во организмот.

Липофилните супстанции, како што се пестицидите (пр. DDT и линдан) и тешките метали (пр. жива, олово, кадмиум, арсен и хром) се акумулираат во масното ткиво на организмот, вклучително и во некои органи (пр. црн дроб, бубрези и мозок), каде што се задржуваат подолг временски период. Континуираната изложеност доведува до зголемување на концентрацијата на токсичните супстанции со текот на времето, што може да предизвика долготрајни штетни ефекти врз здравјето на луѓето. Последиците од биоакумулацијата се *долготрајна токсичност и хронични заболувања* (пр. оштетување на нервниот систем, хормонални нарушувања, канцерогени ефекти), *нарушување на биолошките функции* поради акумулација на токсичните супстанции

во органите (пр. црн дроб, бубрези, мозок) и *пренесување на токсичните супстанции од мајката на потомството* преку плацентата или мајчиното млеко.

Биоаккумуляцијата на токсичните супстанции во човечкиот организам може да предизвика сериозни и долготрајни здравствени проблеми, особено кога се работи за супстанции кои се неразградливи (долготрајни) во животната средина. Во Табелите 14 и 15 се прикажани примери за биоаккумуляција на одредени супстанции и соодветните здравствени ризици кои можат да произлезат од нивната акумулација.

Табела 14. Примери за биоаккумуляција и здравствени ризици од тешки метали и неразградливи органски контаминенти кај луѓето

Тешки метали
- Жива (Hg) се акумулира во мозокот и бубрезите. Предизвикува невролошки оштетувања, проблеми со меморијата и когнитивни нарушувања (пр. Минамата труење, познато и како Минамата болест). - Олово (Pb) се акумулира во коските, крвта и бубрезите. Предизвикува оштетување на нервниот систем, когнитивни проблеми, анемија и хипертензија. - Кадмиум (Cd) се акумулира во бубрезите и коските, предизвикувајќи хронична бубрежна инсуфициенција и остеопороза (пр. Itai-Itai болест)³⁴. - Арсен (As) се акумулира во кожата, ноктите и косата, и може да предизвика рак и нарушувања на нервниот систем. - Хром (Cr³⁺) се акумулира во црниот дроб, бубрезите и коските, и може да предизвика нарушување на метаболизмот на шеќери и масти. Cr⁶⁺ е токсичен при долготрајна изложеност и канцероген.
Неразградливи органски контаминенти (POP)
- Диоксини и фурани се липофилни соединенија кои се формираат како нуспроизводи при согорување на различни видови отпад, особено во присуство на хлор. Се акумулираат во масното ткиво, предизвикувајќи хормонални нарушувања, имунолошки проблеми и зголемен ризик од појава на рак. - Полихлорирани бифенили (<i>Polychlorinated biphenyls</i>, PCB) се наоѓаат во состав на минерални масла и електрична опрема. Тие се акумулираат во масното ткиво и мајчиното млеко, со несакани ефекти врз нервниот и ендокриниот систем. - DDT е органохлорен пестицид широко користен во минатото за контрола на маларија и штетници во земјоделството. Забранет е за употреба во многу земји, но сè уште се наоѓа во животната средина и се акумулира во масното ткиво. Предизвикува хормонални и невролошки нарушувања.

³⁴ Труење со кадмиум, забележано во Јапонија во 1912 година, како резултат на консумирање храна и вода контаминирани со овој метал. Причината била индустриски отпад со кадмиум од рудниците, кој ја контаминирал почвата и оризовите полиња, предизвикувајќи хронична изложеност кај локалното население. Itai-Itai болеста е една од првите документирани случаи на труење со кадмиум кај луѓето.

Табела 15. Примери за биоаккумуляција и здравствени ризици од пестициди, флуороалкилни и радиоактивни супстанции кај луѓето

Пестициди
– Органофосфорни пестициди се акумулираат во нервниот систем, предизвикувајќи невротоксични ефекти и хормонални нарушувања. Хлорпирифос е органофосфорен пестицид кој се поврзува со невролошки нарушувања и когнитивни оштетувања кај децата. – Органохлорни пестициди (пр. алдрин и диелдрин) долго време се користеле во земјоделството, но се забранети во многу земји во светот поради нивната токсичност. – Карбамати можат да предизвикаат долготрајни невролошки оштетувања преку хронична изложеност.
Флуороалкилни супстанции (Per-fluoroalkyl substances and Poly-fluoroalkyl substances, PFAS), „вечни хемикалии“
– Перфлуорооктанска киселина (<i>Perfluorooctanoic acid</i>, PFOA) и перфлуорооктансулфонска киселина (<i>Perfluorooctanesulfonic acid</i>, PFOS) се дел од групата на пер- и полифлуороалкилни супстанции (PFAS), кои се користат во различни индустриски и комерцијални производи поради нивните водоотпорни, масноотпорни и термички стабилни својства. – Застапени се во безброј производи, како што се текстил, облека, нелепливи кујнски садови и пакувања за храна, производи за чистење во домаќинството, огноотпорни материјали, во автомобилската и авиоиндустријата и други индустриски и електронски производи. – Овие супстанции се акумулираат во црниот дроб и крвта, и предизвикуваат ендокрини нарушувања, оштетување на бубрезите и црниот дроб и ризик од појава на рак.
Радиоактивни супстанции (Радионуклиди)
Некои радиоактивни супстанции, како што се стронциум и цезиум, можат да се акумулираат во организмот и да предизвикаат сериозни и долготрајни здравствени проблеми. На пример: – Стронциум 90 (⁹⁰Sr) се акумулира во коските; предизвикува леукемија. – Цезиум 137 (¹³⁷Cs) се акумулира во мускулите; предизвикува сериозни оштетувања на ткивата.

Биоаккумуляцијата на хемикалии во организмот зависи од повеќе фактори, првенствено од нивната липофилност, способност за метаболизирање, брзина на елиминација и индивидуални карактеристики, како што се возраста и полот. Биоаккумуляцијата се определува преку коефициентот на биоаккумуляција (*Bioaccumulation Factor*, BAF), претставен со равенката 1, кој се дефинира како однос помеѓу концентрацијата на токсичната супстанца во организмот (пр. риба или безрбетник) и концентрацијата во околниот медиум (пр. вода, седимент или почва). Кај копнени организми, како што се дождовни црви или инсекти, BAF се однесува на односот помеѓу концентрацијата на супстанцата во организмот и концентрацијата во

почвата. Ако $BAF > 1000$, тогаш супстанцата има висок потенцијал за биоаккумуляција.

$$BAF = C_{\text{организам}}/C_{\text{околина}} \quad (1)$$

каде:

$C_{\text{организам}}$ е концентрација на супстанца во ткивото на организмот (во mg/kg или $\mu\text{g/g}$)

$C_{\text{околина}}$ е концентрација на супстанца во околината (mg/L во вода, mg/kg во почва)

Пример 1. Концентрацијата на жива во рибата е $2,5 \text{ mg/kg}$, додека концентрацијата во водата е $0,002 \text{ mg/L}$. Пресметај го BAF според равенка 1 и интерпретирај го резултатот.

$$BAF = 2,5/0,002 = 1250; \quad BAF > 1000$$

Вредноста за BAF од 1250 покажува дека живата има висок потенцијал за акумулација во рибите.

Коефициентот на биоконцентрација (*Bioconcentration Factor*, BCF) претставува мерка за тоа колку една хемикалија се акумулира во организмот директно од околината (пр. вода или воздух), но не преку исхраната. Тој се користи главно во водните екосистеми за проценка на потенцијалот на супстанците за биоаккумуляција, според равенката 2.

$$BCF = C_{\text{организам}}/C_{\text{вода}} \quad (2)$$

каде:

$C_{\text{организам}}$ е концентрација на супстанца во ткивото на водниот организам (mg/kg)

$C_{\text{вода}}$ е концентрација на супстанца во водата (mg/L)

Интерпретација на вредностите на BCF :

- $BCF < 100 \rightarrow$ Ниска биоконцентрација
- $100 \leq BCF < 1000 \rightarrow$ Умерена биоконцентрација
- $1000 \leq BCF < 5000 \rightarrow$ Висока биоконцентрација
- $BCF \geq 5000 \rightarrow$ Многу висока биоконцентрација (неразградливи контаминенти)

Биоконцентрацијата (BCF) го опишува процесот на акумулација на хемикалија директно од околината, најчесто од вода, додека биоаккумуляцијата (BAF) вклучува акумулација и од околината и преку храната, односно синџирот на исхрана.

Пример 2. Концентрацијата на жива (Hg) во рибата и водата изнесува 1,5 mg/kg и 0,003 mg/L, соодветно. Пресметај ја вредноста за BCF.

$$BCF = 1,5 / 0,003 = 500$$

Вредноста за BCF од 500 укажува на умерена биоконцентрација, што значи дека живата има потенцијал да се акумулира.

3.2.2. Биомагнификација

Биомагнификацијата е процес во кој концентрацијата на токсичните супстанции (пр. тешки метали, PCB, органохлорни пестициди и диоксини) прогресивно се зголемува низ последователните хиерархиски нивоа во синџирот на исхрана. Овој процес е под влијание на повеќе фактори, меѓу кои најзначајни се физичко-хемиските својства на супстанците, должината (бројот) на овие нивоа, способноста на организмите за метаболичка елиминација и возраста на организмите. Во Табела 16 се прикажани примери за влијанието на овие фактори врз биомагнификацијата.

Табела 16. Фактори кои влијаат врз биомагнификацијата

Брзина на метаболизмот
- Организмите со побавен метаболизам имаат поголема склоност кон акумулација на токсични супстанции, бидејќи не ги разложуваат брзо и елиминираат ефикасно.
Должина на синџирот на исхрана
- Колку е синџирот на исхраната подолг, толку повисока е концентрацијата на супстанците кои се акумулираат кај организмите на врвот (грабливците).
Возраст на организмот
- Долговечните организми се подолго време изложени на токсични супстанции што доведува до поголема акумулација.
Физичко-хемиски својства на супстанците
- Липофилните супстанции се акумулираат во масното ткиво и потешко се елиминираат од организмот.
- Хемикалии кои не се разградуваат во животната средина остануваат достапни за акумулација.
- Високата биорасположливост ³⁵ ја зголемува можноста за апсорпција и акумулација на токсичните супстанции во организмот.

³⁵ Во контекст на токсикологија, биорасположливоста се однесува на делот од внесената супстанца која навлегува во системската циркулација и е достапен за предизвикување на специфични ефекти во организмот.

Биомагнификацијата се определува преку пресметување на коефициентот на биомагнификација (Biomagnification Factor, BMF), според равенката 3. BMF опишува колку пати се зголемува концентрацијата на супстанцата при преминот од едно на следно хиерархиско ниво во синџирот на исхрана. Ако $BMF > 1$, супстанцата се биомагнифицира.

$$BMF = C_{\text{предатор}} / C_{\text{храна}} \quad (3)$$

каде:

$C_{\text{предатор}}$ е концентрација на супстанца во предаторот

$C_{\text{храна}}$ е концентрација на супстанца во неговата храна

Пример 3. Концентрацијата на DDT во малите риби е 0,5 mg/kg, а во организмот на орелот (како предатор кој се храни со овие риби) е измерена 9 mg/kg. Пресметај ја вредноста на BMF според равенката 3.

$$BMF = 9 / 0,5 = 18; \quad BMF > 1$$

Ова покажува дека DDT се акумулира 18 пати повеќе во организмот на орелот отколку во рибите, што укажува на силен ефект на биомагнификација.

Пример 4. Метилжива (CH_3Hg^+) во синџирот на исхраната

Неорганските соединенија на жива, како што се жива(II) хлорид ($HgCl_2$), жива(II) сулфид (HgS) и жива(II) оксид (HgO) присутни како контаминенти во водните екосистеми, можат да се трансформираат во органски соединенија на жива, како што е метилжива, преку неколку последователни биолошки процеси на метилација кои се одвиваат во присуство на одредени микроорганизми, особено анаеробни бактерии.

Метилживата е липофилна супстанца која лесно може да се апсорбира и акумулира во организмите. Таа понатаму се пренесува низ сите последователни нивоа во синџирот на исхраната, како што е прикажано во следниов пример:

- Фитопланктонот³⁶ ја апсорбира метилживата директно од водата и ја акумулира во својот микроскопски организам ($BCF=10^4$). Ова значи дека концентрацијата на жива во

³⁶ Микроскопски организам кој живее во водата и е основен дел од водните екосистеми. Може да биде составен од различни групи на микроорганизми. Тој ги претвора минералните супстанции од водата во органски супстанции кои се основа за исхрана на зоопланктонот.

фитопланктонот може да биде 10000 пати повисока од концентрацијата во водата.

- Зоопланктонот³⁷ се храни со фитопланктон ($BMF \approx 2$).
- Мали риби и други водни животни се хранат со зоопланктон ($BMF \approx 5$).
- Големи риби (пр. туна и ајкула) се хранат со мали риби ($BMF \approx 10$).
- Луѓето кои консумираат контаминирана риба внесуваат значително повисоки количества метилжива, која се акумулира во нивниот организам.

Концентрацијата на метилжива во ткивата на грабливците кои се на врвот од синџирот на исхраната, како што се големите риби, китови или луѓето, може да биде милион пати повисока отколку концентрацијата во водата. Ова претставува сериозен здравствен ризик за животните и луѓето, бидејќи метилживата има силно изразени токсични ефекти врз нервниот систем, бубрезите, срцето и другите органи, особено при долготрајна изложеност.

Разбирањето на овие процеси и факторите кои влијаат врз биоаккумуляцијата и биомагнификацијата се од клучно значење за заштитата на здравјето на луѓето и екосистемите. Овие сознанија овозможуваат донесување на построги регулативи за заштита на животната средина, контрола на индустриските хемикалии и отпадот, ограничување на употребата на неразградливи органски контаминенти и спроведување на постојан мониторинг на храната од животинско потекло, особено на морските плодови и месото од диви животни. Исто така, подигнувањето на јавната свест за ефектите од овие процеси може да придонесе за намалување на изложеноста на токсични супстанции и за поефикасна заштита на животната средина и идните генерации.

³⁷ Микроскопски хетеротрофен организам кој живее во водата и не произведува сопствена храна, туку се храни со фитопланктон или други мали организми.

II. Посебен дел

Поглавје 4. Токсикологија на прехранбени адитиви и јонизирачко зрачење

4.1. Адитиви за храна – историја, регулатива и токсиколошка проценка

Адитивите за храна се супстанции кои се додаваат во храната за подобрување на квалитетот и безбедноста, пред сè за подобрување на нејзиниот вкус, изглед, текстура или рок на траење. Иако повеќето адитиви за храна се строго регулирани од надлежните организации, нивната употреба сè уште предизвикува загриженост поради можната токсичност и потенцијалното влијание врз здравјето на луѓето.

Адитивите за храна се користат илјадници години, но сеопфатните токсиколошки испитувања и проценката на ризикот по здравјето на луѓето започнале да се спроведуваат дури во 20 век, како резултат на брзиот развој на науката и примената на современите технологии. Во минатото природни прехранбени адитиви, како што се сол, мед, некои растенија, зачини и оцет се користеле со векови и генерално се сметале за безбедни поради нивната традиционална употреба во исхраната на луѓето. Во средниот век, конзервирањето со чадење, ферментација или сушење било широко распространето. Со индустриската револуција во 18 и 19 век, производството на храна станало помасовно, што довело до зголемена употреба на некои адитиви. Со брзиот развој на прехранбената индустрија започнале испитувањата на потенцијалните токсични ефекти на адитивите врз здравјето на луѓето.

Појавата на нови синтетички адитиви во почетокот на 20 век, како што се конзерванси, бои и стабилизатори, ја интензивирала потребата од воведување на повисоко ниво на контролата на храна. Во 1906 година е донесен првиот Закон за безбедност на храна во САД (*Pure Food and Drug Act*), додека во 1925 година во Велика Британија се забранува употребата на токсични бои и хемикалии во храната. Во 30-тите и 40-тите години од 20 век, научните студии покажале дека некои синтетички бои, како што се азо-боите, можат да предизвикаат рак кај лабораториски животни. Ова сознание придонесе за зголемување на контролата и воведување построги регулативи во однос на употребата на овие бои. Во 1950-тите години се појавиле нови адитиви за храна, како што се конзервансите и вештачките засладувачи. Научните студии покажале дека некои конзерванси можат да имаат штетни ефекти, како што се нарушувања на цревната микрофлора, алергиски реакции и потенцијална хепатотоксичност.

Исто така, синтетичките засладувачи, како што е сахаринот, биле поврзани со појава на рак на мочниот меур кај лабораториски животни. Сепак, понатамошните испитувања покажале дека ризикот за луѓето е минимален и зависи од дозата и времетраењето на изложеноста.

Во овој период се откриени канцерогените својства на некои синтетички бои. Во 1958 година во САД е воведена строга законска одредба (*Delaney Clause*) како дел од Законот за храна, лекови и козметика (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FFDA*) со која се забранува одобрување и/или употреба на какви било адитиви во храната кои би можеле да предизвикаат канцероген ефект кај луѓето или животните без оглед на количеството. Во 1960-тите и 1970-тите години сознанијата за несаканите реакции на адитивите во организмот, како што се алергии и хиперактивност, особено кај децата, предизвика сериозна загриженост кај стручната и научната јавност. Исто така, поради употребата на нитрити во месото и формирањето на нитрозамини кои се потенцијално канцерогени супстанции, беа воведени построги регулаторни мерки.

Во текот на годините, повеќе синтетички бои биле предмет на интензивни научни истражувања и регулаторни ограничувања поради потенцијалните здравствени ризици, како што се канцерогеност и алергиски реакции. Меѓу нив се вбројуваат и Црвена 2 (*Red 2*) и Зелена 3 (*Green 3*)³⁸, кои уште во 1970-тите години предизвикале загриженост поради можната канцерогеност кај животните и појава на алергиски реакции кај луѓето. Во 1980-тите години, започнале првите испитувања за влијанието на засладувачот аспартам врз мозочната функција и можните невролошки нарушувања кај луѓето.

Денес употребата на адитивите е строго контролирана од повеќе меѓународни здравствени и безбедносни регулаторни агенции и организации низ светот, како што се EFSA, FDA и Codex Alimentarius (FAO/WHO).

Системот на Е-броеви за адитиви е важен дел од меѓународните регулативи за безбедност на храната кој беше воведен во 1962 година од страна на Европската економска заедница (ЕЕЗ), која подоцна стана Европска Унија (ЕУ). Во почетокот, системот беше создаден како стандардизиран начин за класификација на прехранбените адитиви низ земјите членки на ЕЕЗ, со цел да се осигура безбедност и транспарентност за потрошувачите. Подоцна, овој систем беше усвоен од многу други земји надвор од ЕУ.

³⁸ Во ЕУ, Зелена 3, позната и како Fast Green FCF или E143, не е одобрена за употреба како адитив во храната. Сепак, таа е дозволена за употреба во козметички производи и некои фармацевтски апликации. За разлика од ЕУ, во САД Зелена 3 е дозволена како прехранбена боја и се користи во различни прехранбени и козметички производи.

Европскиот систем на Е-броеви овозможува стандардизирана класификација и идентификација на прехранбените адитиви во земјите членки на ЕУ. Овој систем обезбедува контрола, безбедност и транспарентност при нивната употреба во прехранбената индустрија. Врз основа на научните испитувања и проценки на безбедноста, EFSA и Европската комисија доделуваат уникатен Е-број на секој одобрен адитив. На Слика 9 и во Табела 17 се прикажани групите адитиви според нивната технолошка функција, заедно со соодветните Е-броеви. Иако групата E700–E799 е формално резервирана за антибиотици, во ЕУ и повеќето земји многу малку од овие адитиви се дозволени за употреба во храна, поради потенцијалниот ризик од антимикробна резистенција и други здравствени последици.



Слика 9. Видови адитиви означени со соодветни Е-броеви

Табела 17. Функција на адитивите за храна

E100-199	За подобрување на изгледот на храната, синтетички бои (пр. црвена 40, жолта 5, сина 1) и природни бои (пр. куркумин, каротеноиди).
E200-299	Го продолжуваат рокот на траење на храната преку заштита од расипување предизвикано од микроорганизми и/или ја штитат храната од растот на патогени микроорганизми (пр. бензоати, сорбати, сулфур диоксид).
E300-399	Го продолжуваат рокот на траење на храната преку спречување на расипувањето предизвикано од оксидација или со зголемување на киселоста, со што се спречува развој на микроорганизмите (пр. аскорбинска киселина, калциум лактат, токоферол).
E400-499	Обезбедуваат одржување на физичко-хемиската состојба на производите, нивната хомогеност и рамномерна конзистентност, подобрување на текстурата (пр. лецитин, моно- и диглицериди на масни киселини, натриум алгинат, агар-агар, ксантан гума).
E500-599	Ја менуваат или регулираат киселоста/алкалноста на производот (пр. натриум карбонат, калциум карбонат, натриум хидроксид). Помагаат да се избегне згрутчување на честички со апсорбирање на вишокот влага во прехранбениот производ (пр. силициум диоксид, талк).
E600-699	Го интензивираат природниот вкус на храната, како што се мононатриум глутамат, динатриум гванилат и динатриум инозинат.
E700-799	Кај животните продуценти на храна, го спречуваат растот на микроорганизмите или се користат за лекување од заразни болести (пр. тетрациклин, окситетрациклин хидрохлорид и хлортетрациклин).
E900-999	Обезбедуваат сјаен изглед, ја штитат површината од губење на вода. Природни и вештачки супстанции додадени за да се зголеми слаткиот вкус (пр. аспартам, сахарин, стевиол гликозиди). Гасови користени при производство, пакување, складирање и транспорт на храната за продолжување рок на траење и свежина, намалување на трошоци и зголемување на обем на производство (пр. азот, кислород, јаглерод диоксид).
E1000-1599	Други видови адитиви со различни функции (пр. ензими, модифицирани скробови, стабилизатори/навлажнувачи, средства за зголемување на волуменот и др.).

Овие и многу други адитиви подлежат на строга научна евалуација од регулаторните агенции за да се осигура нивната безбедност при долготрајно консумирање пред да бидат одобрени за употреба.

4.1.1. Токсиколошки профили на некои најчесто користени адитиви во храната

Безбедноста и токсиколошките карактеристики на прехранбените адитиви кои се користат во производството на храна зависат од повеќе фактори, како што се хемиската структура на адитивот, применетата доза, начинот на изложеност и внесување во организмот, биорасположливоста, видот на храната во која се додава, начинот на метаболизам и елиминација, како и од генетската и индивидуалната чувствителност на поединци. Проценките на здравствениот ризик и прифатливиот дневен внес утврдени од EFSA и заедничкиот комитет на FAO/WHO за адитиви во храна овозможуваат научно заснована регулатива и ефективна контрола на употребата на адитивите.

Адитиви бои. Во прехранбената индустрија, овие адитиви се користат за боене на храната и пијалаците, со цел да се постигне боја која одговара на стандардниот или очекуваниот изглед на производот, како и за надомест на бојата изгубена во текот на преработката. На овој начин се обезбедува привлечен визуелен изглед на производот, што има значајно влијание врз перцепцијата и одлуката за купување кај потрошувачите. Боите можат да потекнуваат од природни извори, т.н. природни бои, како што се анато, антоцијанини, каротеноиди, хлорофили и куркумин. Од друга страна, синтетичките бои, иако нудат одредени предности, како што се поголема технолошка стабилност и пониска цена, се поврзани со потенцијални здравствени ризици, особено кога се користат во големи количества или кај чувствителни групи (пр. деца и лица со хронични заболувања). На Слика 10 се прикажани одредени видови одобрени синтетички прехранбени бои, кои се користат во прехранбената индустрија.

Боја	ADI (mg/kg/ден)	Боја	ADI (mg/kg/ден)
 Жолта 4 E102	7,5	 Сина 2 E132	5
 Жолта 3 E110	2,5	 Сина 1 E133	6
 Црвена 3 E122	4	 Зелена 4 E142	5
 Црвена 7 E124	0,7	 Црна 1 E151	5
 Црвена 17 E129	7	 Кафена 3 E155	1,5

Слика 10. Видови одобрени синтетички прехранбени бои

Несаканите ефекти од нивната употреба се манифестираат со изразени алергиски реакции (особено кај лица чувствителни на ацетилсалицилна киселина), нетолеранција, хиперактивност кај деца, симптоми на астма, можни канцерогени ефекти, како и бихејвиорални и неврокогнитивни нарушувања. Освен акутните ефекти, постои веројатност за развој на супхронична³⁹ и хронична токсичност при подолготрајна изложеност. За одредени синтетички прехранбени бои во ЕУ постои законска обврска, согласно со Регулативата (ЕС) 1333/2008, за нивно означување со посебно предупредување дека можат да предизвикаат хиперактивност кај деца (пр. Е102, Е110, Е122, Е124, Е129 и Е104-кинолин жолта).

Конзерванси. Во Табела 18 се прикажани податоци за некои од најчесто користените конзерванси, вклучително и нивната употреба, здравствени ризици и препорачан дневен внес.

Табела 18. Употреба и токсиколошки профил на најчесто употребувани конзерванси

Сорбинска киселина (Е200) и калиум сорбат (Е202) <i>Употреба:</i> Широко користени конзерванси во различни видови храна за спречување на растот на мувла, квасец и габи. <i>Здравствен ризик:</i> Имаат ниска акутна токсичност и генерално се сметаат за безбедни за употреба во храната. Долготрајната изложеност со високи концентрации на сорбинска киселина или калиум сорбат може да предизвика надразнување на кожата или алергиски реакции. Нема докази за мутагени, генотоксични и канцерогени ефекти на сорбинска киселина или калиум сорбат. <i>ADI*:</i> сорбинска киселина и калиум сорбат, 25 mg/kg т. м./ден
Натриум бензоат (Е211) – сол на бензоева киселина <i>Употреба:</i> Најчесто користен конзерванс за спречување на развојот на бактерии, квасец и мувла во храна и пијалаци, фармацевтски и козметички производи. <i>Здравствен ризик:</i> Високи концентрации при акутна изложеност може да предизвикаат гастроинтестинално нарушување и алергиски реакции кај чувствителни луѓе, особено кај оние со астма. Долготрајна изложеност на високи дози може да предизвика нарушување на функцијата на црниот дроб и бубрезите. Во комбинација со синтетички бои, употребата на натриум бензоат е поврзана со хиперактивност кај децата. Се смета за безбеден. <i>ADI*:</i> 5 mg/kg т. м./ден <i>Максимална дозволена концентрација:</i> 0,1 % (1000 mg/kg храна).

* според проценките на FDA и EFSA

³⁹ Несакани ефекти кои се јавуваат по изложеност на токсична супстанца во период од приближно 1 до 3 месеци.

Табела 18. Употреба и токсиколошки профил на најчесто употребувани конзерванси (продолжение)

Сулфур диоксид (E220) <i>Употреба:</i> Конзерванс и антиоксиданс за прехранбената и винската индустрија за спречување на развојот на микроорганизми, да го зачува свежиот изглед на храната и да спречи оксидација. <i>Здравствен ризик:</i> Може да предизвика алергиски реакции, особено кај луѓе со астма и чувствителност на сулфити, респираторни проблеми, главоболки и дигестивни проблеми кај некои луѓе при внес на поголемо количество. Во производите кои содржат сулфити повеќе од 10 mg/kg треба да биде видливо означен. Во сувото овошје може да има висока концентрација (>1000 mg/kg), затоа луѓето чувствителни на сулфити треба да бидат внимателни. <i>Максимална дозволена концентрација:</i> 150-400 mg/L во зависност од видот на виното⁴⁰.
Нитрити (натриум нитрит, E250); Нитрати (натриум нитрат, E251, и калциум нитрат, E252) <i>Употреба:</i> Конзерванси и боја во прехранбената индустрија за зачувување на месните производи (пр. салами, шунка и сланина). <i>Здравствен ризик:</i> Натриум нитрит генерално се смета за безбеден во регулирани дози, но во високи дози може да предизвика главоболка, вртоглавица, зголемен оксидативен стрес, метхемоглобинемија⁴¹ и зголемен ризик од појава на рак на гастроинтестиналниот тракт, желудникот и дебелото црево. При готвење на високи температури, натриум нитрит може да реагира со аминокрупите од протеините во месото, формирајќи нитрозамини, кои се моќни канцерогени хемикалии. Поради тоа, нивната употреба во прехранбената индустрија е строго регулирана. <i>ADI*:</i> нитрити (0,07 mg/kg т. м./ден); нитрати (3,7 mg/kg т. м./ден)
Калциум пропионат (E282) <i>Употреба:</i> Во прехранбената индустрија се користи за спречување на растот на мувла и продолжување на рокот на траење на производите кои се чувствителни на микроорганизми (пр. тестенини, леб и други печива). <i>Здравствен ризик:</i> Има ниска акутна токсичност и генерално се смета за безбеден во прехранбените производи. Хронична изложеност на многу високи концентрации предизвикува нарушување на функцијата на нервниот систем и гастроинтестиналниот тракт во студии на животни. Нема докази за канцерогеност на калциум пропионат. <i>ADI*:</i> 25 mg/kg т. м./ден

* според проценките на FDA и EFSA

⁴⁰ Според ЕУ-регулатива (Regulation, EU, No 606/2009).

⁴¹ Медицинска состојба во која хемоглобинот во крвта се трансформира во метхемоглобин, кој не може ефикасно да го транспортира кислородот до органите во организмот.

Антиоксиданси. Наоѓаат широка примена во прехранбената индустрија поради нивната способност да ја спречат или забават оксидацијата, особено липидната пероксидација, што доведува до расипување и потемнување на храната. Со тоа се подобрува стабилноста на производот и се продолжува неговиот рок на трајност. Покрај тоа, антиоксидансите го спречуваат оксидативниот стрес, процес кој предизвикува оштетување на виталните клеточни компоненти, како што се протеините и DNA. Затоа, внесувањето храна богата со антиоксиданси е важно за зајакнување на природниот оксидативен одбранбен механизам на организмот. Во индустриската практика се применуваат природни антиоксиданси, како што се витамините А, С и Е и полифенолните соединенија. Сепак, поради тешкотиите во нивната екстракција од природни извори и нивната релативно ниска стабилност, природните антиоксиданси не се доволни за да ги задоволат потребите на современата прехранбена индустрија.

За разлика од нив, синтетичките антиоксиданси, особено фенолните соединенија се широко користени поради нивниот висок антиоксидативен ефект и ниската цена на производство. И покрај овие предности, долготрајната изложеност на повисоки дози од синтетички антиоксиданси може да претставува ризик за јавното здравје, при што се забележани низа несакани ефекти, како што се цитотоксични и генотоксични ефекти. Токсиколошкиот профил и здравствените ризици поврзани со најчесто употребуваните синтетички антиоксиданси се прикажани во Табела 19.

Табела 19. Употреба и токсиколошки профил на синтетички антиоксиданси

Пропил галат (Е310)
<i>Употреба:</i> Се користи во прехранбената индустрија, козметички и фармацевтски производи со цел да го забави процесот на оксидација и да го спречи расипувањето на производите. Најчесто се додава во масла и масти. <i>Здравствен ризик:</i> Има ниска акутна токсичност, но во високи дози може да предизвика надрознување на гастроинтестиналниот тракт. Долготрајна изложеност со високи дози кај животните се манифестира со оштетување на црниот дроб и бубрезите. Некои студии кај глодари покажаа формирање на тумор во црниот дроб. Сепак, оваа потенцијална канцерогеност не е јасно забележана кај луѓето. Генерално се смета за безбеден. <i>ADI*:</i> 0,05 mg/kg т. м./ден

* според проценките на FDA и EFSA

Табела 19. Употреба и токсиколошки профил на синтетички антиоксиданси (продолжение)

Терцбутилхидрохинон (Tert-butyl hydroquinone, TBHQ), E319 <i>Употреба:</i> Најчесто се користи во растителни масла поради неговата висока стабилност на собна температура. Го продолжува рокот на траење на производите без да влијае негативно врз нивните органолептички својства (пр. вкус, мирис и боја). Се применува во јадливи масла, масти, мајонез, преработки од риба и месо, житарки, млеко и сирење при концентрации пониски од 0,02 %. Исто така се користи во козметички производи (руменила за лице и усни, сенки за очи, бои за коса, препарати за нега) во концентрации пониски од 0,1 %, како и во некои фармацевтски производи. TBHQ покажува конзерванско дејство против различни микроорганизми, како што се <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonella</i> spp., <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Vibrio parahemolyticus</i>, <i>Saccharomyces cerevisiae</i> и <i>Clostridium botulinum</i>. <i>Здравствен ризик:</i> Можни цитотоксични и генотоксични ефекти, особено при долготрајна изложеност и во повисоки дози. <i>ADI*:</i> 0,7 mg/kg т. м./ден
Бутилхидроксианизол (Butylated hydroxyanisole, BHA), E320 Бутилхидрокситолуен (Butylated hydroxytoluene, BHT), E321 <i>Употреба:</i> Во прехранбената индустрија се користат како антиоксиданси и конзерванси, главно за зачувување на месните производи и продолжување на рокот на траење. Го спречуваат растот на бактеријата <i>Clostridium botulinum</i> и придонесуваат за задржување на розовата боја на месните преработки. <i>Здравствен ризик:</i> BHA и BHT се поврзуваат со алергиски реакции и ендокрини нарушувања кај луѓето, како и со потенцијални канцерогени ефекти во студиите на животни, што укажува на потреба од понатамошни истражувања за долготрајните ефекти кај луѓето. <i>ADI*:</i> BHA (0,5 mg/kg т. м./ден); BHT (0,3 mg/kg т. м./ден).
Лецитин⁴² (E322) <i>Употреба:</i> Природен емулгатор и стабилизатор со секундарно антиоксидативно дејство кој се добива од различни извори, најчесто соја, сончоглед, јајца и животински ткива. Се употребува во прехранбената, фармацевтската и козметичката индустрија за подобрување на текстурата и стабилноста на производите. <i>Здравствен ризик:</i> Има многу ниска токсичност. Во храната се употребува во релативно мали количества. Не се забележани хронични токсични ефекти при долготрајна изложеност на лецитин и нема докази за канцерогени ефекти. <i>ADI:</i> Не е утврден, бидејќи се смета за безбеден адитив во храната.

* според проценките на FDA и EFSA

⁴² Иако лецитинот функционално е емулгатор, според класификацијата на Е-броевите, тој не е во групата E400–E499, туку во групата E300–E399. Тоа е затоа што Е-броевите се класифицираат според нивната примарна функција и историска категоризација, а не секогаш строго според реалната употреба.

Згуснувачи, стабилизатори, емулгатори. Згуснувачите и стабилизаторите претставуваат хидроколоидни полимерни супстанции, главно полисахариди и протеини, кои се користат во храната пред сè за модификација нејзините реолошки својства. Тие ја подобруваат текстурата, обезбедуваат пенливост и стабилност на пената преку задржување на воздухот, ја подобруваат хидратацијата и способноста за задржување на вода, а често се користат и како природни полимерни материјали за пакување на храната. Овие супстанции можат да потекнуваат од различни извори, како што се:

- Растителни извори, пр. пектини, скроб и модифицирани скроби, целулоза и нејзини деривати;
- Животински извори, пр. желатин;
- Алги, пр. карагинан, алгинска киселина и нејзините соли (алгинати), агар, гуар гума;
- Микробиолошка ферментација, најчесто со примена на микроорганизми врз шеќери, при што се добиваат хидроколоиди, како што се ксантан и гелан.

Во Табела 20 се прикажани технолошката улога и безбедносните аспекти на карагинанот.

Табела 20. Употреба и здравствени ризици на карагинан

	<i>Употреба:</i> Природен полисахарид добиен од црвени алги. Се користи како згуснувач, стабилизатор и средство за гелирање во прехранбената, фармацевтската и козметичката индустрија. <i>Здравствен ризик:</i> Високи концентрации на карагинан кај луѓето со цревни заболувања, како што се улцерозен колитис⁴³ и синдром на иритабилно црево (Irritable bowel syndrome, IBS)⁴⁴ можат да предизвикаат посилно изразени воспалителни процеси. Нема доволно докази за канцерогено дејство кај луѓе, но некои истражувања на животни го потенцираат ризикот ако се консумира во големи количества. Според оценките на EFSA, се смета за безбеден за употреба во прехранбените производи, особено во млечни и диететски производи. FDA го ограничува количеството за употреба на карагинанот во одредени видови храна.

⁴³ Улцерозниот колитис е хронично воспалително заболување на дебелото црево (колон) кое предизвикува воспаление и улцерации (рани) на цревната мукоза.

⁴⁴ Синдромот на иритабилно црево (тенко и дебело црево како една целина) е функционално гастроинтестинално нарушување кое се карактеризира со абдоминална болка, надуеност и промени во столицата (пр. дијареја или запек), без структурни оштетувања на цревата.

Емулгаторите ѝ даваат хомогеност на храната со тоа што овозможуваат мешање на течности кои обично не се мешаат, како што се вода и масло. Тие го спречуваат одвојувањето на фазите за време на складирањето или непосредно пред употреба, со инхибирање на коалесценцијата на капките масло, главниот механизам кој доведува до одвојување на маслената од водната фаза. Исто така, емулгаторите спречуваат формирање на кристали од мраз и шеќер во храната во случај на промени на температурата, а го подобруваат и волуменот, порозноста и униформноста на печените производи базирани на брашно. Најчести користени емулгатори се синтетички моно- и диглицериди, естри на сахароза и сорбитол, полисорбати, како и природно добиените фосфолипиди (пр. лецитин).

Полисорбатите (E432–E436) се нејонски сурфактанти кои најчесто се користат како емулгатори, стабилизатори и дисперзни средства во прехранбени производи, фармацевтски дозирани форми (пр. инјекциски раствори), козметика и производи за лична хигиена. Полисорбат 80 се користи за стабилизација на емулзии (пр. сладоледи, кремове, сосови, пијалаци и вакцини). Карактеристиките и потенцијалниот здравствен ризик на полисорбат 80 се прикажани во Табела 21.

Табела 21. Употреба и здравствени ризици на полисорбат 80

Полисорбат 80 (Polyoxyethylene sorbitan monooleate, Tween 80), E433
<i>Употреба:</i> Синтетичка супстанца која се користи како емулгатор, растворувач на хидрофобни супстанции во водени раствори и стабилизатор. Спречува агрегација и таложeње на честички, со што ја подобрува стабилноста на суспензиите и емулзиите со текот на времето. Поради својата способност да се комбинира со хидрофилни и хидрофобни супстанции, полисорбат 80 има широка примена во прехранбената, фармацевтската и козметичката индустрија. <i>Здравствен ризик:</i> Вообичаено се смета за безбеден при употреба во дозволени граници. Сепак, кај чувствителни лица може да предизвика алергиски реакции или надразнување на кожата. Некои студии на животни покажуваат дека високи дози и долготрајна изложеност може да влијаат врз цревната микробиота и да предизвикаат инфламаторни процеси или метаболички нарушувања. Меѓутоа, ваквите ефекти не се потврдени кај луѓе при секојдневна изложеност преку исхраната. <i>ADI*:</i> 25 mg/kg т. м./ден <i>Максимална дозволена концентрација:</i> Во зависност од производот, најчесто 2-5 g/kg во специфични технолошки формулации (пр. емулзии, млечни аналози и намази); до 1 g/kg во други стандардни производи, како што се сладолед, кремове и пекарски производи.

* според проценките на FDA и EFSA

Засилувачи на вкус. Адитиви кои се употребуваат за интензивирање на веќе постоечките вкусови во храната, без сами по себе да имаат изразен вкус. Најчесто се додаваат во солени и индустриски преработени производи, како што се инстант супи, грицки, готови јадења и други производи. Во табелата 22 се прикажани карактеристиките и потенцијалниот здравствен ризик на мононатриум глутаматот (E621), најчесто користен претставник од оваа група.

Табела 22. Употреба и здравствени ризици на мононатриум глутамат

Мононатриум глутамат (E621)
<i>Употреба:</i> Засилувач на вкусот, кој се користи во прехранбената индустрија за да ја подобри аромата и да даде карактеристичен „умами“⁴⁵ вкус. Тој е сол на глутаминската киселина, која природно се наоѓа во многу намирници како домати, сирење, месо и морски алги. Се раствора лесно во вода и се користи во инстант супи, сосови, месни производи, готови оброци, чипс, крекери и преработено месо. <i>Здравствен ризик:</i> Одобрен од EFSA, FDA и WHO како безбеден адитив кога се користи во дозволено количество. Може да предизвика појава на краткотрајни симптоми, како што се главоболка и црвенило на лицето, вртоглавица, гадење и потење кои во јавноста се познати како „синдром на кинески ресторан“. Научните истражувања не потврдиле директна врска помеѓу мононатриум глутамат и овие симптоми. <i>ADI:</i> Не е утврден, бидејќи се смета за безбеден адитив во храната.

Вештачки засладувачи. Адитиви кои се користат како замена за шеќер, со цел да обезбедат сладок вкус на храната со минимален калориски внес. Поради нивната многу поголема сладост од сахарозата, се употребуваат во мали количества. Најчесто се додаваат во безалкохолни пијалаци, десерти, диететски производи, фармацевтски препарати, како и во производи наменети за лица со дијабетес. Нивната употреба предизвикува континуиран научен и јавен интерес, особено поради дискусиите околу можните долготрајни ефекти врз здравјето, како што се метаболички нарушувања или канцероген потенцијал.

Во Табела 23 се прикажани некои карактеристики и потенцијалните здравствени ризици на најчесто користените вештачки засладувачи, како што се ацесулфам калиум (E950), аспартам (E951), цикламат (E952) и сахарин (E954).

⁴⁵ Умами вкусот е петтиот основен вкус покрај слатко, кисело, горчливо и солено.

Табела 23. Употреба и здравствени ризици на најчесто користени вештачки засладувачи

Ацесулфам калиум (Е950) <i>Употреба:</i> Синтетички засладувач кој се користи во прехранбената индустрија како замена за шеќер, особено во нискокалорични и диететски производи. Покажува висока термичка стабилност, што овозможува негова примена во готвени и печени производи. Се користи во комбинација со други засладувачи, особено со аспартам или сукралоза, поради синергистички ефект на сладост и подобрување на вкусот. <i>Здравствен ризик:</i> Се смета за безбеден кога се употребува во препорачаните концентрации, според проценките на EFSA и JECFA. Не се метаболизира во организмот, туку се излачува непроменет преку урината. Кај некои лица може да предизвика чувствителност или неподносливост на вештачки засладувачи, главоболки и дигестивни тегоби. Долготрајните ефекти врз здравјето на луѓето и неговата потенцијална поврзаност со зголемување на телесната маса и нарушувања во гликемиската регулација се предмет на нови научни студии. Во 2016 година EFSA потврди дека нема доволно докази за генотоксично или канцерогено дејство при дозволени дози. <i>ADI:</i> 15 mg/kg т. м./ден
Аспартам (Е951) <i>Употреба:</i> Синтетички засладувач кој се користи како нискокалорична замена за шеќер во различни прехранбени производи и пијалаци, како што се газирани сокови, десерти, гуми за цвакање, фармацевтски препарати и производи за дијабетичари. Има сладост околу 200 пати поголема од сахарозата, што овозможува да се користи во многу мали количества. Не е стабилен на високи температури и не се користи во термички обработена храна, бидејќи се разградува на две аминокиселини (фенилаланин и аспарагинска киселина) и метанол. <i>Здравствен ризик:</i> Кај чувствителни лица може да предизвика главоболки, вртоглавица или промени во расположението. Луѓето со фенилкетонурија⁴⁶ не смеат да консумираат аспартам. Иако некои експериментални студии, особено на животни, го поврзуваат аспартамот со метаболички, канцерогени или невролошките ефекти, нема цврсти научни докази за сериозни здравствени ризици при дозволени нивоа на изложеност. <i>ADI*:</i> 40 mg/kg т. м./ден (според EFSA); 50 mg/kg т. м./ден (според FDA⁴⁷).

⁴⁶ Фенилкетонурија (ФКУ) е ретко генетско нарушување предизвикано од мутација на ензимот фенилаланин хидроксилаза (EC 1.14.16.1), кој е одговорен за разградување на аминокиселината фенилаланин во организмот. Кај луѓето со ФКУ, ензимот е отсутен или нефункционален, што доведува до зголемување на фенилаланин во крвта и мозокот, предизвикувајќи тешки невролошки оштетувања. Затоа на производите кои содржат аспартам мора да стои предупредување: „Содржи извор на фенилаланин.“

⁴⁷ Регулаторните стандарди за употреба на адитивите може да варираат во зависност од земјата или регионот, бидејќи различни регулаторни и здравствени агенции имаат различни методологии, стандарди и проценки на ризик. Во некои земји/региони се применуваат докази од посовремените научни истражувања, додека другите применуваат постари регулативи.

Табела 23. Употреба и здравствени ризици на најчесто користени вештачки засладувачи (продолжение)

Цикламат (E952) <i>Употреба:</i> Мешавина од соли на цикламинска киселина (најчесто натриум или калциум цикламат), кои се користат како вештачки засладувачи во нискокалорични и производи без шеќер, како што се безалкохолни пијалаци, гуми за цвакање, слатки и фармацевтски производи. Имаат сладост која е околу 30–50 пати поголема од сахарозата. Често се комбинираат со други засладувачи (пр. сахарин) за да се добие попријатен и урамнотежен вкус. <i>Здравствен ризик:</i> Се сметаат за безбедни кога се консумираат во дозволени количества. Сепак, загриженост за безбедноста на цикламатите се појави во 1960-тите години поради студии на стаорци, каде високите дози цикламат предизвикале рак на мочниот меур и генотоксични ефекти. FDA ја забрани нивната употреба во САД во 1970 година поради нивниот потенцијален канцероген ризик. Поновите студии, кои вклучуваат проценки на токсиколошки податоци кај луѓе, покажаа дека ризикот е многу низок или не постои. Поради тоа, цикламатите се повторно одобрени за употреба во повеќе земји, вклучително и во ЕУ, Канада и Австралија. <i>ADI:</i> 7 mg/kg т. м./ден, според EFSA и JECFA.
Сахарин (E954) <i>Употреба:</i> Синтетички засладувач со сладост 300 до 500 пати поголема од сахарозата. Се користи во производството на диетални газирани пијалаци, десерти, слатки, гуми за цвакање и фармацевтски препарати, особено во производи за лица со дијабетес или со намален калориски внес. Поради неговата стабилност, се користи и во производи кои подлежат на термичка обработка. <i>Здравствен ризик:</i> Се смета за безбеден при употреба во дозволени количества, бидејќи не се метаболизира и акумулира во организмот. Сепак, во 1970-тите години некои студии кај стаорци го поврзаа сахаринот со рак на мочниот меур, што доведе до временска забрана или предупредувања на етикетите на производите за неговиот канцероген потенцијал. Меѓутоа, подоцнежните истражувања не открија веродостојни докази кои го поврзуваат сахаринот со канцерогеност кај луѓето, што доведе до повторна евалуација на неговата безбедност. Во 2000 година, сахаринот беше отстранет од листите на можни канцерогени хемикалии на Националната програма за токсикологија на САД (US National Toxicology Program, NTP). Денес, сахаринот се смета за безбеден засладувач, погоден за дијабетичари. <i>ADI:</i> 5 mg/kg т. м./ден според проценките на EFSA и JECFA.

Широката и долготрајна употреба на прехранбените адитиви во минатото и нивните корисни својства во зачувувањето на храната не се гаранција за безбедност на адитивите кога се употребуваат надвор од регулираните услови на употреба. Најголема загриженост на глобално ниво, денес, претставува нивниот потенцијал за предизвикување на хронична токсичност, канцерогеност или алергиски реакции кога се консумираат во високи дози, иако повеќето адитиви се сметаат за безбедни во утврдените граници. Поради тоа,

неопходни се понатамошни испитувања на долготрајните ефекти на адитивите во храната, поставување на прифатлив дневен внес за секој адитив и јасно дефинирање на придобивките од адитивите во однос на нивните потенцијални ризици во храната. Тоа се најзначајните суштински постапки со кои се обезбедува нивна безбедна употреба во прехранбените производи.

4.1.2. Проценка на ризик и управување со ризик

Прехранбените адитиви претставуваат супстанции кои се додаваат на храната со цел да се подобрат нејзините технолошки, сензорни или микробиолошки својства. И покрај нивната широка употреба, безбедноста на овие адитиви мора постојано да се оценува, со цел да се заштити јавното здравје и да се спречи потенцијална штетна изложеност на потрошувачите. Затоа, од клучна важност е да се спроведе научно заснована проценка на ризикот и да се применат соодветни механизми за управување со ризиците поврзани со адитивите во храната.

1. Проценка на ризик

Проценката на ризик (*Risk Assessment*) претставува научно утврден процес кој има цел да ги идентификува и карактеризира потенцијалните штетни ефекти од изложеност на адитиви во храната. Овој процес се состои од четири меѓусебно поврзани, но јасно дефинирани фази:

Фаза 1. Идентификација на опасност (Hazard Identification)

Во оваа фаза се утврдува дали супстанцата може да предизвика штетни ефекти по здравјето на човекот, врз основа на податоци од токсиколошки студии врз животни, епидемиолошки студии или податоци од *in vitro* испитувања.

Фаза 2. Карактеризација на опасност (Hazard Characterization)

Во оваа фаза се оценува природата и сериозноста на штетните ефекти идентификувани во претходната фаза и се одредува односот доза – одговор, при што се утврдуваат клучни параметри, како што се NOAEL, LOAEL и ADI.

Фаза 3. Проценка на изложеност (Exposure Assessment)

Во оваа фаза се утврдува реалното количество на адитивот кој се внесува преку исхраната, земајќи ги предвид податоците за просечна потрошувачка на храна, количество на адитиви во храна и навиките на потрошувачите.

Фаза 4. Карактеризација на ризик (Risk Characterization)

Претставува интеграција на резултатите од претходните фази за да се добие севкупна проценка на ризикот или веројатноста и сериозноста на можните штетни ефекти при реални услови на изложеност. Оваа фаза дава основа за донесување одлуки за управување со ризикот.

II. Управување со ризик

Управувањето со ризик (*Risk Management*) претставува процес на донесување и спроведување на соодветни административни, регулаторни и практични мерки врз основа на резултатите од научната проценка на ризикот, со цел да се намали или елиминира ризикот по јавното здравје и животната средина, како и да се осигура безбедноста при употребата на адитиви во секојдневната исхрана. Овие мерки ги спроведуваат надлежните регулаторни институции, како што се EFSA, FDA, JECFA и националните агенции за храна и здравје.

Во рамките на управувањето со ризик, најчесто се применуваат следниве мерки: поставување на максимално дозволени нивоа на адитиви во одделни категории на храна (1), ограничување или забрана на употреба на адитиви со неприфатлив ризик (2), воведување на системи за сертифицирање и етикетирање на прехранбени производи (3), спроведување програми за мониторинг и контрола на адитиви (4) и информирање и едукација на потрошувачите за рационална употреба на храна која содржи адитиви (5).

Научната проценка на ризик има клучна улога во заштитата на здравјето на населението и зачувувањето на животната средина. Таа претставува основа за донесување одлуки засновани на докази, ја зајакнува регулаторната контрола врз безбедноста на производите и ја зголемува довербата на потрошувачите. Примената на стандардизирани процедури за проценка и управување со ризик овозможува навремено откривање и елиминирање на ризични супстанции (1), заштита на ризични групи, како што се деца, бремени жени и стари лица (2), одржување висок степен на безбедност на храната (3), унапредување на јавната здравствена политика (4) и зачувување на животната средина (5).

4.1.3. Проценка на безбедност на адитивите во храна

Проценката на безбедноста претставува критичен процес со кој се утврдува дека адитивите додадени во прехранбените производи не претставуваат ризик по здравјето на луѓето при нивна реална и долготрајна изложеност. Овој процес се заснова на сеопфатна научна евалуација, која опфаќа аналитички и токсиколошки испитувања, како и регулаторно разгледување. Проценката ја спроведуваат различни национални и меѓународни институции и организации за безбедност на храната, како што се FDA, EFSA, WHO, FAO, JECFA и CAC, преку следните активности:

- **FDA** ја надгледува безбедноста на адитивите во храната во САД, воспоставувањето на ADI и го регулира процесот на одобрување за

новите адитиви. Според амандманот за прехранбени адитиви од 1958 година, сите адитиви во храната подлежат на задолжителни испитувања во врска со нивната безбедност пред да бидат одобрени за употреба.

- **EFSA** е одговорна за проценка на безбедноста на адитивите во храната во ЕУ. Истовремено, таа ги проценува научните докази и дава мислења за безбедноста на храната, вклучително и препораки за ADI на сите адитиви кои се користат во прехранбените производи.
- **WHO/FAO** заеднички воспоставуваат безбедносни упатства за адитиви во храната, обезбедувајќи меѓународни стандарди и препораки кои помагаат во усогласување на прописите за безбедност на храната на глобално ниво.
- **JECFA** спроведува проценки за безбедноста на адитивите во храната и дава препораки за нивна безбедна употреба на меѓународно ниво. Овој комитет има клучна улога во поставувањето на глобални стандарди за безбедност на храната и обезбедува научни совети на организации, како што е Codex Alimentarius. Нивните проценки вклучуваат одредување на ADI, максимално дозволени концентрации на остатоци од ветеринарни лекови во храна од животинско потекло и други релевантни параметри.
- **Codex Alimentarius Commission (CAC)** развива меѓународни стандарди и упатства за безбедност на храна, со цел заштита и унапредување на здравјето на потрошувачите и олеснување на трговијата.

Проценката на безбедноста на прехранбените адитиви се изведува во низа од пет последователни и логички поврзани фази, кои овозможуваат систематско утврдување на потенцијални ризици по здравјето на луѓето. Овие фази вклучуваат:

Фаза 1. Идентификација и карактеризација на адитивот

- *Определување на хемискиот состав* преку сеопфатни аналитички испитувања кои вклучуваат идентификација на хемиската структура, физичко-хемиски својства, растворливост, стабилност и присуство на потенцијални нечистотии или нуспроизводи. Овие информации се клучни за подоцнежните проценки на безбедноста на адитивот.
- *Потекло и метод на производство на адитивот* (пр. природен или синтетички начин на производство), вклучително и на останатите процеси кои помагаат во идентификување на можните контаминенти и фактори кои може да влијаат врз безбедноста и функционалноста на адитивот.
- *Намена на адитивот во храната* (пр. конзерванс, боја, арома), како и точно дефинирање на *видот на прехранбените производи* во кои ќе се употребува (пр. млечни производи, безалкохолни пијалаци, кондиторски производи и месни преработки).
- *Влијание на адитивот врз сензорните карактеристики* на храната, како и евентуалните технолошки предности и ограничувања при неговата употреба во различни прехранбени системи.

Фаза 2. Токсиколошки испитувања

Овие испитувања се основа на процесот за проценка на безбедноста на прехранбените адитиви. Тие најчесто се спроведуваат преку студии на животински модели со цел да се утврдат потенцијалните штетни ефекти на адитивите, меѓу кои се вклучуваат:

- *Акутна токсичност.* Определување на краткотрајните ефекти од изложеност на високи дози на адитивот, преку определување на смртоносната доза (LD50).
- *Супхронична токсичност.* Проценка на ефектите од повторената изложеност на пониски дози во период од 28 до 90 дена. На овој начин може да се утврди дали адитивот има потенцијално долготрајни штетни ефекти врз организмот.
- *Хронична токсичност.* Проценка на ефектите од долготрајна изложеност во текот на животниот век на експерименталните животни, со цел идентификување на потенцијалните канцерогени, тератогени и мутагени ефекти на адитивот.
- *Канцерогеност.* Определување дали адитивот има потенцијал да предизвика рак. Се спроведуваат долготрајни студии на животни, најчесто во траење од две години, за да се следи евентуално зголемување на инциденцата на тумори кај експерименталните животни.
- *Репродуктивна и развојна токсичност.* Проценка на можните несакани ефекти на адитивот врз репродукцијата, текот на бременоста и развојот на фетусот. Ова е особено значајно за супстанции кои можат да влијаат врз здравјето на бремените жени и нивните неродени деца.
- *Генотоксичност.* Испитување на потенцијалот на адитивот да предизвика генетско оштетување, кое може да резултира со мутагено, кластогено или канцерогено дејство. Овој процес опфаќа анализа на мутагени ефекти врз DNA и хромозомски оштетувања.

Фаза 3. Воспоставување на прифатлив дневен внес

Прифатливиот дневен внес (ADI) претставува максимално количество на супстанца која може да се внесува во организмот секојдневно во текот на животот, без да предизвика значителен ризик по здравјето на луѓето. ADI се изразува во милиграми на супстанца по килограм телесна маса на ден (mg/kg т.м./ден). Карактеристичните аспекти на воспоставувањето на ADI се следните:

- ADI се определува врз основа на највисоката доза при која не се забележани несакани ефекти (NOAEL) или врз основа на најниската доза при која се забележани несакани ефекти (LOAEL), утврдени преку токсиколошки студии на животни.
- Се применува фактор на безбедност со кој се земаат предвид физиолошките разлики помеѓу животните и луѓето, варијациите во индивидуалната чувствителност, како и можноста за долготрајни кумулативни ефекти.
- Вредноста за ADI вообичаено е 100 до 1000 пати пониска од дозата со која не се забележани несакани ефекти во студиите на животни,

со што се обезбедува значителна маргина на безбедност (*Margin of Safety, MoS*)⁴⁸.

Фаза 4. Проценка на изложеност

Проценката на изложеноста вклучува утврдување на количеството на одреден адитив кој луѓето го внесуваат преку храната. Оваа проценка се темели на неколку важни фактори, меѓу кои се:

- *Навиките во исхраната*, поврзани со количеството и зачестеноста на консумирање⁴⁹ на прехранбените производи кои го содржат адитивот.
- *Концентрацијата на адитивот*, кој се користи во прехранбените производи, земајќи ги предвид максимално дозволените концентрации за безбедност.
- *Ранливите популации или посебни групи*, како што се деца, бремени жени, постари лица и оние лица со хронични заболувања, кои можат да бидат почувствителни на потенцијалните ефекти од адитивите во храната.

Проценката на изложеноста овозможува да се оцени дали просечната изложеност на одреден адитив ја надминува утврдената вредност на ADI и да се утврди дали постои потенцијален ризик по здравјето на луѓето при долготрајно консумирање. Доколку проценетата изложеност е пониска од ADI, адитивот се смета за безбеден во рамките на одобрените нивоа. Во случај изложеноста да ја надминува оваа вредност, потребни се дополнителни испитувања и евентуално спроведување на регулаторни мерки за намалување на ризикот.

Фаза 5. Карактеризација на ризик

Карактеризацијата на ризикот претставува завршна фаза во процесот на проценка на безбедноста на прехранбените адитиви. Во оваа фаза се комбинираат резултатите од токсиколошките испитувања, определувањето на ADI и проценката на изложеноста со цел да се утврди севкупниот ризик од присуството на адитивите, кој е неопходен за осигурување на безбедност, квалитет на храната и заштита на здравјето на луѓето. Во оваа фаза се опфатени:

- *Анализа на ризик наспроти корист* за да се процени дали придобивките од употребата на адитивот (пр. подобрување на безбедноста на

⁴⁸ Маргина на безбедност е показател што се користи во проценката на ризикот за да се утврди степенот на заштита од потенцијално штетните ефекти на супстанциите од различни групи на адитиви, контаминенти или лекови. Маргината на безбедност се пресметува како однос меѓу најниската доза која предизвикува несакани ефекти (NOAEL) и прифатливиот дневен внес на супстанцата. Колку е поголема маргината на безбедност, толку е помал ризикот за човекот.

⁴⁹ Се однесува на тоа колку често одредена храна, адитив или супстанца се внесува во организмот во одреден временски период (пр. дневно, неделно, месечно). Колку почесто се консумира одредена супстанца, толку е поголем ризикот од нејзините потенцијални несакани ефекти, особено ако ги надминува дозволените дневни концентрации.

храната или спречување на болести предизвикани од храна) ги надминуваат потенцијалните ризици. Во такви случаи, адитивот може да биде одобрен, но со строги упатства за употреба.

- *Анализа на несигурност*⁵⁰ на податоците и *анализа на чувствителност*⁵¹ на параметрите, кои регулаторните агенции ги користат за проценка на изложеноста врз различни групи на население. Во овој дел може да се вклучат и дополнителни испитувања или ограничувања ако се утврди дека нема доволно информации за ефектите на адитивот, што е значајно за севкупното унапредување на научните испитувања, регулативите и заштитата на јавното здравје.

Употребата на адитиви во храната е широко распространета и вообичаена практика во прехранбената индустрија, а нивната токсичност е предмет на интензивни испитувања и строга регулаторна контрола. Иако испитувањата покажуваат дека одобрените адитиви се безбедни под регулирани услови на употреба, сепак загриженоста кај јавноста е присутна и опстојува, особено во врска со потенцијалните ризици и можноста за појава на несакани ефекти, како што се алергиски реакции, канцерогеност и хиперактивност кај децата. Регулаторните агенции за безбедност на храна имаат важна улога во проценката на ризиците поврзани со адитивите, а тековните и идните научни истражувања се неопходни за да се осигура дека придобивките од употребата на адитивите во производството на храна ги надминуваат потенцијалните здравствени ризици.

4.1.4. Методи за мониторинг и надзор

Безбедноста на адитивите одобрени за употреба во храната постојано се следи преку различни програми за надзор, кои вклучуваат постмаркетиншки надзор, периодични прегледи, како и извештаи и студии.

- *Постмаркетиншкиот надзор* го спроведуваат регулаторните агенции, кои ја следат употребата на одобрените адитиви преку редовни инспекциски контроли на прехранбените производи, собирање податоци за какви било несакани или штетни

⁵⁰ Анализа на несигурност ги разгледува факторите на несигурност во податоците, како што се варијации во консумирање на храната, биолошката достапност на адитивите, разлики помеѓу индивидуите и ограниченоста на експерименталните податоци. Целта е да се процени колку веродостојни се добиените резултати и дали несигурноста може значително да влијае на крајната проценка.

⁵¹ Анализа на чувствителност се однесува на идентификација на клучните параметри кои најмногу влијаат врз резултатите од проценката на изложеноста. На пример, чувствителноста може да се однесува на варијации во телесната маса, нивоата на консумирање на храна или факторите на метаболизам. Со анализа на чувствителноста се утврдува кои влезни податоци имаат најголемо влијание врз проценката.

здравствени ефекти кај потрошувачите и проучување на новите научни докази.

- *Периодичните прегледи* се преземаат како резултат на појава на нови методологии за испитување или поради потребата од континуирано следење на долготрајните ефекти на адитивите. Овие испитувања може да доведат до повторна евалуација на безбедноста на адитивите во храната. Доколку со новите докази се утврди потенцијален ризик, нивната употреба може да биде ограничена или забранета.
- *Извештаи и студии* од независни и непрофитни организации кои спроведуваат научни истражувања, лабораториски испитувања и прегледи на производи и услуги, со цел да им помогнат на потрошувачите да донесат свесни и аргументирани одлуки. Исто така, агенциите за јавно здравство собираат податоци од клинички студии, извештаи од потрошувачите и здравствените анкети за да ги проценат долготрајните здравствени ефекти од адитивите во храната.

Проценката на безбедноста на адитиви во храната е процес кој мора постојано треба да се спроведува. Со напредокот на науката и технологијата во прехранбената индустрија, како и со секојдневната појава на нови прехранбени адитиви, се наметнува и потребата за темелни и строги испитувања на нивната безбедност. Кумулативна изложеност на луѓето на смеси од различни адитиви кои се консумираат во текот на животот, како и нивните потенцијални синергиски ефекти, предизвикуваат сериозна загриженост во научната и стручна јавност, но и кај потрошувачите. Јавната перцепција за безбедноста на прехранбените адитиви не смее да биде под влијание на медиумските извештаи. Поради тоа, регулаторните агенции и релевантните организации мораат своите проценки за безбедноста на адитиви во храната да ги базираат на цврсти научни докази и да ја информираат јавноста на соодветен, јасен и одговорен начин. Особено внимание во проценката на ризикот треба да се посвети на одредени ранливи категории, како што се децата, бремените жени и лицата со специфични здравствени состојби, кои можат да бидат почувствителни на потенцијалните несакани ефекти од адитивите.

Проценката на безбедноста на адитивите во храната е сложен процес со повеќе фази, кој вклучува ригорозни токсиколошки испитувања, континуиран надзор, проценки на изложеност и карактеризација на ризик. Регулаторните агенции имаат клучна улога во обезбедувањето на безбедноста на адитивите. Преку научна евалуација и постојан мониторинг се воспоставуваат и одржуваат високи стандарди за безбедност на храната и заштита на јавното здравје.

4.2. Јонизирачко зрачење и токсичност на храна

Зрачењето на храната е технологија која се користи за подобрување на безбедноста на храната и продолжување на рокот на траење со изложување на јонизирачко зрачење, како што се алфа (α)⁵², бета (β)⁵³, гама (γ)⁵⁴ и рендгенско⁵⁵ зрачење. Процесот се користи за стерилизирање на храната, контрола на штетници и намалување на ризикот од болести предизвикани од храна. Иако зрачењето на храната е широко прифатено како безбедно од регулаторните агенции и релевантните организации, загриженоста за потенцијалната токсичност и здравствените ризици поврзани со процесот сè уште се присутни.

Во процесот на зрачење, храната се изложува на јонизирачко зрачење во контролирани дози⁵⁶, приспособени според видот на храната и целта на обработката. Зрачењето може директно да делува врз генетскиот материјал, при што ги раскинува врските меѓу базните парови и ја уништува репродуктивната способност на клетката.

Од друга страна, оштетувањето на молекулите на водата доведува до создавање слободни радикали и реактивни кислородни видови, кои индиректно го оштетуваат генетскиот материјал. Зрачењето, исто така, придонесува за разградба на одредени ензими и протеини кои можат да доведат до расипување на храната, со што се продолжува нејзиниот рок на траење. Преку зрачењето се нарушува DNA на микроорганизми, бактерии, паразити и инсекти, што доведува до намалување на ризикот од болести пренесени преку храната и спречување на нејзино расипување. Овој метод се применува кај месо, живина, овошје, зеленчук, зачини и житарки.

Примарната цел на зрачењето на храната е контрола на микроорганизмите и елиминација на патогени бактерии, како што се

⁵² Алфа (α) зраци се вид на јонизирачко зрачење, што се состои од алфа-честички. Тие се јадра на хелиум (составени од два протони и два неутрони), кои ги емитираат радиоактивните елементи, како што се ураниум и радон.

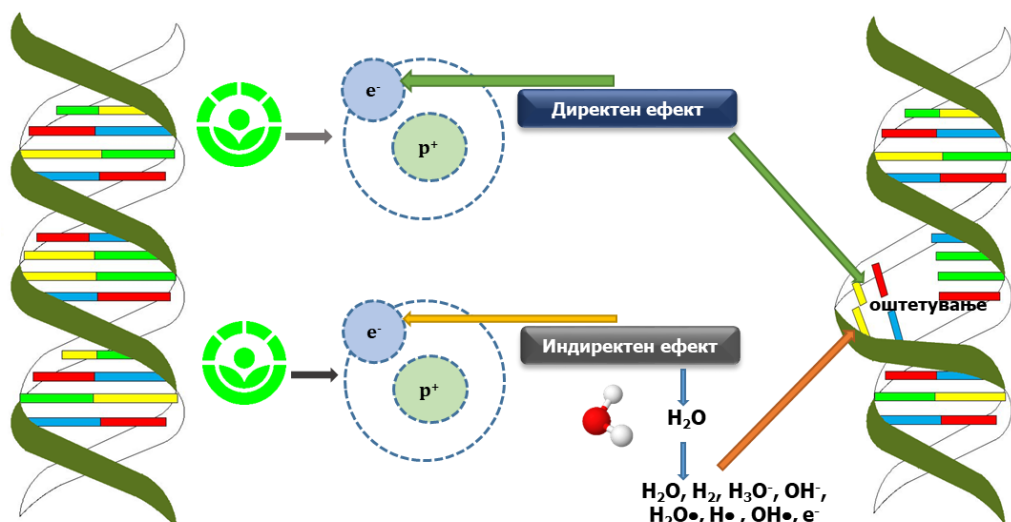
⁵³ Бета (β) зрачење се состои од електрони (бета-електрони), кои ги емитираат јадрата на радиоактивни атоми за време на процесот на бета распаѓање.

⁵⁴ Гама (γ) зрачење е форма на јонизирачко зрачење со висока енергија и мала бранова должина, што му дозволува да продри во многу материјали и биолошките ткива.

⁵⁵ Рендгенски зраци (или X-зраци) се форма на електромагнетни зраци со висока енергија кои се користат за снимање и дијагностика на внатрешни структури во организмот или за контрола на квалитет на производи. Тие се слични на гама-зраци, но имаат пониска енергија.

⁵⁶ Се мери во греј (Gy), единица за апсорбирана доза на зрачење. Според *Codex Alimentarius*, максималната дозволена доза за општа прехранбена употреба е 10 kGy. Дози над 10 kGy се применуваат за стерилизација на храна за пациенти со ослабен имунитет (25–30 kGy) и храна за астронаути (45 kGy).

Salmonella, *Escherichia coli* и *Campylobacter* (1), контрола на инсекти и спречување на напади од штетници кај зрна, сушено овошје или зачини (2) и продолжување на рокот на траење преку успорување на процесите на зреење кај овошје и зеленчук (3). На Слика 11 е прикажан ефектот на зрачењето врз DNA.



Слика 11. Шематски приказ на ефектот на јонизирачкото зрачење врз DNA

Јонизирачкото зрачење на храната генерално се смета за безбеден процес, потврден од бројни меѓународни регулаторни агенции. Сепак постојат одредени потенцијални токсиколошки ризици кои заслужуваат внимание. При зрачењето доаѓа до формирање на радиолитички продукти, како што се слободни радикали и некои соединенија за кои се смета дека поседуваат мутагени или канцерогени својства. Покрај тоа, може да дојде до промени и деградација на хранливите супстанции, пред сè на липидите, каде што се забележуваат оксидациски промени во мастите и маслата, што може да влијае на квалитетот и нутритивната вредност на храната.

Формирање на радиолитички производи. Јонизирачкото зрачење може да го промени хемискиот состав на храната, што доведува до формирање на нови хемиски соединенија, особено радиолитички производи, како што се пероксиди, слободни радикали, алдехиди, кетони, акриламид, алкилирани соединенија, бензен и други органски соединенија. Овие соединенија може да бидат штетни во организмот доколку се внесуваат преку храната во поголеми количества, особено ако имаат способност за биоакumulација во организмот.

Зрачењето може да доведе до формирање на алкилирани соединенија, во кои алкилната група (пр. метил или етил) се врзува со атом или молекул од органското соединение. Иако многу од овие соединенија генерално се сметаат за безбедни, некои од нив покажуваат потенцијал за генотоксичност и канцерогеност во студии врз животни.

Кај храна богата со скроб, зрачењето може да резултира со формирање на акриламид, супстанца за која е утврдено дека е потенцијално канцерогена кај лабораториски животни. Исто така, при зрачење на храна што содржи масти или протеини, може да се создадат мали количества бензен или толуен. Сепак, овие концентрации најчесто се ниски и се во рамките на прифатените безбедносни граници. Кога водата присутна во храната е изложена на зрачење, се формираат хидроксилни радикали ($\text{OH}^\bullet$), водородни радикали ($\text{H}^\bullet$) и водород пероксид (H_2O_2). Овие соединенија се високо реактивни, но брзо се распаѓаат и не доведуваат до долготрајни промени во храната.

Деградација на хранливи супстанции. Зрачењето на храната може да доведе до деградација на одредени витамини и хранливи супстанции, особено на оние што се чувствителни на топлина и светлина, како што се витамините А, С, Е, како и некои витамини од В-групата (пр. В1, В2, В6) и фолна киселина. Иако загубите на овие микронутриенти се мали и не претставуваат значителен ризик по здравјето на луѓето, во одредени случаи продолжено или прекумерно зрачење може да доведе до намалување на хранливата вредност на храната.

Создавање на слободни радикали. Јонизирачкото зрачење може да доведе до создавање на слободни радикали во храната. Овие високо реактивни молекули теоретски можат да предизвикаат оштетувања на клетките во организмот доколку се внесуваат во високи концентрации преку храната. Сепак, нивоата на слободните радикали што се создаваат при зрачење на храна се релативно мали и, според достапните научни податоци, не претставуваат значителен ризик по здравјето на луѓето во нормални услови на употреба.

Потенцијал за мутагени ефекти. Зрачењето на храната не ја прави храната радиоактивна. Меѓутоа, овој процес може да предизвика одредени молекуларни промени кои потенцијално можат да доведат до мутагени ефекти или генетски мутации. Во некои лабораториски студии, изложувањето на високи дози јонизирачко зрачење предизвикало мутации кај бактерии и клетки на квасец. Сепак, бројни токсиколошки испитувања покажуваат дека дозите што се применуваат при зрачење на храната се ниски, строго контролирани и безбедни, и не доведуваат до мутагеност ниту значително го зголемуваат ризикот од канцерогени ефекти кај луѓето.

Токсичност на масти и масла изложени на јонизирачко зрачење. Кога мастите и маслата во храната или во други производи се изложени на јонизирачко зрачење, може да настанат одредени хемиски промени, како што се:

- *оксидативни промени*, како резултат на распаѓање на молекулите на мастите, што води кон зголемена пероксидација и развој на непријатен мирис и вкус;
- *разградување на масните киселини*, особено на незаситените масни киселини, кои лесно формираат слободни радикали. Овие радикали може да предизвикаат губење на нутритивната вредност на храната, како и оксидативен стрес и воспалителни процеси во организмот. Во високи концентрации се поврзуваат со зголемен ризик од кардиоваскуларни заболувања и карцином;
- *промени во реолошките својства*, како што се промените на вискозноста и конзистенцијата, што има значење за технолошката примена на маслата; и
- *формирање на радиолитички соединенија*, кои во одредени случаи може да претставуваат потенцијален токсиколошки ризик.

Во рамките на утврдените безбедносни граници, јонизирачкото зрачење на храната не претставува ризик, бидејќи се спроведува како строго регулиран процес, во согласност со безбедносните стандарди утврдени од меѓународните регулаторни и здравствени организации. Според оценките на EFSA, FDA, WHO и FAO, примената на јонизирачкото зрачење на храната претставува безбеден и ефикасен метод за уништување на патогени микроорганизми, намалување на заболувањата предизвикани од храна, продолжување на рокот на траење и спречување на наезда од штетници, без значително влијание врз квалитетот на храната.

Сепак, постои загриженост поради можноста за формирање на потенцијално штетни радиолитички соединенија, губење на одредени хранливи супстанции и создавање слободни радикали во озрачената храна. Овие потенцијални ризици можат да се ублажат преку строги регулативи и унапредени безбедносни стандарди, со што ќе се обезбеди висок квалитет и безбедност на храната за човекова употреба.

Поглавје 5. Контаминенти во храна

Контаминентите во храната претставуваат супстанции кои ненамерно се присутни во прехранбените производи и можат да имаат штетно дејство врз здравјето на луѓето. Меѓу најзначајните контаминенти се пестицидите, ветеринарните лекови и тешките метали. Пестицидите се користат за заштита на посевите од штетници, но нивните остатоци во храната можат да предизвикаат сериозни здравствени последици. Ветеринарните лекови, кои се применуваат за превенција и лекување на болести кај добитокот, можат да остават траги во месото, млекото и јајцата. Тешките метали, како што се арсен, жива, кадмиум и олово, можат да навлезат во храната преку контаминирана почва, вода и воздух, предизвикувајќи долготрајни токсични ефекти врз организмот. Контролата и намалувањето на овие контаминенти преку строги регулативи, мониторинг и безбедносни стандарди се од клучно значење за заштита на јавното здравје.

5.1. Пестициди и нивната улога во токсикологијата на храна

5.1.1. Вовед и класификација на пестициди

Пестицидите се хемикалии од природно или синтетичко потекло кои се користат за спречување, уништување или контрола на популацијата на штетниците и растителните болести, подобрување на приносот и квалитетот на земјоделските култури, како и намалување на трошоците за производство на земјоделски производи. Тие имаат важна улога во модерното земјоделство, но нивната примена мора да се спроведува внимателно за да се избегнат потенцијалните здравствени и еколошки ризици. Пестицидите можат да се класифицираат според различни критериуми, како што се нивната хемиска структура, механизмот на дејствување врз целните молекули⁵⁷, нивната примена или можните здравствени ефекти. Во однос на нивната примена, пестицидите се класифицираат во неколку категории, како што се инсектициди, хербициди, фунгициди, родентициди, митициди, нематоциди и регулатори на растење.

Инсектициди – хемиски или биолошки хемикалии кои се користат за уништување или контрола на инсекти. Хемиските инсектициди најчесто се синтетички соединенија, како што се органофосфорни и органохлорни пестициди, пиретроиди, карбамати и

⁵⁷ Овие молекули можат да бидат ензими, рецептори, јонски канали или други биохемиски компоненти кои се одговорни за функционирањето на организмот на штетниците.

неоникотиноиди. Биолошките инсектициди се природни супстанции, изолирани од растителен материјал (пр. пиретрини од цветови на хризантема и капсациноиди од плодот на растението *Capsicum* spp., лути пиперки), или токсини кои ги продуцираат одредени микроорганизми (пр. бактеријата *Bacillus thuringiensis*, Bt⁵⁸), кои се користат за контрола на популацијата на штетни инсекти. Оваа класификација овозможува разликување на инсектицидите според нивниот извор и механизмот на дејствување. Инсектицидите може да се класифицираат според различни критериуми. Во Табела 24 е прикажана класификацијата на инсектицидите според нивната хемиска структура, начинот (механизмот) на делување и биолошкото потекло (биопестициди).

Табела 24. Класификација на инсектицидите

Хемиска структура
<i>Органофосфорни пестициди</i> (пр. малатион, паратион, диазинон и диметоат), дејствуваат врз нервниот систем на инсектите. <i>Карбамати</i> (пр. карбарил, алдикарб и метомил), имаат слично дејство како органофосфорните пестициди. <i>Пиретроиди</i> (пр. перметрин, циперметрин и делтаметрин), синтетичка група инсектициди кои дејствуваат врз нервниот систем на инсектите, предизвикувајќи парализа и смрт. Тие се слични на природните пиретрини и се користат за заштита на растенијата и животните од инсекти. <i>Неоникотиноиди</i> (пр. имидаклоприд, клотианидин и ацетамиприд), дејствуваат врз нервниот систем на инсектите.
Начин на делување
<i>Системски инсектициди</i> – ги апсорбираат растенијата и се пренесуваат низ сите делови на растението. <i>Контактни инсектициди</i> – дејствуваат при директен контакт со инсектот. <i>Респираторни или фумигантни инсектициди</i> (пр. метил бромид, фосфин, сулфур диоксид и етилен оксид) – се применуваат во форма на гасови или лесно испарливи супстанции за контрола на инсекти во затворени простории, складишта или амбалажа. <i>Инсектициди со репелентно дејство</i> – не ги убиваат инсектите, туку ги одвраќаат од храната или од просторијата.
Биопестициди
Природни алтернативи на синтетичките пестициди, добиени од различни микроорганизми (пр. бактерии, габи, вируси, актиномицети и протозои) и растенијата (пр. етерични масла или екстракти од кора, корен, листови, цветови и семе). Дејствуваат селективно врз одредени штетници и имаат минимално влијание врз животната средина и корисните организми.

⁵⁸ Bt е грам-позитивна, спорообразувачка бактерија која природно се наоѓа во почвата и во некои растенија. Bt произведува протеини кои се токсични за одредени инсекти, особено ларви на молци, комарци и други штетни инсекти. Токсичните протеини, познати како δ -ендотоксини, се многу специфични за инсектите и не влијаат врз луѓето или животните. Се користи во земјоделството како биолошки инсектицид и е често наменета за употреба во органското земјоделство.

Инсектицидите се применуваат во различни области за заштита на растенијата, животните и луѓето од штетни инсекти кои предизвикаат економски загуби или пренесуваат болести. На пример, во земјоделството, шумарството, комуналната и јавната хигиена, ветеринарната медицина или во јавното здравство (Слика 12).

Земјоделство	– Заштита на земјоделските култури, како што се житарки, овошје и зеленчук од штетите кои ги предизвикуваат инсектите (пр. лисни вошки, гасеници и скакулци) врз посевите. Со зголемување на приносот и квалитетот на производите, преку намалување на бројот на штетници, инсектицидите придонесуваат за добивање поголем и поквалитетен род.
Шумарство	– Контрола на одредени штетници (пр. борови и дабови паразити) во шумите кои можат да го уништат дрвото.
Комунална и јавна хигиена	– Уништување на комарци, муви, молци, бубачки и лебарки кои можат да пренесуваат болести или да предизвикуваат непријатности во домови, болници, хотели и други објекти. – Спречување контаминација на храната и текстилните производи во магацините и складиштата.
Ветеринарна медицина	– Контрола и заштита на добитокот и домашните миленици од паразитски инсекти (пр. крлежи, болви и вошки).
Јавно здравство	– Контрола на инсекти кои пренесуваат болести (пр. маларија, денга⁵⁹ и зика⁶⁰ вирусни инфекции).

Слика 12. Примена на инсектицидите во различни области

⁵⁹ Вирусна инфекција која се пренесува преку убоди од заразени комарци од видот *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*. Се карактеризира со тешки болки во мускулите и зглобовите.

⁶⁰ Зика вирусот се пренесува преку убоди од заразени комарци од видот *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*. Предизвикува микроцефалија (намалена големина на главата) и други сериозни вродени дефекти на мозокот кај фетусот на бремените жени заболени од овој вирус.

Инсектицидите имаат клучна улога во заштитата на растенијата, здравјето на луѓето и животните. Сепак, нивната употреба мора да биде строго контролирана на национално и меѓународно ниво за да се избегне контаминација на животната средина и несаканите ефекти врз глобалната безбедност на храната и јавното здравје. Европската агенција за безбедност на храна и Агенцијата за заштита на животната средина на САД (*Environmental Protection Agency*, EPA) ги одредуваат стандардите и ограничувањата за нивната безбедна примена.

Правилната употреба на инсектицидите обезбедува заштита на земјоделските култури и здравјето на луѓето, додека прекумерната или неправилната употреба може да доведе до сериозни ризици. Само преку одговорно користење и воведување иновативни, еколошки прифатливи алтернативи, може да се обезбеди долготрајна заштита на екосистемите и здравјето на идните генерации. Ова е клучен чекор кон одржливо земјоделство и заштита на глобалното здравје.

Хербициди – хемиски или биолошки супстанции кои се користат за уништување или контрола и управување со плевели и други непожелни растителни видови. Тие се разликуваат од другите пестициди, бидејќи хербицидите ја менуваат хемиската средина на растенијата, која полесно може да се контролира во споредба со влијанијата на климатските, почвените или биотските фактори на околината. Хербицидите можат да се класифицираат според различни критериуми, кои се прикажани во Табела 25, како што се начин (место) на дејство, спектар на дејство, начин на примена, хемиска природа и структура, како и според целните растителни видови.

Табела 25. Класификација на хербицидите

Начин на дејство
<i>Контактни хербициди</i> – дејствуваат само на деловите од растението со кои стапуваат во директен контакт. Тие не се транспортираат низ растението, па затоа не се ефикасни против подземните органи кај повеќегодишни плевели (пр. паракват, генерира реактивен кислород и ги уништува клеточните мембрани). <i>Системски хербициди</i> – се апсорбираат преку корен или лист и се пренесуваат низ целото растение. Делуваат на внатрешните метаболички процеси (пр. глифосат, инхибитор на ензимот EPSP-синтетаза⁶¹).

⁶¹ Ензимот 5-енолпирувилшикимат-3-фосфат синтетаза (EPSP-синтетаза; англ. *5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase*) има клучна улога во шикиматниот пат – биохемиски процес важен за синтезата на ароматични аминокиселини, како што се фенилаланин, тирозин и триптофан кај растенија, бактерии и одредени микроорганизми. Овој метаболички пат е отсутен кај животните, поради што тие мора да ги внесуваат овие есенцијални аминокиселини преку исхраната.

Табела 25. Класификација на хербицидите (продолжение)

Спектар на дејство
<i>Селективни хербициди</i> – овозможуваат контрола на одредени видови плевели без да ја оштетат главната земјоделска култура (пр. 2,4-D⁶² за контрола на широколисни плевели во житарки). <i>Неселективни (тотални) хербициди</i>⁶³ се користат за целосно уништување на сите растенија со кои доаѓаат во контакт, без разлика дали се земјоделски култури или плевели. Затоа се применуваат во услови каде што е потребно потполно расчистување на вегетацијата, како што се подготовка на земјиште пред сеидба, уништување на плевели на необработувани површини или расчистување на канали и патишта (пр. глифосат со системско дејство и дикват со контактен механизам на дејство).
Начин на примена
<i>Почвени хербициди</i> – се нанесуваат на почвата, а се апсорбираат преку коренот и другите подземни делови од плевелот (пр. ацетохлор и метолахлор). <i>Фолијарни хербициди</i> – за третман на веќе израснати плевели, а се апсорбираат преку лисјата (пр. глифосат и 2,4-D).
Хемиска природа и структура⁶⁴
Органски хербициди: <i>Феноксисиселини</i> (пр. 2,4-D, МСРА⁶⁵) <i>Фосфонати</i> (пр. глифосат) <i>Триазини</i> (пр. атразин) <i>Дипиридили</i> (пр. паракват и дикват) <i>Сулфонилуреа</i> (пр. никосулфурон) <i>Хлороацетанилиди</i> (пр. ацетохлор) Неоргански хербициди: <i>Соли на арсен, бор, бакар, сулфур, како и сулфати и хлориди</i> денес се користат многу ретко, главно поради нивната неселективна токсичност и потенцијалот за долготрајно контаминирање на почвата и водата.
Целни растителни видови
<i>Хербициди за широколисни растенија</i> (пр. 2,4-D, мекопроп и дикват). <i>Хербициди за теснолисни растенија</i> (пр. глифосат и пендиметалин). <i>Хербициди за алги, мов, лишаи и водни плевели</i> (пр. дикват, флуридон, бакар сулфат и ендотал).

Хербицидите се применуваат во различни сектори, главно за подобрување на земјоделското производство, но и во други индустрии и средини, каде што е потребна контрола на растителниот свет. На

⁶² 2,4-дихлорфенокси оцетна киселина (2,4-Dichlorophenoxyacetic acid, 2,4-D).

⁶³ Поради нивната висока токсичност и потенцијалниот ризик за животната средина, употребата на неселективни хербициди мора да биде строго контролирана и усогласена со важечките еколошки прописи.

⁶⁴ Хемиската структура се користи за понатамошна класификација на органските хербициди. Таа влијае врз нивната стабилност, токсичност и начинот на дејство.

⁶⁵ 2-метил-4-хлорфенокси оцетна киселина (2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid, МСРА).

Слика 13 е прикажана примената на хербицидите во земјоделството, шумарството, урбаните средини, градинарството, како и во водните екосистеми.

Земјоделство	– Контрола на плевели во земјоделските посеви со цел зголемување на приносот и квалитетот на посевите. – Олеснување на механичката обработка (пр. при орање или жетва) со намалувањето на растот на плевелите.
Шумарство	– Контрола на непожелната вегетација во шумите или за елиминирање на инвазивните растителни видови кои можат да го попречат растот на дрвјата.
Урбани средини и инфраструктурни објекти	– Контрола на тревни растенија и плевели, како и за одржување на чистота на јавни површини, вклучително паркови, тротоари, железнички пруги и патишта. – Одржување и безбедно функционирање на аеродромски писти и индустриски комплекси преку спречување на неконтролиран раст на вегетацијата.
Градинарство и пејзажно уредување	– Контрола на плевелите во градините и одржување на тревниците и декоративните растенија на јавни површини.
Водни екосистеми	– Контрола и отстранување на непожелните растенија и алги во езерата, одводните канали или резервоарите за вода, со цел зачувување на еколошката рамнотежа и спречување на запущување, нарушување на протокот и процеси на еутрофикација⁶⁶.

Слика 13. Примена на хербицидите

Хербицидите значително ја подобруваат ефикасноста во земјоделското производство и во управувањето со вегетацијата во урбаните средини. Меѓутоа, нивната примена мора да биде внимателно контролирана и усогласена со еколошките стандарди за

⁶⁶ Процес на прекумерно збогатување на водните екосистеми со хранливи материи, особено со нитрати и фосфати, што најчесто води до интензивен раст на алги и други водни растенија.

да се спречат потенцијалните негативни последици врз почвата, водните ресурси, како и врз здравјето на луѓето и животните.

Фунгициди – хемиски или биолошки супстанции кои се користат за спречување, контрола или уништување на габични инфекции кај растенијата, храната и други материјали. Тие имаат клучна улога во земјоделството, градинарството, складирањето храна и во различни индустриски процеси, обезбедувајќи заштита од штетни габични заболувања. Според начинот на дејствување фунгицидите се делат на контактни, системски, превентивни⁶⁷ и куративни⁶⁸, и се применуваат во зависност од потребите и условите во различни области (Слика 14).

Земјоделство
– Заштита на земјоделските култури и лекување на габични инфекции кои предизвикуваат болести (пр. пламеница, габични инфекции од типот на рѓа, пепелница и гниење на коренот кај растенијата). – Зголемување на приносот и квалитетот на храната. – Превентивна употреба пред да се појави инфекција. – Куративна употреба за лекување на веќе заразени растенија.
Градинарство и пејзажно уредување
– Заштита на декоративните растенија. – Контрола на мувла и габични инфекции во градини.
Складирање и транспорт на храна
– Спречување на расипување на храна од мувла и други габични инфекции за време на складирање и транспорт (пр. житарки, овошје и зеленчук).
Медицина и ветеринарство
– Третман на габични инфекции кај луѓето и животните.
Индустрија
– Заштита на дрво и градежни материјали. – Фунгицидни премази во вид на бои и лакови кои содржат фунгициди за спречување на развојот на мувли и алги на сидовите и фасадите на објектите.

Слика 14. Примена на фунгицидите

⁶⁷ Се применуваат пред инфекцијата за да го спречат нејзиниот развој.

⁶⁸ Се употребуваат за лекување на веќе заразени растенија.

Фунгицидите имаат значајна улога во заштитата на земјоделските култури, безбедното складирање на храната, градинарството и прехранбената индустрија, овозможувајќи ефикасна контрола на штетните габични инфекции. Нивната употреба мора да биде во согласност со строгите еколошки и здравствени стандарди, со цел да се обезбеди одговорна и еколошки прифатлива примена.

Родентициди – хемиски супстанции кои се користат за контрола и уништување на глодарите во различни индустрии и сектори каде што глодарите можат да предизвикаат значителна материјална штета на земјоделските култури, складираната храна и инфраструктурата. Покрај тоа, глодарите претставуваат сериозен здравствен ризик, бидејќи се носители на различни заразни болести. Примената на родентицидите во земјоделството, урбаните средини, здравството, индустријата и во домаќинствата е претставена во Табела 26.

Табела 26. Примена на родентицидите

Земјоделство
– Заштита на земјоделските култури од глодари кои ги оштетуваат или уништуваат, особено во фазата на зрелост, како што е случајот со житарките и други економски важни производи (пр. семиња). – Превенција на загуби предизвикани од глодари во складиштата и магацините за храна, со цел зачувување на квалитетот и безбедноста на прехранбените производи.
Урбани средини
– Контрола на глодари кои пренесуваат болести и предизвикуваат штета на објектите и инфраструктурата во населените места. – Одржување на санитарните услови и безбедност на храната во јавни и комерцијални објекти, со цел заштита на јавното здравје и превенција на болести (пр. болници, ресторани, фабрики и аеродроми).
Здравство
– Контрола на болести и намалување на ризиците од болестите предизвикани од паразити и пренесени од глодари (пр. лептоспироза, туларемија и други инфекции). – Заштита на хигиената и безбедноста на пациентите и здравствените работници во медицинските установи.
Индустрија
– Заштита на индустриски објекти, складишта, фабрики и магацини од штети кои глодарите можат да ги предизвикаат на опремата и производите; – Превенција на оштетување на материјали, како што се кабли, дрво, пластика, храна и текстил.
Домаќинства
– Контрола на глодари кои предизвикуваат оштетување или контаминација на храна и предмети во домовите. – Заштита од оштетување на електрична и друга опрема во домовите.

Во комерцијални цели, зависно од конкретните потреби и условите за контрола на глодарите, се применуваат различни видови родентициди, како што се антикоагуланси, неантикоагуланси и хемиски мешавини (Слика 15).

Антикоагуланси

- Спречуваат коагулација на крвта, што доведува до внатрешно крвавење и смрт на глодарите (пр. варфарин, бромадиолон и бродифакум).

Неантикоагуланси

- Делуваат преку различни механизми врз нервниот систем или гастроинтестиналниот тракт, предизвикувајќи брза смрт на глодарите (пр. алуминиум фосфид, брометалин и цинк фосфид).

Хемиски мешавини

- Комбинација од неколку различни активни супстанции. Тие обезбедуваат посилен ефект, поширок спектар на дејство, како и превенција од појава на отпорност кај глодарите.

Слика 15. Видови родентициди

Родентицидите претставуваат важно средство за контрола на глодарите во земјоделството, урбаните средини, здравството и индустријата. Нивната употреба мора да биде строго контролирана, со цел да се избегнат несаканите ефекти врз животната средина, другите животински видови и здравјето на луѓето.

Митициди – хемиски или биолошки супстанции кои се користат за уништување или контрола на грини (мити) и крлежи. Тие претставуваат посебен вид пестициди со големо значење во земјоделието, бидејќи многу видови грини предизвикуваат сериозни оштетувања на растенијата, намалување на приносите и ширење на растителни болести. Митицидите, исто така, се применуваат за заштита на складираните земјоделски производи, како што се жито, брашно и суво овошје од грини кои предизвикуваат контаминација и намалување на квалитетот на храната. Најчесто користени митициди се авермектини, пиретроиди и сулфурни соединенија. Тие имаат клучна улога во спречување на штетите предизвикани од грини и придонесуваат кон одржувањето на здрави растенија, животни и безбедна храна.

Нематоциди – хемиски или биолошки средства кои се користат за контрола и уништување на нематоиди, микроскопски паразитски црви кои предизвикуваат значителни штети на земјоделските култури, почвата и кореновиот систем на растенијата. Најчесто користени нематоциди се карбофуран и оксамил (синтетички), како и абамектин (биолошки нематоцид), кои се применуваат во различни области, како што се земјоделство, овоштарство, лозарство, стакленици, расадници или хортикултура (Слика 16).

Земјоделство

- Заштита на земјоделските култури (пр. домати, компир, пченица и пченка) од нематоиди кои ги напаѓаат корените, предизвикувајќи намален раст и слаб принос.

Овоштарство и лозарство

- Контрола на нематоиди кои ги оштетуваат корените на овошките, виновата лоза и зеленчукот за да се спречи слабеење на растенијата и појава на болести.

Почва

- Директно во почвата пред садење на растенијата со цел елиминација на штетните нематоиди и создавање на поволни услови за растење.

Стакленици и расадници

- Заштита на младите растенија од нематодски инфекции, кои можат да го уништат кореновиот систем уште во почетната фаза на развојот.

Хортикултура

- Заштита на украсните растенија и тревници од нематоиди кои предизвикуваат пожолтување, слаб раст и нарушување на нивната естетска вредност.

Слика 16. Примена на нематоцидите

Примената на нематоциди е од клучно значење за спречување на економски загуби во земјоделството, како и за одржување на здрава почва и висока продуктивност на растенијата.

Регулатори на растење на растенијата – природни или синтетички соединенија, најчесто во форма на растителни хормони

(пр. ауксини, цитокинини), кои учествуваат во регулирањето на растот, развојот и физиолошките процеси кај растенијата. Тие се употребуваат за подобрување на приносот, контрола на растот и квалитетот на растенијата, како и за заштита од стресни услови, како што се суша и ниски температури. Во Табела 27 е прикажана нивната примена во земјоделството, овоштарството, градинарството, хортикултурата, како и при складирање на земјоделските производи.

Табела 27. Примена на регулаторите за раст на растенијата

Земјоделство
– Забрзување или забавување на прекумерниот раст на растенијата. – Зголемување на приносот и квалитетот на житни култури, овошје и зеленчук.
Овоштарство
– Стимулирање на цветање и зреење на плодовите (пр. кај јаболка, грозје и цитрусни овошја). – Спречување на предвремено опаѓање на плодовите.
Градинарство и хортикултура
– Контрола на висината и обликот на украсни растенија и цвеќиња. – Поттикнување на развојот на кореновиот систем при расадување.
Складирање на земјоделски производи
– Одложување на зреењето на компири и кромид при складирање.

Регулаторите на растење имаат клучна улога во зголемување на продуктивноста, квалитетот и одржливиот развој на земјоделските култури.

Пестицидите се ефикасни хемикалии за контрола на штетници во земјоделството, шумарството и јавната хигиена. Сепак, нивните ефекти многу често можат да бидат неселективни и да влијаат врз нецелните организми, вклучувајќи ги и корисните видови, како што се пчелите, одредени инсекти и опрашувачи. Исто така, пестицидите можат да го контаминираат водоснабдувањето и да останат подолг временски период во животната средина (пр. во почва, воздух и вода). Неправилната или прекумерна употреба на пестициди може да предизвика сериозни еколошки и здравствени последици. Затоа е неопходно да се применуваат соодветни мерки за контрола, со цел да се намалат ризиците и да се обезбеди квалитет и безбедност на храната и животната средина.

5.1.2. Остатоци од пестициди во храна

Остатоците од пестициди се фармаколошки активни супстанции, нивни метаболити или производи на распаѓање, кои остануваат во или на земјоделските производи по употребата на пестициди за заштита на растенијата од штетници, болести и плевели. Овие остатоци можат

да се задржат во храната, бидејќи не се целосно отстранети или разградени пред бербата или консумирање на производите.

Во храната, остатоците од пестициди најчесто се присутни како резултат на *директна примена на пестицидите* во текот на одгледувањето на земјоделските култури (1), *контаминација на животната средина* поради многу честа и долготрајна употреба, при што пестицидите преку почвата, водата или воздухот навлегуваат во прехранбените производи (2), *употреба на забранети пестициди* или неodobрени пестициди достапни на илегалниот пазар (3) и *третман по берба или жетва*, при што се применуваат пестициди за време на транспорт, складирање на храната или заштита од расипување (4).

Остатоците од пестициди претставуваат потенцијален ризик по здравјето на луѓето, особено ако ги надминуваат дозволените максимални нивоа, утврдени со национални и меѓународни регулативи. Иако се утврдени дозволени максимални нивоа за остатоци од пестициди во храната, неправилната употреба, прекумерната примена или непочитување на регулативите може да доведат до повисоки концентрации во финалните производи. Присуството на остатоци од пестициди во храната е поврзано со сериозни ризици по здравјето на луѓето, кои можат да се манифестираат преку акутни и хронични ефекти.

Акутни ефекти, како што се гадење, повраќање, вртоглавица, главоболка и нарушување на нервниот систем, се јавуваат при краткотрајна изложеност на високи концентрации на пестициди.

Хронични ефекти се резултат на долготрајна изложеност на ниски концентрации на пестициди, кои се манифестираат со сериозни здравствени последици, како што се:

- *канцерогеност*, карактеристично за одредени пестициди кои се поврзуваат со зголемен ризик од развој на малигни заболувања (пр. DDT, атразин и дикамба);
- *ендокрини нарушувања*, предизвикуваат оргонохлорни пестициди кои интерферираат со хормонскиот систем во организмот;
- *невротоксичност*, карактеристична за оргонофосфорните пестициди кои влијаат врз ензимската активност во нервниот систем, што доведува до когнитивни нарушувања;
- *развојни и репродуктивни нарушувања*, поради изложеност на одредени пестициди во текот на бременоста, кои се манифестираат со малформации, нарушен развој на фетусот и намалена плодност.

Потенцијалните здравствени ризици поврзани со присуството од остатоци од пестициди во храната ја наметнуваат обврската пред регулаторните агенции да воспостават соодветни мерки за управување со ризикот и за обезбедување високо ниво на заштита на јавното здравје. Тие мерки вклучуваат утврдување на строги

максимално дозволени нивоа на остатоци од пестициди⁶⁹ во различни категории храна, спроведување редовен мониторинг и инспекциска контрола на храната на пазарот, како и промовирање и поддршка на алтернативни и други побезбедни земјоделски практики, како што се интегрираното управување со штетници (*Integrated Pest Management, IPM*) и органското земјоделство.

Регулаторните и стратегиските мерки кои придонесуваат за намалување на ризиците од остатоци на пестициди во храната вклучуваат повеќе активности и тоа:

- *Регистрација и контрола на пестицидите* – може да се спроведува со одобрување само на оние пестициди кои ги исполнуваат критериумите за безбедност;
- *Ревизија и континуирано ажурирање на регулаторните листи за пестициди* – претставува клучна мерка за заштита на здравјето на луѓето и животната средина преку редовна проценка и забрана на одредени пестициди (пр. DDT и алдрин) во земјоделството;
- *Утврдување на максимално дозволени нивоа на остатоци од пестициди* е одговорност на регулаторните агенции, како што се WHO, FAO, FDA и EFSA. Тие ги дефинираат највисоките дозволени концентрации на остатоци од пестициди во храната и добиточната храна, врз основа на научните проценки од токсиколошки студии, при што посебно се зема предвид заштитата на здравјето на чувствителните популации (пр. деца и бремени жени);
- *Проценка на ризик*, што се врши врз основа на анализата на изложеност на пестицидите преку храната, со цел определување на прифатлив дневен внес кој не смее да се надмине, со што се обезбедува заштита на здравјето на потрошувачите;
- *Континуирани мониторинг-програми* за редовно испитување и следење на остатоци од пестициди во прехранбените производи спроведени од националните агенции во соработка со независни научни и стручни институции;
- *Поддршка и поттикнување на одржливи земјоделски практики*, што вклучува промоција на алтернативни методи за контрола на штетниците, со намалување на употребата на синтетички пестициди и заштита на животната средина и здравјето на луѓето;
- *Усогласување на националните прописи со меѓународните стандарди*, како што е *Codex Alimentarius*, коешто овозможува хармонизација на безбедносните критериуми, поефикасна контрола на трговијата со храна и повисоко ниво на заштита на здравјето на потрошувачите; и
- *Соработка и размена на информации со меѓународните институции*, како дел од глобалниот систем за безбедност на храна, со што се

⁶⁹ Максимално ниво на резидуи (остатоци) претставува максимална концентрација на остатоци од пестициди или други супстанции која е дозволена во храната или добиточната храна. На тој начин се избегнуваат потенцијалните здравствени ризици кај луѓето.

овозможува навремено откривање и повлекување на небезбедни производи, идентификација на прекумерно присутни остатоци од пестициди, како и подобра реакција во случаи на прекршување на безбедносните граници.

Примената на овие мерки го зајакнува системот за безбедност на храната и го намалува влијанието на пестицидите врз здравјето на луѓето и животната средина. Намалување на нивоата на остатоците од пестициди во текот на производството, складирањето, преработката и подготовката на храната може да се постигне со примена на различни методи, како што се миење, лупење, бланширање и готвење (Табела 28).

Табела 28. Методи за намалување на остатоци на пестициди во храната

Миeње и лупење
– Миeњето или плакнењето на овошјето и зеленчукот под проточна вода е најчестата постапка на обработка, која претставува почетен чекор во домашната и комерцијалната подготовка на храната. Со миeњето физички се отстрануваат присутните нечистотии и бактерии, а истовремено се намалува концентрацијата на поларните соединенија и остатоците од пестициди на површината на производите⁷⁰. – Со лупењето се отстрануваат остатоци од пестицидите концентрирани во надворешните слоеви (кората) на плодовите. Ова е особено важно за овошјето (пр. јаболка, круши, портокали) и зеленчукот (пр. краставици).
Бланширање
– Бланширањето со врела вода или пареа го зголемува отстранувањето на пестицидите од површината на зеленчукот и истовремено предизвикува хидролиза на голем дел од присутните термолабилни соединенија.
Готвење (термичка обработка)
– Намалување на остатоци од термолабилни пестициди во храната преку различни методи за подготовка, како што се печење, пржење, варење, динстање и грилување. – При обработка со топлина, на пример во врел раствор, пестицидите може да се деградираат или да се интензивира нивната испарливост, хидролиза и хемиска деградација, со што се намалува нивото на остатоци од пестициди во прехранбените производи.

⁷⁰ Испирањето или закиснувањето на овошјето и зеленчукот со воден раствор на сода бикарбона во последно време стана вообичаена практика во домаќинствата, главно поради верувањата дека оваа постапка може да помогне во отстранување на остатоците од пестициди. Сепак, научните сознанија покажуваат дека водените раствори на сода бикарбона не се ефикасни во отстранување на пестицидите кои се наоѓаат во внатрешноста на плодот. Исто така, оваа постапка не е наведена во официјалните методологии и правилници за испитување на пестициди во овошје и зеленчук, ниту пак се применува во лабораториската практика. Повеќето пестициди покажуваат стабилност во водена, кисела и алкална средина, поради што ваквиот третман нема значајно влијание врз нивната деградација или отстранување. Оттаму, користењето на сода бикарбона за оваа намена е неоправдано и нема научна основа.

Различните технолошки процеси, како што се мелење на жито и подготовка на леб, може значително да ги намалат остатоците од пестициди. Комерцијално произведениот леб, кој претставува основна храна во многу земји, се подложува на ферментација со квасец и печење при високи температури (над 180 °C). Овие процеси можат да доведат до распаѓање или намалување на одредени видови пестициди, особено оние кои се чувствителни на топлина или биолошка разградба преку ензимска активност.

Житарките најчесто се складираат на амбиентална температура во големи силоси во подолг временски период (3–36 месеци), при што може да се применат различни инсектициди за намалување на загубите при складирање. Затоа, храната базирана на житарки има потенцијал да биде значаен извор на остатоци од овие инсектициди во исхраната. Со мелење на житарките значително се намалуваат остатоците од пестициди кои се наоѓаат во надворешните слоеви на зрното.

Секојдневната изложеност на прехранбените производи на штетни хемикалии ја потенцира потребата од одржување безбедност и квалитет на храна. Контаминацијата може да настане како резултат на директна или индиректна изложеност на токсични супстанции, како што се пестициди, тешки метали и индустриски хемикалии и контаминенти. Во овој контекст, органското земјоделство се смета за еден од одржливите пристапи кон намалување на хемиската контаминација на храната. Органските производи генерално имаат пониски нивоа на остатоци од пестициди, бидејќи во нивното производство се избегнува употребата на синтетички пестициди и хемиски ѓубрива.

Интегрирано управување со штетници е стратегија за контрола на штетниците со која се комбинираат различни биолошки, механички, физички и минимално применети хемиски методи за да се намали употребата на пестицидите, а во исто време да се одржи здрава животна средина и економска одржливост. Овој пристап има цел да го намали влијанието на штетниците врз земјоделските култури, луѓето и животната средина преку балансиран и систематски пристап. Поради тоа е неопходна сестрана соработка помеѓу земјоделците, научниците и останатите заинтересирани страни за постигнување на одржливо земјоделство. Пестицидите во храната и понатаму остануваат значаен проблем за јавното здравство, поради што е потребен строг регулаторен надзор, подобрени земјоделски практики и повисока јавна свест за да се обезбеди сигурност во глобалното снабдување со храна.

5.1.3. Труење со пестициди и остатоци од пестициди во храна

Труењето со пестициди и присуството на нивните остатоци во храната претставуваат сериозен глобален здравствен проблем на кој влијаат повеќе фактори. Иако пестицидите се користат за заштита на земјоделските култури од штетници и болести, нивната неправилна или прекумерна употреба може да доведе до контаминација на храната, водата и животната средина. Некои од најпознатите случаи на труење со пестициди во светот јасно ги истакнуваат ризиците од нивната несоодветна употреба и ја потенцираат потребата од строги регулативи, едукација на земјоделците и јавноста и ефикасни мониторинг-системи. Подолу се наведени неколку значајни примери од минатото кои го илустрираат влијанието на пестицидите врз јавното здравје и животната средина.

Индија (1970-ти), труење со DDT. Масовната употреба на DDT во земјоделството во Индија во овој период довела до сериозни здравствени и еколошки последици. Иако DDT првично бил широко користен за контрола на маларија, неговата прекумерна и несоодветна примена резултирала со значителни остатоци во храната, што довело до зачестени случаи на труење кај луѓето и животните. Најчесто забележаните здравствени ефекти кај населението биле оштетување на нервниот систем, потенцијално канцерогено дејство и други хронични нарушувања. DDT има долго еколошко полувреме⁷¹ (2–15 години) кое овозможува акумулација во живите организми и продолжена токсичност во животната средина.

Земји во развој (1970-ти и 1980-ти), масовни труења поради неконтролирана употреба. Во неразвиените земји и земјите во развој, употребата на пестициди без соодветни заштитни мерки довела до масовни труења во овој период. Населението било изложено на овие хемикалии преку директен контакт, како и преку контаминирана храна и вода. Случаи на труења со органофосфорни и карбаматни инсектициди, нематодциди (пр. дибромхлорпропан⁷²) и хербициди (пр. паракват) се

⁷¹ Термин кој се користи за да се опише времето потребно да се разгради или елиминира 50 % од дадената хемикалија во почвата, водата или воздухот преку физички, хемиски и биолошки процеси. Високата стабилност е резултат на неговата липофилност и отпорност на биолошка и хемиска деградација. Иако е забранет во многу земји, DDT сè уште е присутен во животната средина и во синџирот на исхрана.

⁷² Dibromochloropropane (DBCP) е органохлорен пестицид кој се користел како нематодцид за уништување на паразитски црви во земјоделството. Предизвикувал неплодност кај изложените работници на плантажите за банани во Никарагва, Костарика, Панама и Филипини. Поради неговата висока токсичност и канцерогеност, употребата на DBCP е забранета во САД од 1979 година, но во многу земји во развој продолжил да се користи без соодветна контрола, што довело до масовни труења и сериозни здравствени проблеми.

потврдени во Јужна Америка, Африка и Азија. Причините најчесто се несоодветно складирање, ракување без лична заштита и недостаток на соодветна законска регулатива.

САД (Калифорнија, 1970-ти и 1980-ти), труење кај земјоделски работници. Во Калифорнија, една од најголемите земјоделски области во светот, труењето со пестициди, најчесто инсектициди и хербициди, претставува сериозен здравствен и еколошки проблем. Во периодот помеѓу 1970-тите и 1980-тите години, регистрирани се голем број акутни и хронични труења со тешки здравствени проблеми и болести поврзани со употребата на пестициди кај земјоделските работници и локалното население поради контаминирање на почвата, водата и храната. Калифорнија е еден од првите региони во светот што вовеле строги закони за заштита на работниците и контролирање на употребата на пестициди за да се намали ризикот од труење и да се заштити животната средина. Во 1985 година, и покрај континуираните напори за регулирање на употребата на пестициди, присуството на остатоци од алдикарб⁷³, високотоксичен карбаматен инсектицид, во лубеници произведени во Калифорнија предизвика епидемија на труење, што ја нагласи потребата од уште построги мерки за заштита на јавното здравје и животната средина.

Мексико (1990-ти), труење кај земјоделски работници. Во 1990-тите години се забележани поголем број случаи на труење кај земјоделските работници и нивните семејства, како последица на несоодветна употреба на хербициди и други пестициди во земјоделството. Исто така, регистрирани се бројни труења поврзани со непрофесионално ракување и несоодветно складирање на овие хемикалии. Овие наоди ја нагласуваат потребата од поефикасна едукација и построга законска регулатива на употребата на пестициди во земјоделството, како и преземање соодветни мерки за заштита на здравјето на земјоделските работници.

Кина (2000-ти), труење со метамидофос преку храна. Во текот на 2000-тите се појави епидемија на труење меѓу потрошувачите поради високи нивоа на метамидофос, органофосфорен инсектицид со системско и контактено дејство, во зеленчук, компири и ориз. Контаминацијата доведе до сериозни здравствени проблеми и зголемена јавна загриженост во врска со безбедноста на храната и потребата од построги контроли врз употребата на пестициди.

Бразил (2005), труење со метилпаратион. Во периодот од 1994 до 2005 година биле забележани бројни случаи на намерни и

⁷³ Еден од најтоксичните пестициди од групата на карбамати. Мали дози можат да предизвикаат силно труење кај луѓето преку консумирање контаминирана храна или вода.

случајни труења со карбаматни, органофосфорни и други видови пестициди (пр. хербициди, пиретроиди) како резултат на консумирање контаминирана храна и вода. Во тој период, метилпаратионот, органофосфорен инсектицид, се користел често на плантажите со банани, но и за контрола на популацијата на комарци. Покрај неговата изразена акутна токсичност во организмот, овој инсектицид може да предизвика сериозни невролошки симптоми, како што се мускулна слабост, респираторна депресија и конвулзии. Поради сериозните здравствени и еколошки ризици, неговата употреба е строго регулирана или целосно забранета во многу земји ширум светот. Овие инциденти ја нагласуваат потребата од построги регулативи за употреба на пестицидите, како и од сеопфатни мерки за безбедност на храната и заштита на здравјето на луѓето и животната средина.

Индија (2013), труење со монокротофос во училиштен оброк. Во 2013 година, во сојузната држава Бихар, Индија, регистрирано е труење со летален исход кај 23 деца поради консумирање на училиштен оброк контаминиран со висока концентрација на органофосфорниот пестицид монокротофос, кој случајно бил додаден при подготовката на храната. Овој трагичен настан ги истакна сериозните пропусти во системот за контрола на безбедноста на храната во училиштата и ја нагласи потребата од строги протоколи за складирање, обележување и ракување со опасни хемикалии. Вакви инциденти укажуваат на итна потреба од воспоставување јасни протоколи за безбедно ракување и складирање на пестицидот во сите објекти каде што се користат, особено во близина на просториите за подготовка на храна. Исто така, неопходна е редовна обука на вработените во училиштата и другите јавни институции за препознавање на ризиците и превенција од труење со пестициди. Подигнувањето на јавната свест за опасностите од нивната неправилна употреба и важноста за безбедно ракување претставува клучна алатка во заштита на заедницата. Примената на овие мерки е суштинска за спречување на слични трагедии во иднина и за заштита на здравјето и безбедноста на децата и заедницата во целина.

Кина (2016), остатоци од фунгициди. Во 2016 година беа регистрирани случаи на контаминација на прехранбени производи со остатоци од фунгициди од групата имидазоли. Присуството на овие супстанции над максимално дозволените граници предизвика сериозни грижи за јавното здравје, особено поради нивниот токсиколошки профил и можниот кумулативен ефект врз потрошувачите. Како одговор на инцидентите, кинеските власти воведоа построги механизми за контрола и надзор на употребата на фунгициди во земјоделското производство, со цел да се спречи понатамошната изложеност на населението и да се обезбеди високо ниво на безбедност на храната.

Европа – остатоци од пестициди во храната. Во земјите членки на ЕУ постојат развиени контролни механизми и редовни годишни

мониторинг-програми кои континуирано утврдуваат присуство на остатоци од пестициди во храната, особено кај увезените производи. Иако во повеќето случаи измерените концентрации се во рамките на дозволените безбедносни граници, повремено се регистрираат надминувања, најчесто кај одредени пестициди, како што се хлорпирифос и диазинон, особено во свежо овошје и зеленчук. Органофосфорните пестициди, кои традиционално се користеле во земјоделството за контрола на штетници, се поврзани со сериозни здравствени и еколошки ризици. Овие сознанија доведоа до воведување на построги регулаторни мерки и постепена забрана на нивната употреба во земјите членки на ЕУ во изминатиов период, со цел подобра заштита на потрошувачите и животната средина.

Исто така, во 2012 година, во ЕУ било утврдено присуство на карбендазим, системски фунгицид, во увезени овошни сокови, особено во сок од портокал од Бразил.

Европа (2017), скандал со фипронил во јајцата. Голем безбедносен скандал беше поврзан со храна, кога милиони јајца беа повлечени од продажба поради контаминација со инсектицидот фипронил. Истрагата покажа дека фипронил, чија употреба е строго забранета во производството на храна за луѓе, бил нелегално користен за третирање на кокошки против паразити, што довело до присуство на остатоци од оваа супстанца во јајцата. Иако акутните симптоми на труење кај луѓето биле ретки, долготрајната изложеност на фипронил може да предизвика оштетување на црниот дроб, бубрезите и штитната жлезда. Овој случај предизвика широка јавна загриженост и критики кон системите за контрола на храна, што доведе до зајакнување на надзорот, верификацијата на добавувачи и подобрување на следењето и контролните механизми во синџирот на снабдување со храна во земјите членки на ЕУ.

Во сите овие регистрирани случаи, недостатокот на едукација, слабите регулаторни и контролни механизми, како и неконтролираната употреба на пестициди биле клучни фактори за настанување на инцидентите. Според оценките на Светската здравствена организација, секоја година се регистрираат околу 3 милиони случаи на тешко труење со пестициди, од кои приближно 18000 завршуваат со смртен исход, особено во земјите во развој.

Труењето со пестициди претставува сериозен глобален здравствен и еколошки проблем. Овие податоци ја нагласуваат потребата од построги мерки за унапредување на регулаторните и безбедносните стандарди за нивна употреба, како и зголемување на јавната свест за поврзаните ризици. Строгите регулативи, редовниот мониторинг и едукацијата за безбедно користење на пестицидите во земјоделството се од суштинско значење за заштита на здравјето на луѓето и животната средина.

5.2. Остатоци од ветеринарни лекови во храна

Ветеринарните лекови се фармацевтски супстанции наменети за дијагностика, терапија, превенција и контрола на болести кај продуктивни животни кои се одгледуваат за добивање храна (пр. говеда, свињи, живина, риби и пчели). Покрај тоа, некои лекови се користат за поттикнување на растот, зголемување на продуктивноста и подобрување на квалитетот на добиточните производи. Нивната употреба е важна за одржување на здравјето на животните и за подобрување на прехранбеното производство. Меѓутоа, прекумерна или несоодветна употреба може да доведе до присуство на остатоци од овие лекови во храната од животинско потекло (пр. месо, млеко, јајца, риба и мед), што претставува потенцијален ризик по здравјето на луѓето.

Во храната од животинско потекло најчесто се среќаваат остатоци од неколку групи на ветеринарни лекови, како што се антибиотици, антипаразитици, хормони и анаболни стероиди, нестероидни антиинфламаторни лекови, седативи и стимуланси, дезинфекциски средства и други лекови.

А. Антибиотици. Често користени ветеринарни лекови за превенција и третман на бактериски инфекции кај животните кои се одгледуваат за храна и за поттикнување на нивниот раст, што е забрането во многу земји. Најчесто се употребуваат тетрациклини, пеницилини, макролиди, сулфонамиди, хинолони и аминокликозиди. Остатоци од антибиотици може да бидат присутни во месо, млеко, јајца и други производи од животинско потекло, што претставува потенцијален ризик за појава на антимикробна резистенција⁷⁴ (AMP), алергиски реакции кај чувствителни лица и нарушување на цревната микробиота⁷⁵ во организмот на луѓето.

Во оваа група може да се вклучат и нитрофураните како антибактериски лекови кои не се класични антибиотици, но се користат за третман на бактериски инфекции кај животните (пр.

⁷⁴ Долготрајна изложеност на ниски дози на антибиотици во храната може да доведе до развој на бактерии отпорни на антибиотици, што претставува глобален здравствен проблем.

⁷⁵ Термин кој се однесува на збирот од сите микроорганизми присутни во цревата (пр. бактерии, габи и вируси). Овие микроорганизми можат да се најдат и на други делови од телото, како што се кожата, усната празнина, носот и гениталниот тракт. Микробиотата има важна улога во многу физиолошки процеси, како што се варење на храната, синтеза на витамини (пр. витамин К), заштита од патогени микроорганизми, и регулација на имунолошкиот систем. Таа е исклучително динамична, а нејзиниот состав може да се менува под влијание на различни фактори, како што се исхраната, животниот стил, и употребата на лекови, особено антибиотици.

живина, свињи и риби), како и за спречување на инфекции кај медоносните пчели. Употребата на нитрофураните во ветеринарната медицина во ЕУ и многу други земји е забранета, бидејќи нивните остатоци во храната, наменета за исхрана на луѓето, може да предизвикаат мутации во клетките, оштетувања на DNA, канцерогени ефекти и хематолошки нарушувања со изразена анемија.

Присуството на остатоци од антибиотици во храната е сериозен проблем за јавното здравје кој бара мултидисциплинарен пристап во нивната контрола. Соодветните регулативи, мониторингот и промоцијата на одговорна употреба на антибиотици во ветеринарната медицина се клучни аспекти за заштита на здравјето на луѓето. Познати се многу случаи на труења предизвикани со остатоци на антибиотици во храната. Неколку примери на инциденти поврзани со присуство на остатоци од антибиотици во храна се претставени во Табела 29.

Табела 29. Примери за инциденти поврзани со присуство на остатоци од антибиотици во храна

Кина (2006), присуство на хлорамфеникол во морска храна
– Во риби и морски плодови откриени се остатоци од хлорамфеникол, антибиотик чие користење во производство на храна е строго забрането, бидејќи може да предизвика сериозни несакани ефекти, вклучително и појава на апластична анемија ⁷⁶ кај луѓето.
САД (2010), остатоци од сулфонамиди во пилешко месо
– Во пилешко месо е детектирано присуство на сулфонамидни антибиотици. Овие соединенија можат да предизвикаат алергиски реакции и потенцијално оштетување на црниот дроб кај чувствителни лица.
Европа (2011), скандал со контаминирано млеко
– Во неколку земји членки на ЕУ е утврдено присуство на β -лактамски антибиотици во млекото. Контаминираниите производи биле повлечени од пазарот, што предизвикало значителна загриженост кај потрошувачите и засилен надзор од страна на регулаторните институции.
Русија (2014), остатоци од тетрациклини во месо
– Откриено е големо количество увезено месо со остатоци од тетрациклински антибиотици над дозволените нивоа, што претставува ризик по јавното здравје.

⁷⁶ Ретко, но сериозно хематолошко заболување кое се карактеризира со намалена продукција на сите видови крвни клетки во коскената срцевина, како што се еритроцити (црвени крвни клетки), леукоцити (бели крвни клетки) и тромбоцити. Оваа состојба доведува до анемија, зголемена подложност на инфекции и повисок ризик од крвавења во организмот.

Табела 29. Примери за инциденти поврзани со присуство на остатоци од антибиотици во храна (продолжение)

Индија (2017), остатоци од антибиотици во млеко и млечни производи
– Во комерцијални млечни производи утврдено е присуство на антибиотиците ампицилин и окситетрациклин. Тие се сериозен ризик за здравјето на потрошувачите, особено за деца, бремени жени и лица со ослабен имунолошки систем. Нивното присуство може да предизвика алергиски реакции, појава на резистентни бактерии и нарушувања на цревната микробиота. Антибиотиците може да влијаат и врз процесите на ферментација, со што се намалува квалитетот и безбедноста на млечните производи.

Поради заштита на здравјето на потрошувачите, неопходна е постојана и систематска контрола на остатоците од лекови во храната, како и усогласување на производните процеси со строгите национални и меѓународни стандарди за безбедност на храната.

Б. Антипаразитици. Лекови кои се користат во ветеринарната медицина за третман и превенција на паразитски инфекции кај животните кои се одгледуваат за храна. Тие се есенцијални лекови за контрола на внатрешни и надворешни паразити кај добитокот (пр. глисти, крлежи и вошки), но нивната неправилна употреба може да доведе до присуство на остатоци во производите од животинско потекло (пр. месо, млеко, јајца и риби). Најчесто употребувани лекови се ивермектин, бензимидазоли, левамизол и фипронил.

Присуството на остатоци од антипаразитски лекови во храна претставува значаен ризик по здравјето на луѓето и бара строг надзор и одговорна употреба на овие лекови. Долготрајното внесување на овие остатоци може да предизвика оштетувања на црниот дроб, бубрезите и нервниот систем, да поттикне алергиски реакции, како и да ја наруши рамнотежата на корисната микробиота во гастроинтестиналниот тракт.

На глобално ниво се регистрирани неколку случаи на труење како последица од присуство на остатоци од антипаразитски лекови во храната за луѓе. Овие случаи најчесто се поврзани со неправилна употреба или надминување на дозволените дози на ветеринарни лекови, како и со недостаток на соодветни безбедносни мерки и контрола во прехранбената индустрија. Забележани се конкретни случаи на присуство на остатоци од антипаразитски лекови во храна, како што е документирано во следниве примери:

- САД: лабораториските испитувања на говедско месо увезено од некои азиски земји често покажуваат присуство на остатоци од

ивермектин над дозволените граници. Сепак, според достапните информации, не се регистрирани случаи на труење кај луѓето поради консумирање такво месо. Ова укажува дека и покрај повременото надминување на дозволените нивоа, постоечките регулативи и контролни механизми обезбедуваат адекватна заштита на јавното здравје.

- Кина: во 2010 година во свинското месо се утврдени остатоци од бензил бензоат⁷⁷ и други надразнувачки хемикалии кои се користат за третман на паразитски инфекции.
- Во некои азиски земји (пр. Кина, Јапонија, Јужна Кореја и Индија): и покрај постоењето на строги регулаторни и контролни механизми за примена на ветеринарни лекови, откриени се остатоци од фенотиазин во месо и млеко од животни третирани со овој лек.

Поради тоа, неопходно е зголемување на свеста и зајакнување на контролата при употреба на ветеринарните лекови во производството на храна. Иста така, се наметнува и глобалната потреба за унапредување на капацитетите за анализа на остатоци во храната, со цел да се обезбеди сигурност, квалитет и ефективна контрола на прехранбените производи, како и заштита на здравјето на потрошувачите.

В. Хормони и анаболни стероиди. Во ветеринарната медицина се употребуваат за стимулирање на растот, зголемување на продуктивноста на месото и млекото, како и за подобро искористување на храната кај животните. Овие супстанции влијаат врз метаболизмот на протеините, мастите и јаглехидратите, што доведува до подобра конверзија на храната во мускулна маса. Најчесто употребувани природни хормони се естрогени (пр. 17 β -естрадиол), андрогени (пр. тестостерон), прогестогени (пр. прогестерон), како и синтетички анаболни стероиди, меѓу кои се тренболон (аналог на тестостерон), зеранол (нестероиден естроген, аналог на природните естрогени), и медроксипрогестерон ацетат (синтетички прогестоген, дериват на прогестерон). Неправилната или прекумерна употреба на овие супстанции во сточарството може да резултира со присуство на нивни остатоци во месото, млекото и другите производи од животинско потекло. Тоа може да има потенцијални штетни ефекти врз здравјето на луѓето, како што се нарушување на хормонскиот

⁷⁷ Се користи како акарицид (против крлежи и грини) и инсектицид (против болви, вошки, муви и други инсекти). Особено е ефикасен против паразитските грини (*Sarcoptes scabiei*), кои предизвикуваат шуга (*scabies*) кај луѓето и животните, како и против други ектопаразити. Најчесто се применува како раствор или емулзија за надворешна употреба.

систем и репродуктивното здравје, рано пубертетско созревање кај децата и зголемен ризик од појава на одредени болести. Долготрајната изложеност на остатоци од хормони е поврзана со зголемен ризик од развој на рак на дојка, простата и тестиси.

Труењето со остатоци од хормони и анаболни стероиди претставува сериозен јавноздравствен проблем кој може да предизвика хормонални нарушувања, канцерогени ефекти и други долготрајни последици. Во многу земји, употребата на овие супстанции во сточарството е строго регулирана. Сепак постојат случаи на злоупотреба и контаминација на храната на глобално ниво. Неколку примери за штетните последици од употребата на овие супстанции кај животни наменети за производство на храна се прикажани подолу.

САД и Европа (1950–1970), употреба на диетилстилбестрол. Диетилстилбестрол (Diethylstilbestrol, DES) е синтетички естроген кој во периодот од 1950-тите до 1970-тите години се користел за забрзување на растот на добитокот и зголемување на производството на месо. Подоцна било откриено дека остатоци од DES во месото можат да предизвикаат сериозни здравствени проблеми кај луѓето, како што се хормонални нарушувања, репродуктивни проблеми и зголемен ризик од развој на одредени видови рак. Како резултат на зголемената јавна загриженост и научните докази за неговата штетност, употребата на DES е забранета во многу земји од 1970-тите години.

Европа (1990-тите години), незаконска употреба на анаболни стероиди. Во текот на 1990-тите години, во земјите членки на ЕУ била откриена злоупотреба на анаболни стероиди, како што се болденон (Boldenone), нандролон (Nandrolone) и тренболон (Trenbolone), кои се користеле за забрзано зголемување на мускулната маса кај говеда и свињи. Остатоките од овие супстанции, чија употреба во ветеринарната медицина е строго ограничена, доведоа до воспоставување на построги регулаторни мерки во производството на храна. Во 1996 година, ЕУ донесе одлука за целосна забрана на употребата на анаболни стероиди за стимулирање на раст кај животните. Целта на оваа мерка беше спречување на понатамошното нарушување на безбедноста на храната и заштита на јавното здравје преку засилени контроли и надзор во производството на животински производи.

Бразил и Аргентина (2017), присуство на забранети хормони во месо. Во 2017 година, анализите на Европската агенција за безбедност на храна открија дека одредени пратки говедско месо увезено од Бразил и Аргентина содржеле забранети хормони и анаболни стероиди. Овие сознанија резултираа со заострување на контролите врз увезеното месо во Европската Унија, со цел да се подобри безбедноста на храната и да се спречи несоодветната употреба на забранети супстанции.

Кина и Мексико (2000–2020), остатоци од кленбутерол во месо. Кленбутеролот е β -адренергичен агонист кој нелегално се користел во сточарството за намалување на масното ткиво и зголемување на мускулната маса кај животните. Во 2011 година, во Кина биле регистрирани многу случаи на труење поради консумирање свинско месо контаминирано со кленбутерол. Слични случаи се забележани и во Мексико во истиот период, што укажува на глобален проблем со нелегалната употреба на оваа супстанца во сточарските фарми и прехранбената индустрија.

Овие примери јасно укажуваат на потребата од постојан надзор и строга регулатива за употребата на хормони и анаболни стероиди во сточарството. Контаминацијата на храната со овие супстанции може да предизвика долготрајни и сериозни последици по здравјето на луѓето. Поради тоа, неопходно е доследно спроведување на меѓународните стандарди за безбедност на храната, како и редовен мониторинг на остатоци од фармаколошки активни супстанции во прехранбените производи. Само преку координиран пристап и ефективен систем за контрола може да се обезбеди заштита на јавното здравје и доверба во синцирот на исхрана.

Г. Нестероидни антиинфламаторни лекови. Остатоци од нестероидни антиинфламаторни лекови (Nonsteroid antiinflammatory drugs, NSAID) во храната претставуваат сериозен ризик за нарушување на здравјето на луѓето и животните. Во ветеринарната медицина најчесто користени NSAID се флуниксин (Flunixin), кетопрофен (Ketoprofen), мелоксикам (Meloxicam), ибупрофен (Ibuprofen), пироксикам (Piroxicam) и набуметон (Nabumetone). Овие лекови се применуваат за третман на воспаленија, болки и други медицински состојби кај животните (пр. говеда, коњи и домашни миленичиња).

Изборот на соодветен NSAID зависи од видот на животното, клиничката состојба, како и од потенцијалните ризици и несакани ефекти. Доколку не се почитуваат препорачаните временски интервали за елиминација на лекот од организмот, остатоци од овие супстанции може да се задржат во месото, млекото и другите прехранбени производи. Кај луѓето, изложеност на NSAID преку храна може да предизвика сериозни гастроинтестинални нарушувања, оштетување на бубрезите и други несакани ефекти. Забележани се бројни случаи на труење со остатоци од NSAID во храната.

Одредени значајни примери се прикажани во Табела 30, кои ја илустрираат потенцијалната опасност по здравјето на луѓето поврзана со нивната неправилна употреба во ветеринарната медицина и недоволна контрола во синцирот на исхрана.

Табела 30. Примери за инциденти поврзани со присуство на остатоци од нестероидни антиинфламаторни лекови во храна

Европа (2005–2013), присуство на фенилбутазон во коњско месо
– Во коњско месо увезено во ЕУ утврдено е присуство на фенилбутазон, чија употреба кај животни наменети за производство на храна е строго забранета. – Фенилбутазонот, може да предизвика оштетување на бубрезите и сериозни хематолошки нарушувања кај луѓето. – ЕУ ги заостри контролите врз производите од животинско потекло и вовеле постојан мониторинг за присуство на остатоци од ветеринарни лекови во месото и млекото. Строгите регулаторни мерки се насочени на забрана на употреба на ветеринарни лекови кај животни наменети за храна, особено оние кои се потенцијален ризик за човеко здравје.
САД (2014), остатоци од флуниксин во млеко
– Агенцијата за храна и лекови на САД открила повисоки нивоа на флуниксин во млекото од неколку млекарски фарми. – Флуниксинот е одобрен за употреба во ветеринарната медицина, но, сепак, неговата примена е строго регулирана со прецизни периоди на елиминација кои мора да се почитуваат. – Присуството на остатоци во млекото придонело за засилена контрола и построги барања за следење на остатоци од лекови во производите од млечната индустрија.
Аргентина (2019), остатоци од кетопрофен во говедско месо
– Лабораториски испитувања откриле присуство на остатоци од кетопрофен во некои примероци на говедско месо наменето за извоз. – Кетопрофенот е одобрен за употреба во ветеринарната медицина како нестероиден антиинфламаторен лек, но неговата примена е строго регулирана со точно утврдени периоди на елиминација кои мора да се почитуваат. – Присуството на остатоци од кетопрофен во месото придонело за засилена контрола и построги барања за следење на остатоци од ветеринарни лекови во производите од животинско потекло. – Прекумерните концентрации претставуваат потенцијален ризик за здравјето на потрошувачите и укажуваат на потреба од постојан надзор и стриктно почитување на безбедносните интервали за елиминација на лекот од организмот на третираните животни.
Индија (2021), остатоци од мелоксикам во месо
– Агенцијата за безбедност на храната во Индија регистрирала присуство на остатоци од мелоксикам во месото од говеда и овци. – Мелоксикам се смета за побезбедна алтернатива на диклофенак (NSAID), кој е забранет поради високата токсичност за птиците, мршојадци. – Мелоксикамот може да претставува ризик за здравјето на луѓето доколку не се почитуваат препорачаните интервали за елиминација на лекот од организмот на третираните животни.

Присуството на остатоци од NSAID во прехранбените производи претставува сериозен ризик за здравјето на луѓето. И покрај постоењето на строги регулативи, неправилната употреба на овие лекови и непочитувањето на безбедносните периоди за нивна елиминација од организмот на животните можат да доведат до

контаминација на месото, млекото и другите производи од животинско потекло. За намалување на овие ризици, неопходно е воспоставување и доследно спроведување на програми за редовен мониторинг на остатоци од фармаколошки активни супстанции, како и строга контрола на нивната употреба во сточарството. Овие мерки се од суштинско значење за заштита на јавното здравје и обезбедување на безбедна храна на глобално ниво. Исто така, потребата од засилен надзор и континуирано следење на употребата на NSAID во сточарството е од голема важност, не само од аспект на безбедноста на храната, туку и за заштита на животната средина и одржувањето на еколошката рамнотежа.

Д. Седативи и стимуланси. Во ветеринарната медицина се користат за различни цели, како што се: намалување на стресот и вознемиреноста кај животните, олеснување на транспортот, подобрување на продуктивноста и третман на одредени здравствени состојби. Најчесто употребувани супстанции од оваа група се ксилазин (Xylazine), ромифидин (Romifidine), ацепромазин (Acepromazine), диазепам (Diazepam), буторфанол (Butorphanol) и кленбутерол⁷⁸ (Clenbuterol). Остатоците од овие супстанции во храната можат да предизвикаат гастроинтестинални нарушувања, спаност (седација), анксиозност, депресија на респираторниот систем, невролошки и кардиоваскуларни проблеми и други несакани ефекти врз здравјето на луѓето.

Во текот на изминатите децении се регистрирани повеќе случаи на труење и несакани реакции кај луѓе, поврзани со присуство на седативи и стимуланси во прехранбените производи од животинско потекло. Како посебно загрижувачки се издвојуваат случаи на детекција на ксилазин, азаперон и β -адренергични агонисти (пр. кленбутерол и салбутамол) во месото. Овие супстанции во некои случаи се злоупотребувале без соодветна контрола, што резултирало со присуство на резидуи во храната и потенцијални ризици по здравјето на потрошувачите. Преглед на најзначајните случаи е прикажан во Табела 31.

⁷⁸ Во минатото, кленбутеролот се користел во ветеринарната медицина како бронходилататор и муколитик за третман на респираторни заболувања кај животните. Поради неговиот анаболен ефект, често бил злоупотребуван во сточарството за зголемување на мускулната маса и намалување на масното ткиво кај говедата и свињите. Присуството на остатоци од овој лек во месото е проследено со несакани здравствени ефекти кај луѓето, што резултирало со негова забрана за употреба кај животните наменети за исхрана. Иако не е стероид, кленбутеролот има анаболни ефекти, што значи дека може да се злоупотребува во спортот за зголемување на мускулната маса и подобрување на физичките перформанси на спортистите. Поради тоа Светската антидопинг агенција (World Anti-Doping Agency, WADA) во 2004 година ја забрани употребата на кленбутерол во професионалниот спорт.

Табела 31. Примери за инциденти поврзани со присуство на остатоци од стимуланси во храна

САД и Порторико (2022–2023), присуство на ксилазин во месо
– Ксилазин, седатив кој се користи во ветеринарната медицина за предизвикување седација и аналгезија кај животните. Не е одобрен за хумана употреба. – Регистрирани се многу случаи на труење кај луѓето предизвикано од консумирање на месо контаминирано со остатоци од ксилазин. – Кај изложените лица на ксилазин се забележани симптоми, како што се прекумерен замор, низок крвен притисок, брадикардија (забавена срцева работа) и респираторна депресија.
Европска Унија (2018), азаперон во свинско месо
– Азаперон (Azaperone), седатив кој се користи за смирување на свињите, особено за време на транспорт и пред колење. Неговата употреба е дозволена во рамки на одредени максимално дозволени нивоа. – Во примероци од свинско месо во ЕУ утврдено е присуство на високи концентрации на азаперон. – Присуство на остатоци од азаперон можат да предизвикаат несакани ефекти врз нервниот и ендокриниот систем кај луѓето, особено кај чувствителни популации, како што се деца и бремени жени.
Бразил (2017), присуство на β-адренергични агонисти во месо
– Во месо наменето за извоз од Бразил било утврдено присуство на недозволен стимуланс, меѓу кои и β-адренергични агонисти⁷⁹. – β-адренергични агонисти се користат за стимулирање на растот и зголемување на мускулната маса кај добиток. Во многу земји се забранети за употреба поради потенцијалните ризици по здравјето на луѓето. – Овој инцидент предизвикал привремена забрана за извоз на бразилско месо на европскиот пазар и иницирал засилени мерки за контрола и мониторинг на квалитетот на месните производи.

Во глобални рамки се документирани бројни случаи на труење кај луѓето предизвикани од консумирање храна контаминирана со остатоци од кленбутерол, β -адренергичен агонист, кој нерегулирано се користи за зголемување на мускулната маса и намалување на масното ткиво кај животните. И покрај тоа што употребата на кленбутерол во сточарството е забранета во голем број земји,

⁷⁹ Група на фармаколошки активни супстанции кои делуваат како агонисти на β -адренергичните рецептори (β_1 , β_2 и β_3), при што иницираат различни физиолошки ефекти. Овие супстанции наоѓаат широка примена во хуманата и ветеринарната медицина. Кај луѓето, β -агонистите најчесто се користат за релаксација на бронхијалната мускулатура при состојби како што се бронхијална астма и хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ), како и за стимулирање на срцевата активност при одредени срцеви нарушувања. Во ветеринарната медицина, покрај нивната терапевтска примена, некои β -агонисти се употребуваат (често и нерегулирано) како средства за стимулација на растот, преку зголемување на липолизата и синтезата на мускулна маса кај добитокот. Таквата практика носи значителен ризик од присуство на остатоци во храната и потенцијални здравствени последици за потрошувачите.

неговата нелегална примена и понатамошното присуство во прехранбените производи претставува сериозен ризик по јавното здравје. Во минатото се регистрирани повеќе случаи на акутно труење кај луѓето по консумирање на контаминирано месо. Некои од најзначајните документираны инциденти поврзани со присуство на остатоци од кленбутерол во храната се прикажани подолу.

Шпанија (1990), спортски инцидент со кленбутерол. Над 135 лица, меѓу кои и професионални спортисти, добиле позитивни тестови за кленбутерол по консумирање на контаминирано говедско месо. Овој случај резултираше со воведување построги контроли врз храната за добиток и употребата на забранети супстанции во сточарството.

Кина (2003), инцидент со труење од кленбутерол. Регистрирани се 32 случаи на труење кај луѓе по консумирање на свинско месо контаминирано со кленбутерол. Најчести симптоми на труењето се: главоболка, забрзана работа на срцето, тремор и општа слабост на организмот. Овој инцидент ја истакна потребата од строга контрола врз употребата на забранети стимуланси во сточарството.

Кина (2006), масовно труење во Шангај. Над 330 лица се затруле поради консумирање на свинско месо кое содржело кленбутерол. Кај затруените лица се: забележани карактеристични симптоми, како што се тахикардија, главоболка, мускулен тремор и општа слабост на организмот.

Тајван (2007 и 2011), инциденти со контаминирано месо. На тајванскиот пазар биле откриени повеќе производи од свинско месо контаминирани со кленбутерол. Регистрирани се случаи на труење кај потрошувачите, што довело до засилени инспекциски контроли во месната индустрија.

Кина, Шангај (2011), "Shuanghui" скандал со кленбутерол. Било откриено дека најголемиот кинески производител на месо, *Shuanghui Group*, користел свињи третирани со кленбутерол. Овој скандал предизвика голема загриженост за безбедност на храната во Кина, и резултираше со воведување построги контроли и засилени инспекции во месната индустрија.

Мексико (2011), инцидент со кленбутерол кај фудбалери. Повеќе од 100 луѓе биле хоспитализирани поради труење со свинско месо кое содржело високи концентрации на кленбутерол. Меѓу нив се вбројуваат и неколку фудбалери од репрезентацијата на Мексико и Германија, кои добиле позитивни резултати на допинг-тестови поради консумирање на контаминирано говедско месо. Овој случај предизвика глобална дебата за безбедност на месото во спортската исхрана и потребата од строги контроли.

Овие инциденти укажуваат на неопходноста од строга контрола и континуиран мониторинг на употребата на ветеринарни лекови во сточарството, со цел спречување на потенцијалните здравствени ризици за луѓето. Многу земји имаат воспоставено регулативи и

програми за мониторинг со цел да се осигура безбедноста на храната и да се заштити јавното здравје.

Ѓ. Дезинфекциски средства и други хемикалии. Остатоци од дезинфекциски средства, антисептици, токсични бои и антивирусни лекови во прехранбените производи, како што се месо, млеко, јајца и риба, најчесто се резултат на нивната употреба во ветеринарната медицина, земјоделството или во процеси на преработка и конзервација на храна. Нивното присуство во храната претставува значителен ризик по јавното здравје, бидејќи овие супстанции можат да предизвикаат сериозни здравствени последици кај луѓето, вклучително и алергиски реакции кај чувствителни лица, хормонски нарушувања, хепатотоксичност, нефротоксичност, потенцијално канцерогено дејство, како и развој на вирусна резистенција кај луѓето. Во литературата и практиката се документирани бројни случаи на труења предизвикани од остатоци на овие супстанции во храната, што ја нагласува потребата од строги регулативи, контроли на остатоци и забрана на употреба на опасни хемикалии во синцирот на производство на храна.

Инциденти поврзани со остатоци од дезинфекциски средства и антисептици. Дезинфекциските средства и антисептиците се користат за одржување на хигиената во кланици, фарми за одгледување добиток и живина, како и во прехранбената индустрија при преработка на храна. Нивната употреба е клучна за спречување на ширење на патогени микроорганизми и за обезбедување на безбедна храна. Сепак, доколку не се почитуваат пропишаните процедури за правилно чистење и темелно испирање, може да дојде до задржување на остатоци од овие хемикалии на површината на опремата, пакувањата или на самите прехранбени производи. Во такви случаи, присуството на остатоци во храната е неизбежно, што претставува потенцијален ризик за здравјето на потрошувачите, особено при долготрајна изложеност или кај чувствителни индивидуи.

Испитувањата спроведени во 1990-тите години во ЕУ покажале присуство на хлорни соединенија⁸⁰ во пилешко месо. Во САД, пилешкото месо често се третира со водни раствори на хлорни соединенија за да се намали ризикот од патогени бактерии, како што се *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp. ЕУ има построги регулативи

⁸⁰ Во тој период, употребата на хлорни соединенија, како што се натриум хипохлорит (NaOCl), хлор диоксид (ClO₂) и пероцетна киселина (CH₃CO₃H) била широко прифатена како стандардна антисептичка практика при обработка на пилешко месо во одредени земји, особено каде што националната регулатива дозволува примена на дезинфициенси за намалување на микробната контаминација во производниот процес.

кои ја забрануваат употребата на хлорните раствори за деконтаминација на пилешко месо. Забраната се темели на принципот на претпазливост, бидејќи постои загриженост дека третманот со хлор може да ги прикрие лошите хигиенски услови во производството и да доведе до формирање на канцерогени нуспроизводи. Покрај тоа, не постојат доволно сигурни податоци за долготрајните ефекти од изложеноста на хлорни соединенија преку храна, особено во однос на нивната токсичност и безбедност за здравјето на потрошувачите.

Исто така, во периодот 2015–2018 година, утврдено е присуство на формалдехид во риби и морски плодови од Виетнам и Малезија. Ова соединение, кое се користи како дезинфициенс и конзерванс, е откриено и во други производи од Азија, каде било нелегално користено за да се спречи расипување на рибите и морските плодови при транспортот. Според Меѓународната агенција за истражување на рак (*International Agency for Research on Cancer, IARC*), формалдехидот е класифициран во група 1, како канцерогена хемикалија за луѓето.

Инциденти поврзани со остатоци од токсични бои во храна. Некои индустриски бои, како што е малахитно зелено⁸¹, се користат нелегално во рибарството и сточарството, и покрај тоа што се докажани токсични и потенцијално канцерогени хемикалии. Во периодот од 2005 до 2020 година, лабораториски анализи спроведени во Кина, Индија и Виетнам открија присуство на малахитно зелено во морски риби и школки наменети за извоз. Како резултат на тоа, ЕУ и САД воведоа забрана за увоз на контаминирани производи од овие земји. Оваа хемикалија е забранета во повеќето земји поради нејзиниот мутаген, хепатотоксичен и нефротоксичен потенцијал, како и можноста да предизвика долгорочни здравствени последици кај луѓето.

Инциденти поврзани со остатоци од антивирусни лекови во храна. Антивирусните лекови се користат во ветеринарната медицина за спречување и контрола на вирусни инфекции кај добитокот. Меѓутоа, нивните остатоци во храната од животинско потекло, особено во месото, можат да предизвикаат несакани ефекти врз здравјето на луѓето. Во периодот 2010–2018 година, во Јапонија се утврдени остатоци од оселтамивир (со

⁸¹ Синтетичка хемикалија која припаѓа на групата на триарилметански бои со карактеристична интензивно зелена боја. Во минатото се користела во ветеринарната медицина како антисептик и фунгицид за третман на паразитски и габични инфекции, особено кај риби и други водни животни. Исто така се користела илегално за освежување на бојата на риби или слатководни школки. Се карактеризира со докажана токсичност и потенцијална канцерогеност, поради што нејзината употреба има строга забрана во многу земји, особено за третман на животни кои се наменети за прехрана на луѓето.

комерцијален назив Тамифлу) во месо од живина. Оселтамивир е антивирусен лек одобрен за третман и профилакса на грип кај луѓето, но не е наменет за употреба кај животни за исхрана. Се претпоставува дека остатоците во месото од живина потекнувале од контаминираната сточна храна. Иако не се регистрирани случаи на акутни труења, долготрајната изложеност на антивирусни супстанции преку храната може да доведе до развој на резистентни соеви на вируси, што може да има сериозни последици за јавното здравје.

Остатоците од дезинфекциски средства, антисептици, токсични бои и антивирусни супстанции во прехранбените производи претставуваат сериозен глобален ризик за здравјето на потрошувачите. Неконтролираната или нелегална употреба на овие супстанции може да предизвика токсични, канцерогени и мутагени ефекти, како и развој на антибиотска и антивирусна резистенција. Затоа е неопходно преземање на сеопфатни мерки за спречување на контаминација на храната, како што се строги контроли и лабораториски испитувања на прехранбените производи, забрана за употреба на токсични хемикалии во рибарството и сточарството, зајакнување на глобалните регулативи и санкции за неправилна употреба на хемикалиите, како и зголемување на свеста кај производителите и потрошувачите за ризиците од нивната употреба. Спроведувањето на овие мерки е клучно за обезбедување квалитет и безбедност на храната и заштита на јавното здравје на глобално ниво. Употребата на ветеринарни лекови и други хемикалии во сточарството на глобално ниво може да доведе до сериозни последици врз здравјето на луѓето. Потребно е континуирано подобрување на контролните механизми во прехранбениот синџир со цел спречување на инциденти и заштита на јавното здравје.

Присуството на остатоци од ветеринарни лекови во прехранбените производи најчесто се должи на повеќе фактори, меѓу кои најзначајни се:

- непочитување на периодот на елиминација (каренца) на лекот од организмот пред колење или молзење;
- неправилно дозирање или предозирање на лековите во добиточната храна, што може да доведе до акумулација на остатоци во ткивата;
- контаминација на добиточната храна со лекови за време на производство, складирање или транспорт;
- нелегална употреба на забранети супстанции, како што се стимулатори на раст, одредени анаболни стероиди, кленбутерол или малахитно зелено, кои се користат за забрзан раст или подобрување на продуктивноста;
- неодобрена употреба на антибиотици и други лекови кои се забранети за примена кај добитокот;

- лоши хигиенски и производствени практики и несоодветна контрола во кланиците, млекарниците или при процесирање на производите од животинско потекло, што може да доведе до контаминација; и
- користење на лекови со долго полувреме на елиминација од организмот, како што се некои антибиотици кои се разградуваат бавно и можат да се акумулираат во ткивата подолго време.

За да се спречи присуството на остатоци од ветеринарни лекови во прехранбените производи, се применуваат строги регулаторни стандарди и безбедносни практики во сточарството, прикажани во Табела 32.

Табела 32. Мерки за спречување на остатоци од ветеринарни лекови во храна

Регулаторни стандарди и постојан мониторинг
– Строга контрола на употребата на ветеринарни лекови, која вклучува регистрација и одобрение од релевантни меѓународни агенции (пр. EFSA, FDA, WHO, FAO). – Утврдување на максимално дозволените нивоа на остатоци во различни прехранбени производи (пр. месо, млеко, јајца и риба), поставени од меѓународните регулаторни агенции. – Редовни испитувања на храната за следење на максимално дозволените нивоа на остатоци. – Забрана за употреба на одредени лекови со висок ризик за здравјето на луѓето.
Безбедносни практики во сточарството
– Едукација на фармерите и ветеринарите за правилна употреба на ветеринарните лекови. – Придржување кон периодите на каренца за овозможување целосно елиминирање на лековите пред колење или молзење на животните. – Поддршка на органското производство, без употреба на синтетички антибиотици и хормони. – Развивање и користење на алтернативни методи за контрола на инфекции и раст на животните (пр. вакцини и пробиотици). – Применување на органски и природни методи за одржување на здравјето на животните, без употреба на синтетички хемикалии.

Остатоките од ветеринарни лекови во храната претставуваат значаен ризик по јавното здравје, особено во случаи кога не се почитуваат регулаторните стандарди и безбедносните процедури. За намалување на овие ризици, неопходни се строга регулаторна контрола, континуиран мониторинг, како и примена на одржливи и биосигурносни практики во сточарството. Зголемената свест и едукација, заедно со ефективна соработка помеѓу фармерите,

ветеринарите и надлежните здравствени институции, се клучни за обезбедување на безбедна и квалитетна храна за населението, како и за долготрајна заштита на јавното здравје.

5.3.Тешки метали

Тешките метали се елементи со висока релативна атомска маса и густина, кои се токсични или штетни за здравјето на луѓето и животната средина. Некои од нив, како што се железо, цинк, бакар и манган, се есенцијални за нормалното функционирање на организмот, додека други, како што се олово, жива, кадмиум, арсен и хром (особено шествалентниот хром, Cr(VI)), немаат значајна биолошка функција и можат да предизвикаат сериозни здравствени проблеми при многу ниски нивоа на изложеност.

Изложеност на тешки метали може да се случи на различни начини преку храна, воздух, почва, вода, во работна средина или во домаќинствата (Слика 17).

Храна	– Контаминирана вода, почва и воздух може да доведат до акумулација на тешки метали во земјоделски производи, морска храна и вода за пиење.
Воздух	– Честички од тешки метали во воздухот, кои потекнуваат од индустриски процеси, издувни гасови од возилата или рударски активности, може да предизвикаат изложеност со вдишување.
Почва и површински води	– Индустриските отпадни води, пестицидите, ѓубривата и неправилното отстранување на отпадот можат да ја контаминираат почвата и водата.
Работна средина	– Лица кои работат во рударство, градежништво и производствена индустрија, често се изложени на високи нивоа на тешки метали.
Домаќинства	– Употреба на оловни бои и цевки во водоводните системи, козметички производи и традиционални лекови можат да бидат извори на изложеност.

Слика 17. Начини на изложеност на тешки метали

Тешките метали можат да предизвикаат токсични ефекти преку различни механизми, како што се нарушување на функцијата на ензимите, индукција на оксидативен стрес, замена на есенцијалните елементи и нарушување на имунолошкиот систем. На тој начин настануваат промени во нормалните физиолошки процеси во организмот, што може да доведе до сериозни здравствени последици.

Нарушување на функциите на ензимите. Тешките метали можат да се врзат за ензимите, инхибирајќи ја нивната нормална физиолошка функција. На пример, кадмиумот може да се врзе за металотионините, со што ја намалува нивната способност за врзување и детоксикација на други метали во организмот.

Оксидативен стрес. Тешките метали можат да предизвикаат формирање на реактивни кислородни видови, што доведува до појава на оксидативен стрес и оштетување на DNA, протеините и липидите во клетките со можни долготрајни здравствени последици.

Замена на есенцијални елементи. Некои тешки метали можат да ги заменат или истиснат есенцијалните елементи (пр. цинк, железо и калциум), со што се нарушуваат нормалните биохемиски и физиолошки процеси во организмот.

Нарушување на имунолошкиот систем. Изложеност на одредени тешки метали (пр. олово и кадмиум) може да доведе до супресија на имунолошкиот одговор, зголемувајќи ја подложноста на организмот на инфекции и развој на хронични заболувања.

Ризиците поврзани со присуството на тешки метали во храната се проценуваат преку токсиколошки студии кои ги утврдуваат прифатливите нивоа на изложеност, често изразени како толерантен дневен внес⁸² (Tolerable daily intake, TDI). Регулаторните агенции, како што се WHO, FDA и EFSA, поставуваат ограничувања за содржината на тешки метали во храната со цел заштита на јавното здравје.

Стратегиите за управување со ризиците вклучуваат превенција преку намалување на емисиите и мониторинг на тешките метали во прехранбените производи, едукација на јавноста, имплементација на строги регулаторни мерки и развој на технологии за третман на отпадни води и други извори на контаминација. На пример: ограничување на концентрациите на тешки метали во прехранбените производи, особено во производи со висок ризик, како што се морската храна, зеленчукот и житарките (1), контрола на безбедноста

⁸² Проценка на количеството на хемикалија која може да се консумира во текот на животот без да претставува значителен ризик за здравјето. Се користи за дефинирање на дневниот внес на адитивот за храна, кој во текот на целиот животен век се внесува без значителен ризик. Вредностите за TDI се пресметуваат врз основа на лабораториски податоци за токсичност на кои се применуваат факторите на несигурност.

на храната преку редовно испитување и мониторинг за откривање на контаминација со тешки метали (2) и јавни здравствени препораки и едукација за намалување на изложеноста, како што се совети за одредени ранливи групи (пр. бремени жени и деца) да го ограничат консумирањето на контаминирани прехранбени производи (3).

Тешките метали претставуваат сериозен еколошки и јавноздравствен предизвик поради нивната токсичност и долготрајните ефекти врз здравјето на луѓето. Некои тешки метали се есенцијални за нормалното функционирање на организмот во мали количества. Други, како што се арсенот, живата, кадмиумот и оловото се токсични и при ниски концентрации. Овие метали можат да се акумулираат во организмот, предизвикувајќи сериозни здравствени проблеми, како што се невролошки оштетувања, откажување на бубрезите, карцином и кардиоваскуларни заболувања.

Напорите за управување и намалување на изложеноста на тешки метали, преку спроведување регулативи за безбедност на храната, еколошки мониторинг и јавноздравствена едукација, се од клучно значење за намалување на здравствените ризици што ги носат овие токсични супстанции.

5.3.1. Арсен во животната средина и храна

Арсенот е широко распространет елемент кој се наоѓа во Земјината кора во различни хемиски форми, како што се неоргански (пр. арсенит и арсенат) и органски соединенија на арсен. Неорганските соединенија на арсенот се високо-токсични во споредба со органските соединенија.

Присуството на арсен во животната средина е резултат на природни извори (пр. подземни води) поради природните процеси на разградување на минералите и ерозија на карпите кои содржат арсен, вулканската активност и микробната активност во почвата. Исто така, шумските пожари можат да ослободат арсен од контаминираната почва во воздухот и водата, што дополнително придонесува за неговото присуство во животната средина. Арсенот може да биде присутен во почвата и атмосферата, особено во близина на рудници и индустриски металуршки капацитети за топење и рафинирање на метали, производство на легури и метални полуфабрикати. Овие капацитети често имаат значително влијание врз животната средина поради емисијата на тешки метали (пр. арсен, кадмиум и олово) и контаминацијата на воздухот, почвата и водите.

Во минатото пестицидите на база на арсен⁸³ биле користени во земјоделството (пр. лозарство и одгледување памук). Нивната употреба денес е значително намалена или забранета во многу земји.

Во храната и синцирот на исхрана, арсенот може да навлезе преку контаминирана вода која се користи за наводнување на земјоделските производи или со негово акумулирање во одредени производи (пр. ориз). Оризот има тенденција да акумулира повеќе арсен во споредба со другите житарки (пр. пченица и пченка), бидејќи се одгледува во водозаситени почви, каде што недостаток на кислород создава анаеробни услови за редукција на арсен и негово ослободување од минералите присутни во почвата, директно во водата. Коренот на оризовото растение лесно го апсорбира растворениот арсен, што доведува до негово акумулирање во растението и особено во оризовите зрна. Арсенот може да биде присутен во овошните сокови (пр. јаболков и гроздов сок), морската храна и земјоделските култури третирани со контаминирана вода. Морската храна, особено школките и рибите кои содржат органски соединенија на арсен, претставува ризик за здравјето на луѓето при долготрајно консумирање.

Исто така, контаминацијата на водата за пиење со арсен претставува значителен глобален проблем. Оваа појава е особено изразена во некои региони од Бангладеш, Индија, Кина, Тајван, Мексико и САД каде што подземните води природно содржат повисоки концентрации на арсен. Според WHO, максималното дозволено ниво на арсен во водата за пиење е 10 µg/L.

Изложеност на арсен претставува сериозен ризик за здравјето на луѓето и животните. Неговата токсичност се должи главно на

⁸³ Во групата на пестициди базирани на арсен, кои во минатото широко се користеле во земјоделството, се вклучени следните хемикалии:

а/ Олово арсенат ($PbHAsO_4$ и $Pb_5(AsO_4)_3OH$), се користел во овоштарството за контрола на инсекти и третман на памук и други земјоделски култури. Тој е токсичен за луѓето и животната средина; б/ Калциум арсенат ($Ca_3(AsO_4)_2$), се користел како инсектицид против памуковиот молец. Предизвикува долготрајна контаминација на почвата; в/ Натриум арсенит ($NaAsO_2$) се користел како хербицид и фунгицид, особено за контрола на плевели во земјоделството и заштита на обработените дрвени производи од габи и инсекти. Забранет е за употреба поради висока токсичност; г/ Арсен триоксид (As_2O_3) се користел во различни пестицидни формулации за заштита на земјоделските култури. Силно токсична супстанца со канцерогено дејство; д/ Мононатриум метанарсонат (MSMA) и динатриум метанарсонат (DSMA) се хербициди кои се користеле за контрола на плевели во памуковите полиња, тревници и долж железнички пруги. Нивната употреба денес е строго ограничена.

Поради високата токсичност и долготрајна контаминација, овие пестициди оставиле трајни последици врз животната средина, особено во земјоделските области каде што биле интензивно применувани. Повеќето пестициди на арсен се забранети за употреба во многу земји од средината на 20 век.

неговото дејство врз клеточните процеси и способноста да ја наруши функцијата на различни биолошки системи. Овие нарушувања, прикажани во Табела 33, можат да предизвикаат широк спектар на патофизиолошки промени.

Табела 33. Промени предизвикани од изложеност на арсен

– Инхибиција на активноста на ензимите во митохондрии кои се клучни за клеточното дишење и продукцијата на енергија. – Оштетување на DNA поради оксидативен стрес, што доведува до мутации и генетска нестабилност. Ова е еден од главните механизми преку кои арсенот предизвикува рак во организмот. – Клеточна смрт (апоптоза) или некроза, особено во органите (пр. црн дроб, бубрези, кожа). – Кожни промени: хиперпигментација, кератоза (задебелување на кожата), кожни лезии, промени на ноктите и зголемен ризик од рак на кожа. – Оштетување, дисфункција или зголемен ризик од рак на црниот дроб. – Оштетување на бубрезите и развој на хронична бубрежна болест. – Респираторни проблеми, пулмонални заболувања и рак на бели дробови. – Кардиоваскуларни заболувања (пр. хипертензија, атеросклероза, мозочен удар). – Невролошки нарушувања, како што се трпнење на екстремитетите (парестезија) и периферна невропатија⁸⁴. – Нарушување на когнитивните функции и интелектуалниот развој кај децата.

Акутното труење со арсен може да предизвика гадење, повраќање, болки во stomакот и дијареја. Во потешки случаи, може да доведе до шок, откажување на органите и смрт. Вдишувањето на арсенова прашина или неговите испарувања може да предизвика кашлица, отежнато дишење и надразнување на белите дробови. Високото ниво на изложеност на арсен, покрај гастроинтестиналните и респираторните симптоми, може да предизвика главоболка, вртоглавица и конфузија, а во потешки случаи и напади слични на епилептични конвулзии, како резултат на неговите невротоксични ефекти врз централниот нервен систем. Хронична изложеност на арсен преку контаминирана вода и храна може да предизвика сериозни здравствени последици кои се манифестираат со појава на

⁸⁴ Медицинска состојба која настанува како резултат на оштетување на периферните нерви. Симптомите вклучуваат трпнење, болка, слабост или губење на чувството во екстремитетите.

канцерогени ефекти, дијабетес тип 2, репродуктивни и развојни ефекти или супресија на имунолошкиот систем.

Канцерогени ефекти. Арсенот е докажан канцероген за луѓето и е класифициран во Група 1 според IARC. Долготрајната изложеност значително го зголемува ризикот од развој на рак на кожа, бели дробови, мочен меур, црн дроб и бубрези.

Дијабетес тип 2. Изложеноста на арсен е поврзана со зголемен ризик од дијабетес тип 2 поради влијанието врз инсулинската резистенција, оксидативниот стрес и оштетувањето на β -клетките во панкреасот. Контролата на изложеноста е од суштинско значење за спречување на метаболичките нарушувања.

Репродуктивни и развојни ефекти. Изложеност на арсен за време на бременост може да предизвика предвремено раѓање и подоцнежни невроразвојни нарушувања кај децата.

Супресија на имунолошкиот систем. Предизвикува зголемена подложност на инфекции и автоимуни заболувања.

За да се намали изложеноста на арсен преку храна и вода, потребно е да се преземат одредени мерки, како што се регулирање на квалитетот на водата за пиење, примена на соодветни методи на подготовка на храната, како и диверзификација на исхраната.

- *Регулирање на квалитетот на водата за пиење* претставува клучен аспект во одржувањето на безбедносните стандарди за арсен и спречување на долготрајна изложеност.
- *Соодветен метод на подготовка на храната*, на пример преку повеќекратно и интензивно испирање на оризот со вода пред готвење, може да помогне во отстранување на нерастворливите форми на арсен кои се присутни на површината на зрното. Примена на методот на варење со големо количество вода (пр. од 6 до 10 делови вода на еден дел ориз), а потоа цедење на вишокот вода по готвењето може значително да помогне во намалување на количеството растворлив арсен. Арсенот кој е апсорбиран и врзан со јагленхидратите или вграден во внатрешната структура на зрното ориз не се отстранува со миење или долготрајно испирање со вода. Тој останува стабилен и може да биде присутен и по термичката обработка. Затоа, лицата кои секојдневно консумираат поголеми количества ориз, особено ориз од региони со контаминирана почва или вода, може да бидат изложени на повисоки нивоа на арсен.

- *Диверзификација*⁸⁵ на исхраната претставува неопходна стратегија за намалување на ризикот од прекумерна изложеност, особено преку избегнување на исхрана која се темели претежно на ориз како основен прехранбен производ.

Контаминацијата со арсен е глобален проблем, а меѓународната соработка е клучна за неговото решавање, особено во регионите со широко распространета контаминација предизвикана од индустриски, земјоделски или природни извори. Регулаторните институции, како што се WHO, EPA, EFSA и FAO, спроведуваат регулаторни мерки, ограничувања и контрола со утврдување на максимално дозволените нивоа на арсен во храната и водата за пиење, со цел заштита на јавното здравје. Максимално дозволени концентрации за арсен во оризот е 0,1 mg/kg, во овошните сокови 0,2 mg/kg и 0,3 mg/kg за морска храна.

За намалување на изложеноста на арсен, неопходни се сеопфатни мерки кои вклучуваат редовно испитување и следење на квалитетот на водата за пиење, прехранбените производи и животната средина со цел идентификација на подрачја со висок ризик (1), јавно информирање, подигнување на свеста за ризиците од арсен и промовирање на безбедносни практики, како што се користење на чисти извори на вода и правилно миење на храната (2), како и воведување нови технолошки решенија и напредни технологии за филтрирање на водата (пр. реверзна осмоза), кои овозможуваат ефикасно отстранување на арсенот од водата за пиење (3).

Арсенот е високо-токсичен елемент кој предизвикува сериозни здравствени проблеми, зголемен ризик од развој на рак, невролошки и кардиоваскуларни заболувања, кожни промени и развојни нарушувања кај децата. Изложеност на арсен најчесто се случува во контаминирана животна средина или преку контаминирана вода и храна. Долготрајната изложеност на арсен претставува значителен ризик, особено за ранливите групи, како што се бремените жени и децата. Намалувањето на изложеноста на арсен може да се постигне со ефикасни методи за третман на водата, безбедносни практики во исхраната и ефективни регулаторни мерки за заштита на јавното здравје.

⁸⁵ Се однесува на практиката на вклучување различни видови храна во дневната исхрана, со цел да се обезбеди балансирана и разновидна нутритивна поддршка за организмот. Ова значи да се конзумираат различни групи на храна, како што се овошје, зеленчук, житарки, протеини (пр. месо, риба, јајца, растителни протеини), млечни производи и здрави масти, за да се обезбедат сите потребни витамини, минерали и други хранливи супстанции.

5.3.2. Жива во животната средина и храна

Живата е природно присутен елемент во животната средина како резултат на различни природни и антропогени процеси. Природните процеси, пред сè вулканската активност, ерозијата и разградување на карпите и минералите, под влијание на атмосферските фактори (пр. дожд, ветер, температурни промени и хемиски реакции), можат да ослободат различни хемиски елементи во животната средина, вклучително и жива. Антропогените процеси, како што се согорување на фосилните горива, јагленот и отпадот, рударството и индустриските процеси, значително го зголемуваат количеството на жива во атмосферата. Исто така, индустриските и комуналните отпадни води претставуваат значаен извор на контаминација со жива, што може да има сериозни еколошки и здравствени последици.

Движењето на живата во животната средина опфаќа нејзино ослободување, транспорт, трансформација и трајно таложење или акумулација во различни еколошки средини (пр. воздух, вода, почва и живиот свет). Транспортот на жива низ животната средина вклучува сложени интеракции помеѓу воздухот, водата, почвата и живиот свет. Живата од атмосферата и почвата може да навлезе во водните екосистеми преку дождот, површинските или подземните води. Присутна е во различни форми, од елементарна жива (Hg^0) до неоргански и органски соединенија. Елементарната жива или течна жива е метал кој се наоѓа во течна состојба на собна температура. Се користи во различни индустриски апликации, како што се термометри, манометри и во некои електронски уреди.

Живата може да предизвика сериозни здравствени проблеми ако се вдишуваат нејзините пареи или ако дојде во контакт со кожата. Оваа форма е липофилна (растворлива во масти) и лесно ја поминува крвно-мозочната бариера, оштетувајќи го централниот нервен систем. Исто така, може да се депонира во бубрезите и црниот дроб, каде постепено се оксидира во неорганска жива (Hg^{2+}). Поради способноста за биоаккумуляција, употребата на елементарната жива е строго регулирана.

Неорганските соединенија на живата, како што се жива(II) хлорид (HgCl_2), жива(II) сулфид (HgS) и жива(II) оксид (HgO), имаат различни физички и хемиски својства, како и различна применливост и токсичност. Неорганската жива има поголем афинитет кон бубрезите, каде што главно се акумулира. Исто така, се врзува за ткивата на црниот дроб, мозокот и гастроинтестиналниот тракт.

Органските соединенија на жива, како што се метилжива (CH_3Hg^+), етилжива ($\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}^+$), фенилжива ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg}^+$) и алкилживини соединенија се потоксични од неорганските поради нивната

способност за биоаккумуляција и биомагнификација во синџирот на исхраната. На пример:

- *Метилжива*. Најтоксична органска форма на жива. Се добива со метилација на неорганска жива (Hg^{2+}) во присуство на микроорганизми во почвата и водата, особено под анаеробни услови во седименти, мочуришта и водни екосистеми.
- *Етилжива*. Органска форма на жива, која често се користи како конзерванс (пр. тимеросал) во некои вакцини, особено против грип за возрасни. Таа е помалку токсична од метилжива, но сепак може да се акумулира во ткивата и да предизвика здравствени проблеми.
- *Фенилжива*. Во минатото се користела во различни форми како хербицид и фунгицид (пр. фенилжива ацетат) за заштита на семе од зеленчук, соја, памук, кикиритки, цвекло и украсни растенија од болести пренесени преку семето. Исто така, се користела како средство против мувла во боите и во производството на полиуретански еластомери како катализатор.
- *Алкилживини соединенија*. Органски соединенија во кои живата е поврзана со алкилни групи (пр. метил, етил и бутил). Овие соединенија се користеле во различни индустриски, земјоделски и медицински апликации, но нивната употреба денес е строго ограничена или забранета поради високата токсичност.

Главните ризици од контаминација со жива произлегуваат од нејзината трансформација во метилжива, која се акумулира и зголемува низ синџирот на исхрана. Најзагрозени се луѓето и највисоките предаторски видови, како што се големите риби, морските цицачи и грабливите птици. Метилжива е високо-липофилна форма која лесно ја поминува крвно-мозочната бариера во организмот на луѓето и се акумулира во централниот нервен систем, мозокот, црниот дроб и мускулното ткиво. Долготрајната изложеност на ниски нивоа на метилжива преку исхраната на луѓето може да доведе до периферна невропатија, мускулна слабост и когнитивни нарушувања. Високите нивоа на метилжива можат да предизвикаат оштетување на нервниот систем, нарушување на растот и развојот и намалување на популациите во екосистемите поради нарушување на репродукцијата и способноста за преживување. Исто така, метилжива може да предизвика репродуктивни проблеми, вклучително и спонтани абортуси и вродени аномалии кај потомството. Поради тоа, меѓународните организации (пр. WHO, EPA, FAO) препорачуваат ограничување на консумирање големи предаторски риби (пр. сабјарка, ајкула, кралска скуша и туна), особено кај бремени жени, доилки и мали деца.

За намалување на изложеноста на жива, неопходни се сеопфатни мерки кои вклучуваат соодветен третман на отпадните води за спречување на контаминација на околината, контрола на

емисиите од индустриските извори, строго регулирање на употребата на жива во производствени процеси и производи и јавна едукација за ризиците од изложеност и промовирање на безбедносни практики (Табела 34).

Табела 34. Мерки за намалување на изложеност на жива

Соодветен третман на отпадните води
- Современите технологии (пр. филтрација, биоремедијација и хемиска преципитација) значително придонесуваат за ефикасно отстранување на живата од отпадните води. Со тоа се намалува количеството на жива кое се ослободува во животната средина и се спречува нејзината натамошна акумулација во екосистемите.
Еколошки и регулаторни мерки
- Воспоставување и примена на стандарди за ограничување на нивото на жива во отпадните води, водата за пиење и прехранбените производи во согласност со препораките од меѓународни организации. - Според EPA, максимално дозволено ниво на жива (Maximum Contaminant Level, MCL) во водата за пиење изнесува 0,002 mg/L. - Контролата на индустриските емисии и мониторингот на концентрациите на жива во храната (пр. риби и морски производи) се клучни мерки за намалување на изложеноста на жива и заштита на јавното здравје. - Имплементација на меѓународни договори, како што е Минамата конвенција за жива, усвоена од ОН во 2013 година, чија цел е глобално намалување на емисијата, употребата и складирањето на жива.
Едукација за ризиците и воведување безбедносни практики
- Подигнување на јавната свест за ризиците од изложеност на жива преку информативни кампањи, здравствени едукативни програми и вклучување на заедниците во еколошки иницијативи. - Промовирање на безбедни и одржливи риболовни практики со цел намалување на потрошувачката на видови со висока концентрација на метилжива. - Ограничување или елиминација на употребата на жива во производи за широка потрошувачка (пр. термометри, батерии, светилки) и индустриски процеси, како важен чекор кон одржлива заштита на животната средина и здравјето.

Живата е токсичен и неразградлив елемент во животната средина. Поради нејзината способност да остане течна на собна температура, високата испарливост и потенцијалот за биоаккумуляција и биомангификација, таа претставува сериозен еколошки и здравствен ризик. Разбирањето на нејзините својства и однесувањето во животната средина е клучно за управување со нејзините ризици, особено во однос на безбедноста на храната, квалитетот на водата и одржливост на екосистемите. За заштита на животната средина и здравјето на луѓето, неопходни се строги регулаторни мерки, контрола на индустриските емисии и соодветен третман на отпадните води. Меѓународните договори имаат клучна улога во глобалното

намалување на употребата и емисијата на жива. Секако, и јавната едукација и одржливите практики во риболовот и индустријата се од суштинско значење за спречување на понатамошната контаминација и заштита на идните генерации од штетните ефекти на живата.

5.3.3. Кадмиум во животната средина и храна

Кадмиумот е токсичен метал од групата на тешки метали, природно присутен во Земјината кора. Неговото присуство во животната средина е значително зголемено поради различни антропогени активности, како што се: согорување на фосилни горива, рударството, индустриското производство на челик, батерии и пластика, депонирањето на отпад и други неразградливи материјали во животната средина, градежните активности, урбанизацијата, уништување на шумите и пушењето како процес кој придонесува за контаминирање на воздухот со тешки метали и други канцерогени супстанции. Овие активности имаат клучна улога во предизвикувањето на глобалните климатски промени, контаминирање на животната средина, губење на биодиверзитетот и појавата на низа други еколошки проблеми.

Кадмиумот лесно се акумулира во почвата и водата, а преку растенијата и животните навлегува во синџирот на исхрана. Луѓето најчесто се изложени на кадмиум со консумирање на контаминирана храна, пред сè житни култури, зеленчук, морска храна и месо од животни кои потекнуваат од контаминирани подрачја. Овој метал има исклучително долго полувреме на елиминација од организмот, кое се движи од 10 до 30 години. Бавно се елиминира и се таложи во ткивата, особено во бубрезите и коските, што значително го зголемува ризикот од хронична токсичност и при ниски, но долготрајни нивоа на изложеност.

Долготрајната изложеност на кадмиум преку храната е поврзана со сериозни здравствени нарушувања, како што се: оштетување на бубрезите и намалување на нивната функција (1), нарушување на метаболизмот на калциум, деформација на коските и појава на остеопороза (2), зголемен ризик од рак на белите дробови при инхалација на честички од кадмиум, особено во работна средина (3), нарушување на кардиоваскуларниот систем и зголемување на крвниот притисок (4), како и нарушување на репродуктивниот систем и хормоналниот баланс (5).

Поради овие причини, контролата на кадмиумот во храната, водата и воздухот претставува приоритет за заштита на јавното здравје. Намалувањето на изложеност на кадмиум може да се постигне со примена на сеопфатни превентивни мерки и строги регулаторни стандарди кои опфаќаат воспоставување и спроведување

на максимално дозволени нивоа на кадмиум во различни прехранбени производи, вода за пиење и воздух, согласно со препораките на WHO и EFSA (1), контрола на емисиите од индустриските капацитети, со цел намалување на контаминацијата на почвата и водата, особено во земјоделските подрачја, како и безбедно управување со отпадот (2), редовно мониторирање на концентрациите на кадмиум во земјоделските производи, почвата и водата (3), поттикнување на одржливи земјоделски практики кои ја намалуваат акумулацијата на кадмиум во земјоделските култури (4), јавно информирање и едукација на населението за здравствените ризици поврзани со изложеност на кадмиум и начините за нивно намалување (5).

Кадмиумот претставува значителен еколошки и здравствен ризик кој потекнува од индустриските процеси кои придонесуваат за контаминација на животната средина. Изложеноста на овој токсичен метал може да има долготрајни последици врз здравјето на луѓето и функционирањето на екосистемите. Примената на строги регулаторни мерки, континуираниот мониторинг и едукацијата на населението се значајни стратегии за намалување на изложеноста на кадмиум и ефективна заштита на јавното здравје. Покрај тоа, потребни се дополнителни истражувања насочени кон развој на ефикасни технологии за ремедијација на контаминирани почви, како и за имплементација на одржливи земјоделски практики кои ќе ја намалат акумулацијата на кадмиум во синџирот на исхрана.

5.3.4. Олово во животната средина и храна

Оловото е токсичен тежок метал кој може долго време да остане во животната средина поради неговата постојаност, слаба подвижност и тенденцијата да се врзува за почвените честички. Има долг еколошки полуживот во почвата, водата, воздухот и седиментите⁸⁶. Циркулацијата на оловото во животната средина вклучува повеќе процеси, како што се емисија, транспорт, таложење, акумулација и мобилизација, кои се одвиваат на глобално ниво и имаат значително влијание врз здравјето на луѓето и функционирањето на екосистемите.

Присуството на оловото во животната средина е резултат на природни и антропогени извори. Природни извори на оловото се геолошките процеси, како што се вулканска активност, земјотреси,

⁸⁶ Термин кој се користи во геологијата за да означи честички или материјали што се таложат на површината на Земјата под дејство на вода, ветер, гравитација или ледници. Овие честички можат да бидат остатоци од организми, минерални супстанции или други неоргански и органски соединенија.

атмосферска ерозија на карпите и природни процеси на распаѓање на минералите кои содржат олово, и во ретки случаи шумските пожари, особено ако во средината се присутни контаминенти кои содржат олово. Најчести антропогени извори се индустриските процеси, особено рударството и топење на оловото, употребата на оловниот бензин⁸⁷ во минатото, неправилното отстранување на електронскиот отпад, батерии и предмети од домаќинствата кои содржат олово, и лошите земјоделски практики, како што се примена на пестициди⁸⁸, синтетички ѓубрива и наводнување со контаминирана вода кои можат да го зголемат присуството на оловото во животната средина.

Откако ќе навлезе во животната средина, оловото се пренесува на различни начини во зависност од еколошките услови, неговите физичко-хемиски својства и медиумот во кој се наоѓа (пр. воздух, вода и почва). Во атмосферата се транспортира врзано за честички (пр. прашина и саѓи) и може да предизвика контаминација на области далеку од изворот. Со таложење на прашина или преку дожд и снег, оловото се враќа на површината, што доведува до негово акумулирање во почвата и водата. Оловото може да навлезе во реки, езера и океани преку површински истекувања од индустриски и комунални отпадни води и атмосферски таложења или во подземните води преку контаминирана почва. Во водните екосистеми се таложи како седимент и може повторно да се ослободи при нарушување на дното или промени во водниот тек. Овие процеси јасно покажуваат дека оловото постојано циркулира во животната средина, нагласувајќи ја потребата од ефикасни мерки за контрола и намалување на неговото присуство.

⁸⁷ Оловниот бензин се користел во автомобилската индустрија повеќе од еден век, но беше постепено забранет поради неговите токсични ефекти врз здравјето на луѓето и животната средина. Програмата на Обединетите нации за животна средина (United Nations Environment Programme, UNEP) одигра клучна улога во елиминацијата на ова гориво на глобално ниво. Последните залихи на оловен бензин во светот беа потрошени во јули 2021 година во Алжир. Со тоа, Алжир стана последната земја која престана да го користи оловниот бензин, означувајќи глобален крај на неговата употреба.

⁸⁸ Пестицидите кои содржат олово во минатото се користеле во земјоделството, но денес нивната употреба е ограничена или забранета во многу земји поради токсичноста и долготрајната контаминација на почвата и водите. Најпознати примери се:

а/ Олово арсенат (PbHAsO_4), кој во минатото се користел во овоштарството, особено при одгледувањето јаболка за контрола на инсекти, како што е јаболковиот црв (*Cydia pomonella*). Поради неговата висока токсичност и тенденцијата да се акумулира во почвата, неговата употреба е забранета во многу земји од средината на 20 век;

б/ Олово(II) ацетат ($\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$), кој во минатото се користел како фунгицид и инсектицид, но неговата употреба подоцна е забранета поради штетните ефекти врз здравјето на луѓето и животната средина.

Оловото се биоакумулира во организмите и биомагнифицира низ синцирот на исхрана, достигнувајќи сè повисоки концентрации кај сите претставници на врвот од синцирот. Растенијата го апсорбираат оловото од почвата и го складираат во корените, стеблата и листовите. Житарките (пр. ориз, пченица и пченка), овошјето (пр. јаболка, круши и грозје), зеленчукот (пр. спанаќ, зелена салата и зелка) и коренестите растенија (пр. моркови, компири и ротквици) кои растат на контаминирана почва можат да акумулираат олово во своите јадливи делови. Исто така, оловото може да навлезе во храната за време на процесите на жетва, транспорт или складирање на земјоделските производи, како резултат на контакт со контаминирана опрема или како последица на изложеност на контаминирана околина во складиштата.

Добитокот, живината и дивите животни можат да бидат изложени на олово преку контаминирана храна, вода или воздух, при што оловото се акумулира во нивните ткива, особено во коските, црниот дроб и бубрезите. Луѓето можат да бидат изложени на оловото преку консумирање на контаминирани производи од животинско потекло (пр. месо, млеко и јајца) или морска храна (пр. риби, школки, лигњи, октоподи, јастози и други морски организми). Контаминираната вода за пиење од старите водоводни системи со оловни цевки претставува значаен извор на изложеност, особено во областите со застарена инфраструктура. Покрај тоа, водата за наводнување која содржи олово може да доведе до негово акумулирање во земјоделските производи, зголемувајќи го ризикот на внесување преку исхраната. Во некои случаи, материјалите кои се користат за пакување на храната (пр. метални конзерви) можат да содржат олово во форма на легури. Под одредени услови, како што се механичко оштетување, термичка обработка или несоодветна намена на амбалажата, може да настане миграција на оловото во храната.

Оловото, откако ќе се апсорбира, се распределува низ организмот и се таложи во меките ткива (пр. мозокот, црниот дроб, бубрезите и срцето), коските и забите. Има кумулативен ефект и може да остане подолг временски период во организмот, особено при континуирана изложеност или долготрајно внесување.

Оловото има значително влијание врз здравјето на луѓето и квалитетот на животната средина. Долготрајната изложеност на олово го нарушува нормалното функционирање на различните биолошки системи, особено на нервниот, хематолошкиот, бубрежниот, кардиоваскуларниот и репродуктивниот систем во организмот, што може да доведе до сериозни здравствени проблеми, како што се:

- *Силно невротоксично дејство* кое може да предизвика застој во развојот на децата, намален коефициент на интелигенција (*Intelligence Quotient, IQ*), потешкотии во учењето и проблеми

со вниманието. Исто така, може да предизвика промени во однесувањето, како што се агресија, хиперактивност и доцнење во развојот. Кај возрасните, хроничната изложеност на олово е поврзана со губење на меморијата, намалени когнитивни способности, главоболки и нарушувања во спиењето. Во потешки случаи, може да предизвика енцефалопатија⁸⁹ со конфузија, напади и кома. Оловото има *слични својства* со калциумот, кој има клучна улога во нормалното функционирање на клетките, како што се клеточната сигнализација, мускулната контракција и преносот на нервни импулси.

- *Анемија*, поради инхибиција на синтезата на хемоглобинот и оштетување на клеточната мембрана на еритроцитите, што доведува до нивно предвременно уништување или хемолиза.
- *Оштетување на бубрезите или бубрежна инсуфициенција*, нарушувајќи ја способноста на бубрезите да ја регулираат водната и електролитната рамнотежа.
- *Висок крвен притисок* (хипертензија) и зголемен ризик од срцеви заболувања.
- *Намалена плодност* кај мажи и жени, репродуктивна дисфункција, спонтани абортуси или предвремени породувања кај жени во период на бременост, како и развојни нарушувања кај новороденчињата.
- *Нарушување на имунолошкиот систем* и зголемен ризик од инфекции.
- *Оксидативен стрес* како резултат на зголемено производство на реактивни кислородни видови кои можат да ги оштетат липидните мембрани, протеините и DNA во клетките. Ова може да доведе до клеточна смрт и да придонесе за развој на различни заболувања, вклучително и рак.

Според новите истражувања, секојдневната изложеност на олово е поврзана со промени во составот на цревната микробиота, што може да доведе до нарушена дигестија и намалена апсорпција на хранливи супстанции во организмот.

Контаминацијата на водните екосистеми со олово може да предизвика сериозни последици врз водниот свет, како што се репродуктивни проблеми, забавен раст и зголемена смртност кај рибите и безрбетниците. Овие ефекти најчесто се резултат на

⁸⁹ Општ медицински термин кој се однесува на оштетување или дисфункција на мозокот, предизвикана од различни фактори, како што се инфекции, токсични хемикалии, метаболички нарушувања, недостаток на кислород или хронични заболувања.

невролошки оштетувања, нарушена осмотска регулација и намалена способност за преживување во променливи еколошки услови. Изложеноста на олово кај дивите животни, како што се цицачите и птиците, може да доведе до хронично труење преку внесување на контаминирана храна или вода. Тоа често резултира со анемија, ослабен имунолошки одговор и намалена репродуктивна способност. Кај птиците грабливки и водните птици, внесувањето оловни честички преку пленот или водата може да предизвика парализа, нарушена ориентација и летална токсичност. Долготрајната изложеност на олово го нарушува целиот синџир на исхрана, предизвикувајќи намалување на биодиверзитетот, промена во односите меѓу видовите и деградација на природните процеси кои го одржуваат еколошкиот баланс во животната средина.

Напорите за намалување и контрола на контаминацијата со олово во животната средина и синџирот на исхрана вклучуваат спроведување на различни активности, од кои дел се прикажани во Табела 35.

Табела 35. Мерки за намалување и контрола на контаминација на животната средина и храната со олово

Мерки за намалување на контаминација
- <i>Намалување на емисијата на отпадни гасови од индустријата и контрола на отпадот</i> – можат значително да ги намалат нивоата на олово во атмосферата и животната средина. - <i>Примена на соодветни техники</i>, пр. ископување на почвата, хемиска имобилизација или фиторемедијација со користење растенија за апсорпција и отстранување на оловото од почвата, се применуваат за активна санација и намалување на олово во контаминирана почва. - <i>Ограничување на употребата на производи и сировини кои содржат олово</i> (пр. бои, водоводни цевки, играчки, козметички и растителни производи), како превентивна мерка за намалување на потенцијалниот извор на изложеноста на луѓето. - <i>Спроведување на меѓународните стандарди за безбедност на храната и препорачаните максимални нивоа на олово во водата за пиење, храната и почвата</i>, со активно учество на регулаторните институции, како што се WHO, Комисијата Codex Alimentarius, EPA и EFSA, кои поставуваат и спроведуваат регулативи за намалување на изложеноста на олово, вклучувајќи и забрана за употреба на оловни водоводни цевки и оловни бои во домаќинствата.
Мерки за контрола на контаминација
- <i>Редовно следење на квалитетот на воздухот, водата, почвата и храната</i> – овозможува безбедност и усогласеност со регулаторните стандарди. - <i>Кампањи за подигнување на јавната свест</i> – претставуваат значајна мерка за едукација на населението во однос на ризиците од изложеност на олово и начините за нивно намалување.

Оловото е токсичен елемент чија циркулација во животната средина е резултат на природни процеси и човечки активности. Иако во изминатите децении неговата употреба е значително намалена во многу производи, како што се оловните цевки, бои и бензин, неговото присуство во почвата и водата сè уште претставува сериозна закана за здравјето на луѓето и екосистемите.

Контаминацијата со олово во животната средина и неговото навлегување во синџирот на исхрана претставуваат значителни здравствени ризици, особено за најранливите популации, како што се децата и бремените жени. Примарни извори на олово се емисиите од индустриски процеси, остатоците од оловни бои, контаминираната вода и одредени земјоделски практики. Овој токсичен метал се акумулира во почвата и водните извори, од каде што преку растенијата, животните и морската храна навлегува во исхраната на луѓето.

Со цел намалување на изложеноста на олово и спречување на понатамошната деградација на животната средина, неопходни се сеопфатни мерки кои вклучуваат: *регулативни и безбедносни политики* за ограничување на индустриските емисии и забрана на производи кои содржат олово (1), *еколошки мониторинг* за континуирано следење на нивото на контаминација во почвата, водата и воздухот (2), *стратегии за ремедијација*, како што се деконтаминација на почвата и прочистување на водата (3), и *јавни кампањи за подигнување на свеста*, насочени кон информирање на населението за ризиците и начините за намалување на изложеноста (4).

Превенцијата и контролата на контаминацијата со олово, следењето на безбедноста на храната и спроведувањето на регулаторни стандарди се од клучно значење за заштитата на животната средина и јавното здравје. Примената на интегрирани мерки и постојан мониторинг може значително да го намали влијанието на оловото, придонесувајќи кон поздрава иднина за сегашните и идните генерации.

Поглавје 6. Хемикалии од природно потекло

Природните хемикалии присутни во храната се биоактивни соединенија кои ги синтетизираат одредени растенија, животни и микроорганизми како дел од нивните нормални метаболички процеси и заштитни механизми за одбрана од тревопасни животни, инсекти, глодари и патогени микроорганизми. При внес во човечкиот организам, овие хемикалии во определени концентрации или под специфични услови можат да предизвикаат различни заболувања поврзани со храната. Клиничките манифестации можат да варираат од лесно изразени гастроинтестинални нарушувања до сериозни здравствени состојби, како што се оштетување на органите, невролошки нарушувања и појава на малигни заболувања.

Природните хемикалии во храната можат да се класифицираат според нивното потекло, механизмот на токсично дејство и ефектите врз здравјето на луѓето. Според потеклото, тие се делат на хемикалии од растително потекло (1), микотоксини кои ги продуцираат токсигени мувли (2) и токсини од животинско потекло (3).

Разбирањето на присуството, стабилноста, биолошката активност и токсиколошкото значење на природните хемикалии претставува клучен елемент во проценката на безбедноста на храната и формулирањето на соодветни мерки за заштита на јавното здравје.

6.1. Хемикалии од растително потекло

Природните хемикалии присутни во растенијата, како што се алкалоиди, гликоалкалоиди, лектини, цијаногени гликозиди и танини (Слика 18), вообичаено не претставуваат ризик по здравјето кога храната се консумира во умерени количества или е соодветно термички и технолошки обработена. Сепак, под одредени услови, како што се неправилна подготовка, прекумерно консумирање или индивидуална подложност, хемикалиите од растително потекло можат да предизвикаат несакани ефекти врз здравјето на луѓето.

Овие биоактивни хемикалии се производ на секундарниот метаболизам на растенијата и претставуваат дел од нивниот природен одбранбен механизам. Според хемиската структура, механизмот на токсично дејство и потенцијалните биолошки ефекти, тие се класифицираат во различни групи од кои секоја има карактеристични токсиколошки својства и различен степен на ризик за човекот и животните.



Слика 18. Групи хемикалии од растително потекло

Алкалоиди. Голема група органски соединенија кои содржат азот и се присутни во многу растенија. Можат да имаат значајни физиолошки ефекти врз луѓето и животните. Притоа, некои хемикалии (пр. морфин) имаат корисно дејство, додека други (пр. стрихнин) се силно токсични. На Слика 19 се прикажани некои видови алкалоиди.

 СОЛЕНИН	• Се наоѓа во компирите, особено во зелените делови или никулците. • Во високи концентрации може да предизвика гастроинтестинални проблеми, главоболки и невролошки нарушувања, како што се конфузија и вртоглавица.
 АТРОПИН	• Присутен во растението беладона (<i>Atropa belladonna</i>) има силно антихолинергично дејство⁹⁰. • Во високи концентрации може да биде смртоносен, бидејќи го нарушува функционирањето на нервниот систем.
 НИКОТИН	• Се наоѓа во тутунот, и има стимулативно дејство врз централниот нервен систем. • Во високи концентрации е токсичен. • Делува како агонист⁹¹.

Слика 19. Претставници на алкалоидите

⁹⁰ Дејството се однесува на блокирање на ефектите на невротрансмитерот ацетилхолин во нервниот систем со нарушување на неговата функција, појава на халуцинации, конфузија, тахикардија, ширење на зениците, сувоство во устата, ретенција на урина и опстипација.

⁹¹ Супстанца која се врзува за рецепторот и ја активира неговата функција, имитирајќи го природниот лиганд. Никотинот го имитира ацетилхолинот, така што се врзува за никотинските ацетилхолински рецептори на нервните клетки во мозокот, автономниот нервен систем и надбубрежните жлезди. Кај инсектите, никотинот се врзува за истите рецептори, предизвикувајќи континуирана невронска експитација што доведува до нарушување на нормалната невротрансмисија, парализа и смрт на инсектите.

Алкалоидите ги штитат растенијата од тревопасни животни и патогени микроорганизми (пр. бактерии, вируси, габи и паразити) преку нивното антинутритивно и токсично дејство, како и преку карактеристичниот горчлив, одбивен вкус, кој делува како природен сигнал за предупредување на тревопасните животни да ги избегнуваат овие растенија во исхраната.

Гликоалкалоиди. Алкалоиди поврзани со молекули на шеќери, како што се глукоза, рамноза и галактоза. Присутни се во компири, домати и модар патлиџан, растенија од фамилијата *Solanaceae*. Овие соединенија ги штитат растенијата од тревопасни животни и патогени микроорганизми кои предизвикуваат болести. Типични претставници на гликоалкалоидите од растенијата се:

- *Соланин* и *чаконин*, присутни во компирите, особено кога се зелени или механички оштетени.
- *Соламаргин* и *асоласонин*, присутни во плодот од модар патлиџан.
- *Томатин* и *дехидротоматин*, присутни во доматиите.

Во високи концентрации, гликоалкалоидите можат да предизвикаат гастроинтестинални и невролошки нарушувања. Клиничките симптоми вклучуваат мачнина, повраќање, абдоминална болка, дијареја, главоболка, вртоглавица и нарушувања во свеста. Токсичната доза е приближно проценета на 2–5 mg/kg телесна маса, додека смртоносната доза се проценува на 3–6 mg/kg телесна маса.

Токсичноста на гликоалкалоидите зависи од повеќе фактори, како што се возраст, телесна маса, општа здравствена состојба и индивидуална чувствителност на организмот. Исто така, начинот на приготвување на храната има клучна улога. На пример, готвењето може да ја намали содржината на гликоалкалоиди, но не целосно, бидејќи овие соединенија се релативно термостабилни.

Механизмот на токсично дејство најчесто вклучува нарушување на функцијата на клеточната мембрана и инхибиција на ензимите поврзани со нервната функција, што доведува до нарушена невротрансмисија. Поради тоа, едукацијата на потрошувачите и контролата на квалитетот во прехранбената индустрија се од клучно значење за спречување на изложеност на токсични нивоа на гликоалкалоиди.

Лектини. Протеини или гликопротеини кои селективно се врзуваат за специфични јаглехидрати на површината на епителните клетки во гастроинтестиналниот тракт. Најчесто се присутни во голем број намирници од растително потекло, како што се грав, леќа, домати,

пченица и кикиритки. Тие можат да бидат токсични за луѓето, особено кога храната не е соодветно термички обработена.

Лектините претставуваат заштитни соединенија кои ги одвраќаат тревопасните животни да ги консумираат растенијата. Исто така, тие ги штитат растенијата од микробни инфекции преку врзување за специфични јаглехидрати на површината на бактериите и вирусите, со што го спречуваат нивното навлегување во растителните клетки. Карактеристики на одредени лектини се прикажани во Табела 36.

Табела 36. Карактеристики на лектини

Фитоаглутини (Phytohaemagglutinin, PHA)
- Се наоѓа во суров грав, особено црвен грав. - Може да предизвика згрутчување (аглутинација) на црвените крвни клетки, како и гастроинтестинални нарушувања, доколку не се уништи со термичка обработка. - Токсични за инсекти и бактерии.
Томатин лектин (Tomato Lectin, TL)
- Во домати делува против габични инфекции.
Лектини од пченица (Wheat Germ Agglutinin, WGA)
- Предизвикуваат силно воспалителни реакции и интестинална хиперпермебилност при хронична изложеност. - Можат да ги инхибираат бактериите и патогените габи кои ги напаѓаат житарките.
Лектини од леќа
- При несоодветна термичка обработка можат да предизвикаат силни гастроинтестинални нарушувања, како што се гадење, повраќање и болки во стомакот.
Лектин од банана (Banana Lectin, BanLec)
- Поседува антивирусни (пр. вирус на грип, ХИВ, корона-вирус), антибактериски и имуномодулаторни својства.

Врз токсичноста на лектините влијаат повеќе фактори, меѓу кои се:

- концентрацијата на лектините во храната;
- степенот на термичка обработка (пр. варењето на висока температура значително ја намалува токсичноста, бидејќи лектините се денатурираат на температури од 80 до 100 °C);
- индивидуалната чувствителност (пр. лица со нарушена интестинална бариера или хронични цревни заболувања може да бидат почувствителни на токсичните ефекти на лектините).

Иако лектините имаат заштитна функција кај растенијата, кај луѓето можат да делуваат како антинутритивни и токсични

соединенија. Соодветната термичка обработка (пр. варење или печење) претставува ефикасна мерка за нивна инактивација и за намалување на потенцијалните ризици по здравјето при консумирање на храната.

Цијаногени гликозиди. Природни соединенија присутни во многу растенија, особено во семињата, плодовите и листовите. При нивната разградба може да се ослободи цијановодород (HCN), силно токсичен гас кој го инхибира клеточното дишење и предизвикува клеточна смрт. Типични примери на цијаногени гликозиди се амигдалин и линамарин. *Амигдалинот* е застапен во семките од кајсија, слива, бадем, јаболка и цреши. При метаболизирање во организмот може да ослободи HCN. *Линамаринот* се наоѓа во растението касава (*Manihot esculenta*), особено во неговиот корен кој се користи како прехранбен производ. Несоодветната термичка обработка или неправилна ферментација може да доведе до ослободување на HCN и да предизвика акутно труење.

Цијаногените гликозиди претставуваат механизам за хемиска одбрана на растенијата, бидејќи при гризење или механичко оштетување (пр. од тревопасни животни) се активираат специфичните ензими кои доведуваат до ослободување на гасот HCN, кој може да ги одврати или онеспособи грабливците.

Во човечкиот организам, HCN го инхибира ензимскиот комплекс, цитохром *c* оксидаза во митохондриите, што доведува до блокирање на клеточната респирација и недостаток на кислород во ткивата (т.н. цитотоксична хипоксија). Токсичноста зависи од видот и количеството на внесените цијаногени гликозиди, начинот на подготовка на храната и индивидуалната чувствителност. Оралната смртоносна доза за HCN кај луѓето се проценува на 0,5–3,5 mg/kg т.м. Соодветна технолошка обработка на храна, како што е варење, ферментација или сушење, значително го намалува нивото на HCN и ја зголемува безбедноста на овие производи за консумирање.

Танини. Полифенолни соединенија присутни во многу растенија, особено во лисјата, семињата и кората на дрвјата, како и во некои плодови. Даваат горчлив вкус и имаат атстрингентни својства (пр. танини во кората од даб, чајот и грозјето). Танините делуваат како одбивно средство за тревопасните животни, бидејќи се врзуваат за протеините и ензимите неопходни за дигестијата, со што ја намалуваат способноста на организмот на луѓето и животните да ја преработат и апсорбираат храната од растително потекло.

Токсичноста на танините генерално е ниска при умерено консумирање, но високите дози можат да предизвикаат сериозни гастроинтестинални нарушувања, надразнување на слузокожата и намалена апсорпција на одредени минерали, особено железо, што

може да доведе до анемија. Токсичните ефекти најчесто се поврзани со консумирање големи количества сурови растителни материјали богати со танини или неправилна подготовка на храната. Со цел намалување на потенцијалната токсичност, растителните производи богати со танини често се подложуваат на термичка обработка или ферментација, со што се намалува нивната концентрација и се подобрува безбедноста на производите за консумирање.

Природните хемикалии присутни во растенијата имаат клучна улога во нивната еволуција и опстанок, служејќи како механизми за заштита од тревопасни животни, патогени микроорганизми и инсекти. Многу од овие хемикалии имаат потенцијални корисни дејства во медицината и исхраната. За да се избегнат несаканите токсични ефекти во организмот, важно е да се познаваат правилните начини на обработка и консумирање на растенијата и нивните производи.

6.2. Хемикалии од токсични мувли

Токсичните мувли, познати и како микотоксигени мувли, се специфични микроскопски патогени габи кои растат на органски материји, особено при температури над 25°C и висока влажност, услови што се поволни за нивниот развој и продукција на микотоксини. Тие имаат важна улога во природните процеси на разградба на органските материји, но истовремено се показател за производи со висока содржина на влага и нецелосно исушени производи, како и за простории или области со зголемена влажност на воздухот. Мувлите се богат извор на природни ендогени токсични хемикалии, познати како *микотоксини*. Многу од нив се секундарни метаболити, синтетизирани од различни родови на микотоксигени мувли, најчесто *Aspergillus*, *Fusarium* и *Penicillium* (Слика 20).

<i>Aspergillus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. parasiticus</i> <i>A. niger</i>	<i>Penicillium</i> <i>P. verrucosum</i> <i>P. citrinum</i>	<i>Fusarium</i> <i>F. verticillioides</i> <i>F. graminearum</i>

Слика 20. Родови и претставници на микотоксигени мувли

Микотоксините можат да ги контаминираат прехранбените култури во текот на одгледувањето, жетвата или складирањето, особено житарки, зрнести растенија, јаткасти плодови, зачини, сушено овошје и други земјоделски производи. Најчесто

контаминацијата настанува како резултат на несоодветни услови за складирање на храната, но исто така и поради неповолни климатските услови и лоши земјоделски практики кои го поттикнуваат растот и развојот на овие патогени габи. На Слика 21 се прикажани клучните фактори кои придонесуваат за интоксикација со микотоксини преку синџирот на снабдување со храна и добиточна храна.



Слика 21. Интоксикација со микотоксини преку синџирот на снабдување со храна и добиточна храна

Токсичните мувли и нивните микотоксини претставуваат значителен ризик за безбедноста на храната, бидејќи предизвикуваат широк спектар на потенцијално несакани ефекти кај луѓето и животните. Овие ефекти може да се манифестираат како лесно изразени гастроинтестинални проблеми, но и како сериозни хронични заболувања при продолжена или висока изложеност, како што се рак на црниот дроб, оштетување на бубрезите и другите органи, како и невролошки нарушувања.

Микотоксините се разновидна група хемикалии со различна хемиска структура, механизам на дејство и ниво на токсичност. Најчесто присутни во прехранбените производи се *афлатоксини*, *охратоксини*, *фузариум микотоксини* и *ергот алкалоиди*. Поради нивната стабилност на високи температури и отпорност на вообичаени методи за термичка или технолошка обработка на храна,

микотоксините претставуваат сериозен предизвик за контролата на квалитетот и безбедноста во прехранбената индустрија.

Афлатоксини. Претставуваат група на високо-токсични и канцерогени микотоксини кои ги произведуваат мувлите од родот *Aspergillus*, најчесто *A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. niger* и *A. oryzae*, кои се широко распространети во природата, особено во топли и влажни услови. Овие мувли продуцираат неколку видови афлатоксини, како што се B1, B2, G1 и G2, кои се моќни канцерогени и хепатотоксични хемикалии. Афлатоксините предизвикуваат честа контаминација на земјоделско-прехранбените производи, особено житарки, јаткасти плодови (пр. бадеми и ф'стаки), кикиритки, сушено овошје и растителни масла. Иако некои видови од родот *Aspergillus* се токсигени, други, како што е *A. niger*, може да се користат во индустријата за производство на ензими и органски киселини, додека *A. oryzae* се применува во ферментацијата на храна, особено во азиската кујна во производство на соја-сос, мисо⁹², саке⁹³ и други ферментирани производи.

Здравствен ризик. Афлатоксините, пред сè афлатоксинот B1, се класифицирани како моќни природни канцерогени со докажано дејство во развојот на рак на црниот дроб. Тие можат да предизвикаат акутна токсичност, која се манифестира со оштетување на црниот дроб, нарушена коагулација и конвулзии. Исто така, афлатоксините го потиснуваат имунолошкиот систем и ја зголемуваат подложноста на организмот кон различни инфекции.

Максимално дозволеното ниво на афлатоксин B1 во прехранбените производи се движи од 2 до 8 µg/kg, во зависност од видот на производот. За храна наменета за доенчиња, мали деца или други чувствителни групи, овие гранични вредности се пониски. Контролата на присуството на афлатоксини вклучува редовно мониторирање, како и примена на соодветни практики за складирање, сушење и обработка на сировини, со цел да се намали ризикот од контаминација.

Охратоксини. Тие се микотоксини кои ги продуцираат мувлите од родовите *Aspergillus* и *Penicillium*, особено *A. ochraceus* и *P. verrucosum*. Видовите од родот *Penicillium* често се изолираат од месото и месните производи, додека видовите од родот *Aspergillus* имаат поголема веројатност да инфицираат растителни сировини, при што охратоксините се продуцираат во текот на периодот пред и по

⁹² Традиционална јапонска паста од ферментирана соја.

⁹³ Јапонско вино од ориз.

берба. Покрај житарките (пр. пченица, јачмен и овес), охратоксините се детектирани во кафе, грозје, вино, како и во сушено овошје.

Здравствен ризик. Охратоксин А (ОТА) е најзастапениот и токсиколошки најзначаен претставник на оваа група. Тој може да предизвика сериозно оштетување на бубрезите, како и имуносупресија, што доведува до зголемена подложност на инфекции во организмот. Има долг биолошки полуживот, што ја зголемува неговата кумулација при хронична изложеност. Според класификацијата на IARC, ОТА е вклучен во групата 2B, можен хуман канцероген.

Максимално дозволеното ниво на охратоксин А во различни прехранбени производи се движи од 2 µg/kg (за вино и сок од грозје) до 10 µg/kg (за сушено овошје). За храна наменета за доенчиња и мали деца, граничните вредности се пониски од 0,5 µg/kg. Овие вредности се утврдени врз основа на проценката на ризик спроведена од EFSA и претставуваат важен инструмент за заштита на јавното здравје.

Фузариум микотоксини. Мувлите од родот *Fusarium*, најчесто *F. verticillioides* и *F. graminearum*, се развиваат во услови на умерена до ладна клима и висока влажност, особено за време на вегетацијата или при неправилно складирање на житарките, како што се пченка, пченица, ориз и јачмен. Исто така, овие мувли се среќаваат во производи од овошје и зеленчук. Продуцираат различни фузариум микотоксини, меѓу кои најзначајни претставници се *фумонизини* (пр. фумонизин B1), *зеараленон* (ZEA) и *трихотецени* (пр. деоксиниваленол (DON), T-2 и HT-2⁹⁴ токсини). Здравствените ризици причинети од овие микотоксини се прикажани на Слика 22.

За да се намали ризикот од изложеност на фузариум микотоксини, во многу земји постојат утврдени максимални дозволени нивоа во прехранбените производи, особено за деоксиниваленол, зеараленон и фумонизин B1, во зависност од видот на производот и целната група (пр. храна наменета за доенчиња и мали деца). Овие мерки се дел од стратегиите за намалување на изложеноста и заштита на јавното здравје.

⁹⁴ HT-2 е метаболит и производ на разложување на T-2 токсинот. Имаат слични токсиколошки својства.

ФУМОНИЗИНИ	• Микотоксини кои можат да предизвикаат оштетување на црниот дроб и невротоксичност. • Се поврзуваат со појава на рак на хранопроводот.
ЗЕАРАЛЕНОН	• Микотоксин со естрогенска активност. • Може да предизвика репродуктивни нарушувања, неплодност кај добитокот, како и нарушувања на ендокриниот систем кај луѓето.
ТРИХОТЕЦЕНИ	• Микотоксини кои ја инхибираат синтезата на протеини, што може да резултира со акутна токсичност, имunosупресија, невротоксичност и потенцијално канцерогени ефекти.

Слика 22. Здравствени ризици од фузариум микотоксини

Ергот алкалоиди. Претставуваат токсични соединенија кои ги продуцираат габите од родот *Claviceps*, најчесто *Claviceps purpurea* (позната и како 'ржана гламница'), која расте како паразит на некои видови житарки, како што се 'рж, пченка, пченица и јачмен. При инфекција, габата создава темновиолетови склероции, посебни структури наречени ерготи, кои го заменуваат зрното во житарките и содржат високи концентрации на алкалоиди. Ергот алкалоидите можат да ги контаминираат прехранбените производи и да предизвикаат сериозни здравствени проблеми кај луѓето.

Здравствен ризик. Консумирањето на храна контаминирана со ергот алкалоиди може да доведе до ерготизам, сериозна клиничка состојба, која се манифестира со вазоконстрикција (стеснување на крвните садови), што може да предизвика гангрена на екстремитетите, мускулни грчеви, халуцинации и слепило. Исто така, ергот алкалоидите можат да предизвикаат спонтан абортус и предвремено породување.

Поради опасностите од ергот алкалоидите, постојат строги регулативи за максимално дозволени концентрации во житариците и прехранбените производи. Правилно складирање и чистење на житните зрна помагаат да се намали ризикот од контаминација.

Максималните дозволени концентрации на микотоксини во прехранбените производи се предмет на постојани проценки на ризикот, кои ги спроведуваат меѓународните регулаторни агенции и организации, како што се FDA, EFSA и Codex Alimentarius (FAO/WHO).

За намалување на концентрацијата на микотоксини се препорачува примена на комбинирани превентивни и контролни мерки, како што се селекција и употреба на отпорни сорти во земјоделското производство, примена на фунгициди, правилно сушење на земјоделските производи по жетва, контрола на условите за складирање (пр. соодветна вентилација и ниска релативна влажност), термичка обработка и примена на ферментациски процеси во производството на прехранбените производи.

Природните хемикалии, особено микотоксините, претставуваат сериозен здравствен ризик доколку се внесат во организмот преку храната. Познавањето на нивното потекло, хемиската природа и механизмите на дејство е од суштинско значење за намалување на ризиците и ефективното управување со безбедноста на храната. Правилната подготовка, складирање и преработка на прехранбените производи можат значително да ги намалат ризиците поврзани со овие хемикалии, правејќи ги производите безбедни за консумирање. Примената на соодветни контролни мерки, како и следење на критичните фактори за контаминација, овозможуваат ефикасно управување со ризикот и придонесуваат кон обезбедување на повисоко ниво на заштита на здравјето на потрошувачите. Континуираната едукација, истражување и развој на иновативни методи за детекција и редукција на микотоксини се суштински за современата прехранбена безбедност.

6.3. Хемикалии од животинско потекло – морски биотоксини

Морските биотоксини⁹⁵ се природно присутни токсични хемикалии кои ги произведуваат морски микроорганизми, како што се динофлагелати⁹⁶, дијатоми⁹⁷ и цијанобактерии⁹⁸. Овие микроорганизми се акумулираат во школки, риби и други морски организми, т.н. морски плодови (пр. ракчиња, лигњи и октоподи). Контаминираниите морски плодови ги консумираат поголемите морски животни и на тој начин концентрацијата на биотоксините прогресивно се зголемува низ синџирот на исхраната. Ваквата контаминирата морска храна претставува сериозен ризик за здравјето и животот на луѓето.

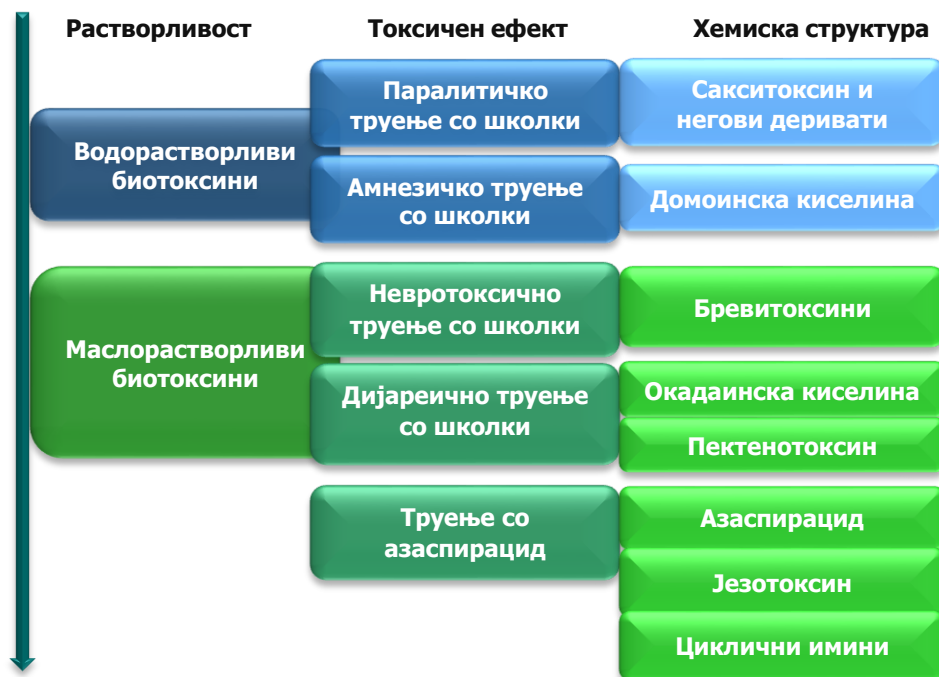
⁹⁵ Терминот биотоксин или токсин се однесува на секоја токсична хемикалија, производ на метаболизмот на одредени растителни и животински видови, инсекти и микроорганизми.

⁹⁶ Едноклеточни организми присутни во морската вода.

⁹⁷ Микроскопски алги кои учествуваат во примарната продукција на биотоксини.

⁹⁸ Синозелени алги кои можат да синтетизираат биотоксини.

Морските биотоксини можат да се класифицираат според нивната растворливост, токсичните ефекти и хемиската структура (Слика 23). Најчести биотоксини присутни кај одредени морските организми се цигуатоксини, сакситоксини, тетродотоксин и токсини од други микроорганизми.



Слика 23. Класификација на морски биотоксини

Цигуатоксини. Биотоксини кои ги продуцираат морски динофлагелати од родот *Gonyaulax*. Тие се токсични микроорганизми кои се акумулираат првенствено кај безрбетници и мали риби, а потоа преку синцирот на исхраната се пренесуваат во поголеми месојадни риби, како што се баракуда и претставници од редот *Perciformes* (пр. снепа и групер). Овие токсични видови се присутни во тропските и суптропските предели на Карибите, Тихиот и Индискиот Океан.

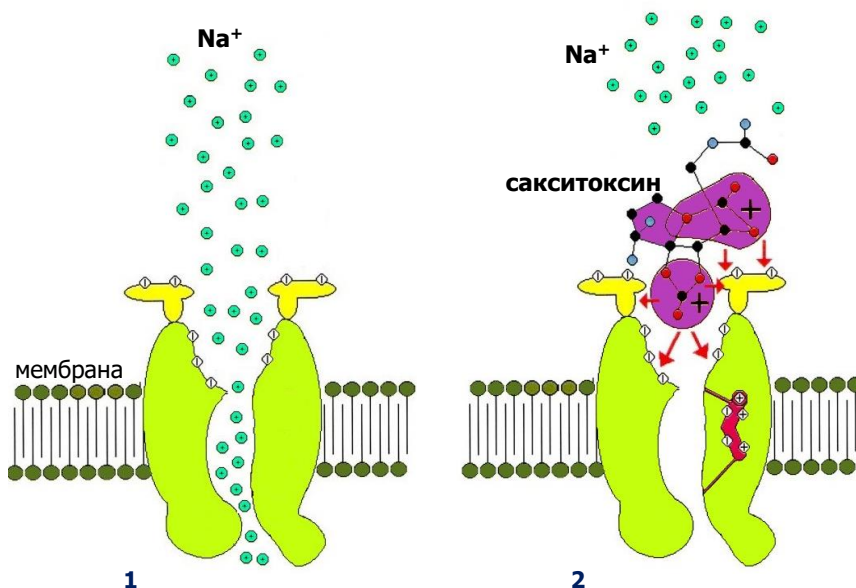
Здравствен ризик. Труење со цигуатоксин може да предизвика почетна малаксаност, гастроинтестинални тегоби (пр. повраќање и дијареја), невролошки симптоми (пр. трпнење во екстремитетите, вкочанетост и термоалгезија⁹⁹), како и кардиоваскуларни нарушувања со намален крвен притисок и аритмии. Медицинскиот третман може

⁹⁹ Состојба на абнормална чувствителност на топлина, при што изложеност на топол стимул предизвикува болка, наместо нормално чувство на топлина. Најчесто е показател за оштетување на периферните нерви или на нервните патишта кои се одговорни за перцепцијата на топлина. Вообичаени активности, како што се туширање со топла вода или носење облека, можат да предизвикаат болка.

да биде долготраен, бидејќи симптомите на труење се присутни долго време.

Сакситоксини. Претставуваат биотоксини кои ги продуцираат морски динофлагелати од родовите *Alexandrium*, *Gymnodinium* и *Pyrodinium*, застапени во тропските и умерените климатски зони, но исто така и цијанобактерии, познати како синозелени алги. Тие се акумулираат во одредени школки (пр. остриги, дагњи), риби и мали ракови за време на цветање на токсичниот фитопланктон, феномен познат како „црвена плима“ или појава на брзо размножување (цветање) на микроскопски алги во водата, особено на некои видови фитопланктон.

Здравствен ризик. Сакситоксините предизвикуваат паралитичко труење со школки (*Paralytic Shellfish Poisoning*, PSP), кое се манифестира со парализа на организмот, респираторна слабост, и во тешки случаи може да доведе до смрт. Овие биотоксини го блокираат преносот на електричните сигнали преку клеточните мембрани на нервните и мускулните клетки. Сакситоксините, како моќни невротоксини, се врзуваат за натриумските канали на површината на мембраните на возбудените нервни клетки, со што го спречуваат приливот на натриумови јони (Слика 24). Еден молекул на сакситоксин е доволен за да блокира еден натриумски канал. Токсичноста на сакситоксинот е значително повисока од онаа на синтетичките невротоксини, и е споредлива со токсичноста на рицилот.



Слика 24. Шематски приказ на транспорт на натриумови јони низ јонски канали: нормален транспорт (1) и транспорт блокиран со сакситоксин (2)

Тетродотоксин. Овој биотоксин кој го продуцираат одредени видови микроорганизми, како што се алги, планктони и бактерии, се акумулира во ткивата на некои риби (пр. фугу), различни видови жаби и октоподи.

Здравствен ризик. Тетродотоксинот предизвикува силно изразена невротоксичност со симптоми, како што се вкочанетост, парализа и респираторен колапс. Ниски дози можат да бидат смртооносни, бидејќи не постои познат противотров.

Окадаинска киселина. Биотоксин кој го продуцираат динофлагелати од родовите *Dinophysis* и *Prorocentrum*. Се акумулира во масното ткиво на школките (пр. остриги, дагњи) за време на цветањето на микроскопските алги. Овој токсин е термостабилен на високи температури и не се уништува со термичка обработка (пр. готвење).

Здравствен ризик. Може да предизвика дијареично труење со школки (*Diarrhetic Shellfish Poisoning, DSP*), со симптоми, како што се гастроинтестинални нарушувања, гадење, повраќање абдоминални болки и дијареја, кои се јавуваат неколку часа по консумирањето и траат 2-3 дена.

Бревитоксини. Биотоксини кои ги продуцираат динофлагелати од родот *Karenia brevis*, присутни во школки кои се контаминираат за време на цветањето на микроскопските алги.

Здравствен ризик. Предизвикуваат гастроинтестинални и невролошки нарушувања, како што се дијареја, трпнење на усните, вртоглавица, тахикардија и респираторни проблеми.

Домоинска киселина. Биотоксин кој го продуцираат микроскопски алги од родот *Pseudonitzschia*, а во некои случаи и морски црвени алги од родот *Chondria*. Најчесто се акумулира во школки, како што се остриги и дагњи.

Здравствен ризик. Домоинската киселина предизвикува амнестичко труење со школки (*Amnesic Shellfish Poisoning, ASP*), кое се манифестира со гастроинтестинални симптоми (пр. гадење, повраќање, дијареја), а во потешки случаи може да предизвика невролошки оштетувања и трајно губење на краткотрајната меморија.

Присуството на морски биотоксини во храната претставува значаен предизвик за јавното здравје, особено во контекст на неповолните климатски промени и зголемената човечка активност, кои имаат силно влијание врз морските екосистеми. Неопходни се нови стратегии за подобрување на мониторингот и управувањето со морските биотоксини, преку развој на напредни технологии и подлабоко разбирање на еколошките фактори коишто влијаат врз нивното создавање и врз здравствените ризици што ги предизвикуваат. Меѓународните агенции и организации, најчесто FDA,

EFSA и Codex Alimentarius (FAO/WHO), спроведуваат редовен мониторинг, воспоставуваат максимални дозволени граници за морските биотоксини во храната и развиваат регулаторни стандарди за безбедност на храната.

6.4. Биогени амини и токсини од микроорганизми

Биогените амини се органски соединенија кои настануваат при декарбоксилација на аминокиселините во присуство на ензимите декарбоксилази, кои најчесто се од микробиолошко потекло. Имаат важни физиолошки функции во организмот (пр. дејство како невротрансмитери, психоактивни и вазоактивни супстанции, регулација на генска експресија, учество во растот и диференцијација на клетките, гастрична секреција, имунолошкиот одговор, како и во воспалителните процеси). Тие можат да бидат *ендогени*, произведени во организмот, или *егзогени*, внесени преку храна. Токсичните биогени амини во храната (пр. хистамин и тирамин) можат да предизвикаат здравствени проблеми ако се акумулираат во организмот.

Хистамин. Биоген амин кој предизвикува скромбоидно труење со храна, најчесто како последица од консумирање расипана риба (пр. туна, скуша, сардина и други слични риби). Причината за ова труење е акумулацијата на висока концентрација на хистамин, кој настанува при разградба на аминокиселината хистидин во месото од рибата, под дејство на бактерии, како резултат на несоодветни услови на чување или складирање на прехранбените производи. Скромбоидното труење се манифестира со симптоми слични на алергиска реакција, како што се црвенило на кожата, осип, главоболка и гастроинтестинални тегоби. Во потешки случаи можат да се појават и респираторни нарушувања.

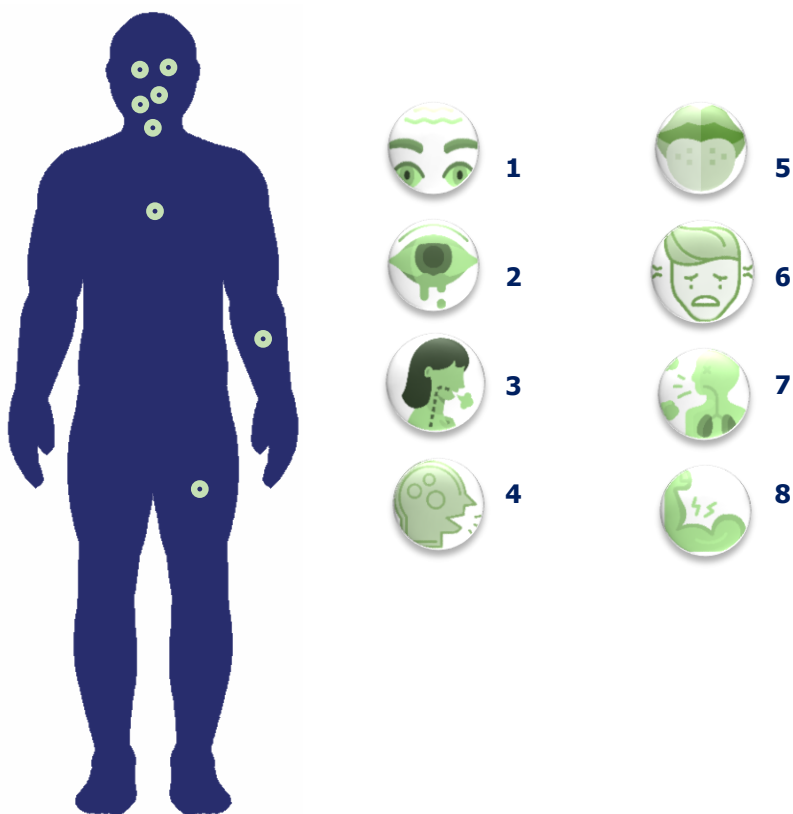
Тирамин. Биоген амин кој природно се јавува во различни прехранбени производи, особено во ферментирана храна, како што се зрели сирења, сувомеснати производи, вино, пиво, кисела зелка и соја-сос. Тираминот се формира при микробиолошка декарбоксилација на аминокиселината тирозин. Во организмот се метаболизира во присуство на ензимот моноамино оксидаза (MAO).

Кај лица кои користат лекови (MAO-инхибитори¹⁰⁰), акумулација на тираминот може да доведе до нагло покачување на

¹⁰⁰ Група лекови кои се користат во терапија на различни психијатриски и невролошки нарушувања (пр. депресија и Паркинсонова болест). Тие ја инхибираат активноста на ензимот MAO, кој е одговорен за разградување на невротрансмитерите во мозокот, како што се серотонин, допамин и норадреналин. Со блокирањето на дејството на MAO, се зголемува нивната концентрација, што придонесува за подобрување на невротрансмисијата и олеснување на симптомите на нарушувањето.

крвниот притисок (хипертензивна криза), главоболка, потење, тахикардија и во потешки случаи – мозочно крвање или срцев удар. Поради тоа, пациентите кои примаат МАО-инхибитори мора строго да избегнуваат храна богата со тирамин.

Токсини од микроорганизми (бактериска контаминација). Ботулинскиот токсин е невротоксин, производ на метаболизмот на анаеробната бактерија *Clostridium botulinum*. Оваа бактерија може да биде присутна во контаминирани сувомесни производи, како и во сушено или чадено месо што се консумира директно без претходна термичка обработка. Ботулинскиот токсин е еден од најмоќните познати природни токсини, со сериозни последици по здравјето. Труењето, познато како ботулизам, се манифестира со невролошки нарушувања, гастроинтестинални симптоми и прогресивна мускулна слабост, која во потешки случаи може да доведе до смртен исход. На Слика 25 се прикажани вообичаените клинички симптоми на ботулизам, како што се: спуштени очни капаци (1), заматен вид (2), болки при голтање (3), нејасен говор (4), сува уста (5), мускулна слабост на лицето и вратот (6), потешкотии со дишењето (7) и општа мускулна слабост на рацете и нозете (8).



Слика 25. Клинички симптоми на ботулизам

Природните хемикалии присутни во храната имаат заштитна функција за организмите што ги синтетизираат, но исто така можат да бидат штетни за луѓето доколку храната не се складира, обработува и консумира на соодветен начин. Овие хемикалии можат да предизвикаат различни здравствени нарушувања поврзани со храна, вклучувајќи труење, оштетување на органите, канцерогени ефекти и невролошки нарушувања. Подигнувањето на јавната свест, како и спроведувањето на соодветни практики за ракување, складирање и термичка обработка на храната, се од суштинско значење за намалување на ризиците поврзани со нивната изложеност.

6.5. Генетски модифицирани организми – токсичност и безбедност на храна

Генетски модифицираните организми (ГМО) се организми чиј генетски материјал е изменет преку техники на генетски инженеринг за да се постигнат одредени својства, како што се: отпорност на штетници, толеранција на хербициди, подобрена хранлива вредност или забрзан раст. Иако ГМО се составен дел од модерното земјоделство и производство на храна, прашањата за нивната токсичност и безбедност на храната остануваат и понатаму во фокусот на научните истражувања и регулаторните проценки.

Оценувањето на безбедноста на ГМО главно вклучува анализа на потенцијалните здравствени ризици при нивното консумирање. Овие ризици се разгледуваат од повеќе аспекти, како што се: алергеност, токсичност, промени во хранливата вредност и долготрајните ефекти врз здравјето. WHO, FAO, FDA и EFSA вршат темелни проценки на безбедноста на ГМО пред нивното одобрување за употреба во исхраната. ГМО можат да се поделат во две главни категории, и тоа:

1. *Генетски модифицирани растенија*, како што се Bt-памук¹⁰¹, Roundup Ready соја¹⁰², Golden Rice¹⁰³ (златен ориз) и Bt-пченка¹⁰⁴. Овие култури се генетски изменети за да изразат одредени

¹⁰¹ Bt-памук содржи гени од бактеријата *Bacillus thuringiensis*, што го прави отпорен на одредени инсекти.

¹⁰² Roundup Ready сојата е генетски модифицирана соја која е отпорна на хербицидот глифосат, активна супстанца во препарат Roundup на фирмата Monsanto (САД), која од 2018 година е дел од корпорацијата Bayer. Сојата има вграден ген кој ја прави отпорна на глифосат. Земјоделците можат да го користат хербицидот за да го уништат плевелот околу сојата без да ја оштетат самата соја.

¹⁰³ Golden Rice е генетски модифициран ориз кој е дизајниран да содржи повисоки нивоа на витамин А, со цел да помогне во борбата против дефицитот на витамин А.

¹⁰⁴ Bt-пченка е генетски модифицирана сорта на пченка која е создадена да биде отпорна на одредени инсекти.

карактеристики, како што се отпорност на инсекти (Bt-токсин), толеранција на хербициди и подобрена хранлива вредност (златен ориз со зголемена концентрација на витамин А).

2. *Генетски модифицирани животни*, како што се генетски модифициран лосос кој расте побрзо од неговиот природен, немодифициран вид (не-ГМО лосос) и модифицирани видови добиток со подобрена отпорност кон болести.

Главните цели во развојот на ГМО се зголемување на земјоделското производство, подобрување на безбедноста на храната и решавање на некои предизвици поврзани со климатските промени, штетниците и неисхранетоста.

6.5.1. Безбедност на генетски модифицирана храна

Оценката за безбедност на ГМО опфаќа испитување на потенцијалната токсичност, алергеност и разликите во нутритивниот состав во споредба со традиционалната (не-ГМО) храна. Токсиколошките испитувања претставуваат клучен дел од оваа проценка, со цел да се осигури дека генетските модификации не доведуваат до создавање на штетни супстанции. Испитувањето на потенцијалната токсичност на ГМО вклучува анализа на новосинтетизирани протеини, откривање на ненамерни хемиски промени, испитување на акутна и хронична токсичност, *in vitro* испитувања и метаболички студии. На пример:

Испитување на нови протеини. Овој процес опфаќа анализа на протеините кои се внесени во ГМО преку генетска модификација, со цел да се утврди дали тие покажуваат сличности со познати алергени¹⁰⁵ или биотоксини. Во оваа анализа се користат различни методи, како што се *секвенцирање на генетскиот материјал* за идентификација и карактеризација на новосинтетизирани протеини (1) и *биохемиски и функционални испитувања* за проценка на потенцијалната токсичност или алергогеност на протеините (2).

Воведувањето на нови протеини во ГМО е честа практика. Пример за тоа е Bt-пченката, која содржи ген од бактеријата *Bacillus thuringiensis*, кој носи информација за синтеза на протеинот Cry1Ab. Овој протеин е токсичен за одредени инсекти штетници, но бројните научни испитувања покажале дека не претставува ризик за здравјето на луѓето при консумирање на ГМО-храна. Анализата на новите протеини претставува основа за спроведување на *in vitro* испитувања и понатамошни токсиколошки студии.

¹⁰⁵ Алергени се супстанции (најчесто протеини) кои можат да предизвикаат алергиска реакција кај чувствителни луѓе. Овие супстанции го активираат имунолошкиот систем, кој ги препознава како закана за организмот.

Ненамерни хемиски промени. Генетските модификации можат ненамерно да предизвикаат промени во хемискиот состав на ГМО, при што може да се создадат нови или изменети соединенија со потенцијално токсични или алергогени својства.

Испитување на акутна и хронична токсичност. Тестовите за *акутна токсичност* се насочени кон утврдување на непосредните ефекти од консумирање на ГМО, најчесто со примена на модели на животни. Долготрајните студии за *хронична токсичност* се спроведуваат со цел да се проценат потенцијалните ризици, како што се оштетување на органи, канцерогени ефекти и хормонални нарушувања.

In vitro лабораториски испитувања. Се спроведуваат во контролирани услови, најчесто на клеточни култури или ткива, со цел проценка на потенцијалната токсичност на одредени супстанции (пр. нови протеини во ГМО). Во овие студии се користат различни методи за утврдување на *цитотоксичност* (проценка на способноста на новите протеини да предизвикаат оштетување на клетките), *генотоксичност* (проценка на способноста на новите протеини да предизвикаат мутации или оштетување на DNA) и *промени во метаболизмот* (испитување на влијанието на новите протеини врз нормалните метаболички процеси во клетките).

Метаболички студии. Опфаќаат испитување на метаболитите и нивното потенцијално несакано дејство врз организмот на луѓето.

Испитување на потенцијалната алергогеност. Ова е еден од најважните аспекти во проценката на безбедност на ГМО со кој се утврдува дали генетската модификација може да доведе до создавање на нови алергени во храната или да го зголеми нејзиниот алергиски потенцијал. Испитувањата на алергогеноста се спроведуваат преку различни методи, како што се секвенционирање на протеините, *in vitro* и *in vivo* испитувања.

Секвенцирање на протеините е клучен чекор во проценката на алергеноста на ГМО, бидејќи овозможува:

- Идентификација на аминокиселинската секвенца на новите протеини во ГМО.
- Биоинформатичка анализа преку споредба со бази на податоци за познати алергени, како што е WHO/IUIS Allergen Database¹⁰⁶, со цел да се утврди дали новите протеини во ГМО-

¹⁰⁶ WHO/IUIS Allergen Database е меѓународна база на податоци која содржи информации за клинички потврдени алергени. Развиена е во соработка помеѓу WHO и Меѓународната унија на имунолошки здруженија (International Union of Immunological Societies, IUIS). Претставува официјален извор за класификација на алергените од различни извори. Базата е јавно достапна и може да се пристапи преку официјалната веб-страница: www.allergen.org.

храната имаат структурни или функционални сличности со веќе познати алергени.

- Предвидување на имунолошкиот одговор. Имунолошкиот систем на човекот може да препознае одредени аминокиселински секвенци како алергени. Ризикот од појава на алергиска реакција се оценува преку анализа на сличноста на протеините во ГМО со познати алергени.

Ако новите протеини покажуваат висок степен на сличност со познати алергени, следуваат дополнителни испитувања за потврдување на нивниот алергиски потенцијал, како што се *in vitro* и *in vivo* испитувањата.

***In vitro* испитувања.** Се изведуваат надвор од жив организам, најчесто во контролирани лабораториски услови со примена на ЕЛИСА методот (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) за откривање на потенцијални алергени преку реакција на врзување со антитела¹⁰⁷.

***In vivo* испитувања.** Потенцијалната алергиска реакција се утврдува со испитувања кои се изведуваат на лабораториски животни. Карактеристичен пример е генетски модифицираната соја, која може да произведе протеини способни да предизвикаат алергиски реакции во организмот.

Во процесот на проценка на безбедноста на ГМО, еден од клучните аспекти е испитувањето на промените во нивниот нутритивен состав во споредба со традиционалната (не-ГМО) храна. Овој пристап е познат како компаративна нутритивна анализа и со неговата примена се обезбедуваат повеќе придобивки, меѓу кои осигурување на безбедноста на ГМО-храната, одржување на нутритивната рамнотежа, подобрување на нутритивниот профил и откривање на потенцијалните ризици. Испитувањето на нутритивната вредност на ГМО се спроведува со:

- Хемиска анализа на составот и споредување на клучните нутриенти во ГМО и не-ГМО храна (пр. протеини, јаглехидрати, масти, витамини, минерали и антиоксиданси);
- Функционални студии, со кои се следат ефектите на ГМО-храна врз метаболизмот, варењето и апсорпцијата на нутритивните супстанции;

¹⁰⁷ Антитела (имуноглобулини, Ig) се протеини кои ги произведува имунолошкиот систем на организмот, како одговор на присуство на непознати супстанции и организми, како што се одредени хемикалии, лекови, биотоксини, вируси, бактерии, полен и други алергени. Тие служат за препознавање и неутрализирање на овие потенцијално штетни супстанции.

- Метаболомски¹⁰⁸ анализи, преку испитување на метаболитите во ГМО со цел утврдување на присуство на нови или непознати соединенија;
- Испитувања врз животни и луѓе, со проучување на биорасположливоста на нутриентите и анализа на долготрајните ефекти врз здравјето на луѓето.

Генетските модификации можат да имаат позитивни или негативни ефекти врз нутритивниот состав на храната. Позитивен пример е „златниот ориз“, збогатен со β -каротен кој помага во спречување на недостаток на витамин А. Негативните ефекти опфаќаат промени во биорасположливоста и концентрацијата на нутритивните супстанции, како и ненамерни промени во нутритивната вредност на храната со намалување на есенцијалните витамини или со зголемување на штетните супстанции (пр. фитати и лектини) во составот на храната.

6.5.2. Регулаторни процедури за безбедност на генетски модифицирани микроорганизми

Улогата на регулаторните агенции во контролата на ГМО е од суштинско значење за обезбедување високо ниво на јавно здравје, безбедност на храната, заштита на животната средина и регулирање на нивната употреба во земјоделството и прехранбената индустрија. Овие агенции, како на национално, така и на меѓународно ниво воспоставуваат законски рамки, технички стандарди и протоколи за проценка, следење и контрола на ГМО пред нивната комерцијална употреба.

Пред да бидат одобрени за употреба, секој ГМО мора да помине низ детални и ригорозни процедури за проценка на безбедноста, кои опфаќаат повеќе аспекти, како што се молекуларна и генетска карактеризација, токсиколошки и алергиски потенцијал, нутритивна вредност и можни еколошки влијанија, прикажани во Табела 37. Во согласност со националните и меѓународните регулативи, многу системи за надзор предвидуваат и постмаркетиншко следење за идентификација на евентуални долготрајни ефекти врз здравјето на

¹⁰⁸ Метаболомските анализи претставуваат современ истражувачки пристап кој овозможува сеопфатна квалитативна и квантитативна карактеризација на малите молекули, метаболити, присутни во одредени биолошки примероци (пр. крв, урина, ткиво, клетки) во даден момент. Овие метаболити се крајни производи на клеточните процеси, а нивната анализа овозможува детално разбирање на физиолошката состојба на организмот. Поради мултидисциплинарниот пристап и високата информативна вредност, метаболомиката има значајна примена во биомедицината, токсикологијата, фармацијата, нутриционизмот и агрономијата.

луѓето и функционирањето на екосистемите. Овој пристап обезбедува континуирана контрола и можност за навремена интервенција доколку се појават неочекувани ризици.

Табела 37. Постапки за испитување на безбедност на генетски модифицирани организми

Постапка и опис
- <i>Молекуларна и генетска карактеризација</i> – анализа на генетските модификации, локацијата на вметнатиот генетски материјал, неговата експресија и стабилност низ повеќе генерации. - <i>Токсиколошки испитувања</i> – проценка на можната акутна, субхронична и хронична токсичност врз модели на животни, за утврдување на потенцијалниот ризик по здравјето на луѓето. - <i>Алергиски потенцијал</i> – испитување на потенцијалната алергеност на новите протеини од генетската модификација преку споредба со познати алергени и соодветни <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i> испитувања. - <i>Нутритивна проценка</i> – споредба на нутритивниот профил на ГМО со неговиот немодифициран аналог, за утврдување на евентуални значајни нутритивни разлики. - <i>Еколошка проценка</i> – континуирано следење и испитување на можните влијанија врз животната средина, како што е ризикот од хоризонтален пренос на гени во култури кои не се генетски модифицирани, за да се добијат сигурни докази дека ГМО не влијаат негативно врз биодиверзитетот или екосистемите. - <i>Регулаторно одобрување</i> – надлежните национални и меѓународни агенции (пр. EFSA, FDA, EPA, Codex Alimentarius и OECD¹⁰⁹) спроведуваат независни научни проценки и донесуваат одлуки за одобрување или забрана на ГМО. - <i>Означување и постмаркетиншки мониторинг</i> – по одобрувањето се спроведува означување на ГМО производите, како и долготрајно следење на нивното влијание врз здравјето на луѓето и животната средина.

ГМО претставуваат значајна технологија во современото земјоделство, со цел зголемување на производството на храна и намалување на употребата на пестициди. Досегашните научни истражувања укажуваат дека ГМО не претставуваат поголем ризик од традиционалната храна. Благодарение на строгите регулаторни процедури и испитувања, ГМО се сметаат за безбедни за употреба, а континуираните научни достигнувања и иновации продолжуваат да ги следат нивните потенцијални ризици. Соработката помеѓу националните и меѓународните регулаторни агенции е неопходна за обезбедување на безбедност, транспарентност и контрола врз употребата на ГМО во храната, земјоделството и медицината.

¹⁰⁹ Организација за економска соработка и развој (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD).

Поглавје 7. Хемикалии формирани во текот на преработка на храна

Терминот *преработка на храна* се однесува на различни технолошки постапки кои се применуваат за трансформирање на суровите земјоделски производи од растително и животинско потекло во соодветни прехранбени производи погодни за консумирање. Преработката има клучна улога во подобрување на безбедноста на храната, зачувување или зголемување на нејзината нутритивна вредност, вкусот, текстурата и продолжување на рокот на траење.

Сепак, одредени процеси на преработка можат да доведат до формирање на штетни или потенцијално токсични супстанции. Овие супстанции често се формираат како *ненамерни секундарни производи* во текот на одредени физички, хемиски или микробиолошки промени кои се случуваат во различни фази од производниот процес, од подготовка на суровините, преку термичка обработка и пакување, до конзервирање и складирање на производите.

Најчестите технолошки постапки во преработката на храната кои можат да доведат до формирање на овие супстанции се физички процеси (пр. мелење, дробење, филтрирање, сушење), термички процеси (пр. варење, печење, пржење, пастеризација, стерилизација), (био)хемиски процеси (пр. ферментација, маринирање, киселење, конзервирање), складирање при несоодветни температури или подолг временски период, како и амбалажирање, особено при користење на материјали кои имаат потенцијал за миграција на супстанции во храната. Затоа, разбирањето на механизмите преку кои овие супстанции се формираат, како и факторите кои ја поттикнуваат нивната појава (температура, pH, време, вид на храна и ниво на влага) е од суштинско значење за развојот и примената на безбедни и ефикасни технологии за преработка и одржување безбедност на храната. Во зависност од нивното количество, хемиската природа и времетраењето на изложеност, овие супстанции претставуваат потенцијален здравствен ризик за луѓето.

Во современата прехранбена технологија, примената на контролирани услови при преработката на храната е од клучно значење за намалување на потенцијалните ризици на овие супстанции преку оптимизација на процесите и одржување високо ниво на безбедност на финалните производи. Општите принципи во преработка на храната кои најчесто се поврзуваат со формирање на токсични супстанции се: обработка со топлина, примена на биохемиски процеси, како и пакување и складирање на производите.

7.1. Обработка со топлина и формирање на токсични супстанции

При *термичка обработка* на храната на високи температури се одвиваат различни хемиски реакции, од кои најзначајни во контекст на безбедноста се Мајардовата реакција и формирањето на акриламид. Покрај нив, под овие услови може да дојде до создавање и на хетероциклични ароматични амини, полициклични ароматични јаглеродороди, фурани, хидроксиметилфурфурал, како и напредни производи на гликација. Овие соединенија се формираат како резултат на комплексни интеракции помеѓу шеќери, аминокиселини, липиди и други супстанции присутни во храната. Во одредени случаи, тие покажуваат токсичен потенцијал со мутагени, канцерогени и про-инфламаторни својства поради кои се предмет на интензивно научно и регулаторно следење. Оттаму, присуството на овие соединенија во термички обработените прехранбени производи претставува значаен фактор при оценката на нивната безбедност и во развојот на стратегии за намалување на ризиците поврзани со термичката обработка. Во храна богата со липиди, при изложеност на кислород, топлина и светлина се создаваат слободни радикали и токсични супстанции со изразени несакани ефекти врз здравјето на луѓето.

Исто така, при *несоодветно ладење* на храната може да се формираат токсични супстанции, како што се биогени амини или други супстанции кои ги продуцираат одредени психотрофни бактерии¹¹⁰ активни при ниски температури.

A. Мајардова реакција и формирање на акриламид

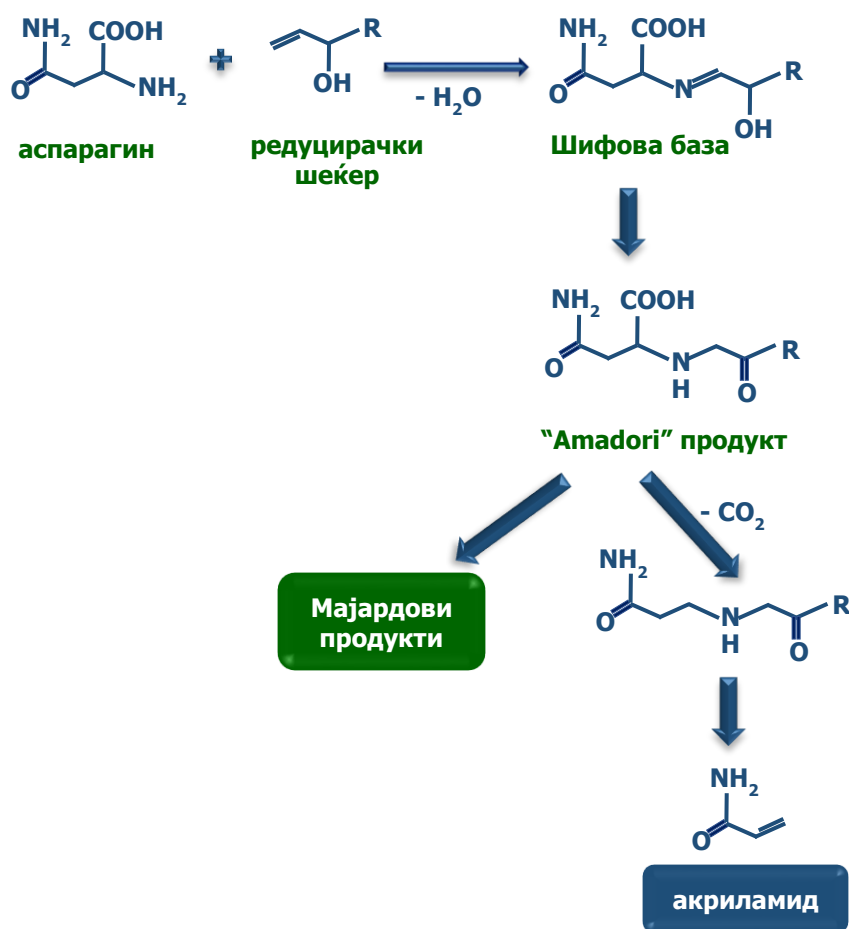
Една од најзначајните хемиски реакции кои се одвиваат при термичка обработка на храна на високи температури (пр. пржење, печење и чадење) е Мајардовата реакција (*Maillard reaction*), неконтролирана, неензимска реакција меѓу аминокиселини, особено аспарагин и редуцирачки шеќери (пр. глукоза и фруктоза). Оваа реакција е одговорна за кафеавата боја, вкусот и аромата на термички обработената храна, но истовремено може да доведе и до формирање на акриламид, супстанца со потенцијално канцерогено дејство.

Формирањето на акриламид започнува со кондензација на аспарагин со редуцирачки шеќер, при што се создава N-глукозид, кој понатаму преку Шифова база¹¹¹ и понатамошни реакции на преуредување и декарбоксилација, доведува до создавање на Amadori

¹¹⁰ Бактерии кои можат да растат на ниски температури (до 0°C), но нивниот оптимален раст се одвива при 20-30°C. Тие се особено важни за индустријата за храна, бидејќи можат да предизвикаат контаминација и при ниски температури.

¹¹¹ Нестабилан интермедиер кој настанува во реакција меѓу амин и алдехид/кетон.

продукти¹¹². Токму овие производи се одговорни за појавата на карактеристичната боја и вкус кај печената и пржената храна, но и за продукција на акриламид како несакан нуспроизвод во присуство на високи температури и ниска влажност. На Слика 26 е прикажан основниот механизам на формирање на акриламид преку Мајардовата реакција.



Слика 26. Механизам на формирање акриламид

Акриламид. Најчесто се формира во храна богата со скроб, како што се компири и житарки, при термичка обработка на висока

¹¹² Стабилни, ранонастанати интермедиери во Мајардовата реакција, добиени со преуредување на Шифова база. Тие имаат значајна улога во развојот на сензорните својства на храната, но под одредени услови може да доведат до формирање на несакани нуспроизводи, како што се акриламид, реактивни кислородни видови и други потенцијално токсични соединенија.

температура над 120°C, особено при печење, пржење или чадење. Покрај температурата, врз неговото формирање влијаат и неколку други фактори, како што се времето и видот на термичка обработка, состав на храната (содржина на вода, pH, присуство на аспарагин и редуцирачки шеќери), услови на складирање на суровината и додавање адитиви во храната. Подолгата термичка обработка, особено при пржење и печење, води кон повисоки концентрации на акриламид. Исто така, поголемото количество на природно присутен аспарагин, особено при алкална pH (>8), значително ја интензивира синтезата на акриламид.

Количеството на вода во храната има значајна улога во синтезата на акриламид и е тесно поврзана со температурата и времетраењето на термичката обработка. Водата влијае врз хемискиот состав на храната, вклучително и врз прекурсорите на акриламид, и може да предизвика фазни промени. Промените во содржината и активноста на водата за време на загревањето можат да влијаат на брзината на формирање на акриламид. Истражувањата покажуваат дека сè додека има испарување на водата и температурата останува под 100°C, акриламид не се формира. Од друга страна, пониската содржина на влага во производот овозможува поголема синтеза на акриламид при повисоки температури на обработка.

Покрај тоа, одредени додатоци во храната можат да влијаат на неговото формирање. На пример, аскорбинската киселина покажува способност за намалување на концентрацијата на акриламид во некои прехранбени производи. Исто така, условите за складирање на суровините пред обработката можат значајно да влијаат врз концентрацијата на акриламид во финалниот производ. Кај компирите кои се чуваат на ниска температура (<4°C) може да дојде до зголемување на нивото на редуцирачки шеќери, како резултат на процесот познат како „засладување предизвикано од студ“ (*cold-induced sweetening*, CIS). Овој феномен настанува поради разградба на скробот во шеќери, како дел од адаптацискиот одговор на компирот на стресот предизвикан од ниски температури. Исто така, метаболичките промени во клетките на компирот доведуваат до акумулација на шеќери, кои делуваат како природни „антифриз“ хемикалии и го намалуваат ризикот од оштетување предизвикано од мразот. CIS значајно придонесува за потемнување на пржените компири и формирање на акриламид поради реакцијата помеѓу редуцирачките шеќери и аминокиселините при обработка на висока температура.

Намалувањето на изложеност на акриламид преку храната се поврзува со контролирање и намалување на влијанието на факторите кои го поттикнуваат неговото формирање. Ова се постигнува преку

избор на соодветни технологии и методи на преработка на храна, како што се бланширање, користење на пониски температури при готвење или додавање на антиоксиданси. Таквите пристапи овозможуваат намалување на концентрацијата на акриламид, без значително нарушување на физичко-хемиските, текстурните и органолептичките својства на храната.

Здравствен ризик. Акриламидот покажува токсични ефекти врз повеќе биолошки системи во организмот, како што се репродуктивниот, генитоуринарниот и нервниот систем, со посебен акцент на неговиот потенцијален канцероген ефект кај луѓето при хронична изложеност преку храната. Невротоксичноста на акриламидот опфаќа оштетувања на централниот и периферниот нервен систем. Кај луѓето, клиничките манифестации вклучуваат сензорна¹¹³ или моторна¹¹⁴ периферна невропатија, поспаност и церебрална атаксија¹¹⁵. Кај експериментални животни, изложеноста на акриламид предизвикува слабост на скелетните мускули, атаксија¹¹⁶, нарушена функција на задните екстремитети и губење на телесна маса. Предложените механизми за невртоксичното дејство на акриламидот вклучуваат директна инхибиција на невротрансмисијата, клеточни оштетувања, инхибиција на есенцијалните ензими и нарушување на специјализираниот интрацелуларен транспорт кој се одвива внатре во самите нервни клетки.

Б. Формирање на хетероциклични ароматични амини, полициклични ароматични јаглеводороди, фурани и 5-хидрокси метилфурфурал

Хетероциклични ароматични амини (Heterocyclic aromatic amines, HAA) се создаваат при готвење на месото на високи температури, особено при печење на скара или пржење. Овие соединенија настануваат преку сложени хемиски реакции помеѓу аминокиселините, креатинот (природно присутен во мускулното ткиво) и шеќерите во месото. Процесот започнува со термичка деградација на креатинот и аминокиселините, кои при високи

¹¹³ Сензорна периферна невропатија вклучува оштетување на сетилните нерви и се манифестира со пецкање, вкочанетост и намалено чувство за допир, температура, болка или положба на телото.

¹¹⁴ Моторна периферна невропатија вклучува оштетување на моторните (движечки) нерви и се манифестира со слабост во мускулите, намален мускулен тонус, грчеви или несакани мускулни контракции и потешкотии при движење или одење.

¹¹⁵ Невролошко нарушување кое произлегува од оштетување или дисфункција на делот од мозокот одговорен за координација на движењата, рамнотежа и фина моторика.

¹¹⁶ Неспособност за координирање на мускулните движења, особено при одење, стоење, движење на рацете или говор.

температури (150–200°C) реагираат со шеќерите преку Мајардова реакција. Оваа реакција е одговорна за создавање на аромата и кафеавата кора на месото, но истовремено доведува до формирање на НАА.

Количеството на НАА во месото зависи од начинот на готвење, температурата, времетраењето на термичка обработка и видот на месото (пр. црвеното месо содржи повеќе креатин, што води до повисоки концентрации на НАА). Намалување на НАА во храната може да се постигне со маринирање на месото, готвење на пониски температури и избегнување директен контакт со пламенот.

Епидемиолошките и клиничките докази упатуваат на поврзаност помеѓу изложеноста на високи нивоа на НАА и зголемен ризик од неколку видови малигни заболувања. Изложеноста на НАА е поврзана со формирање на DNA адукти, индукција на оксидативен стрес и воспалителни процеси. Исто така, НАА може да ја нарушат невролошката функција преку стимулирање на оксидативен стрес и активирање на митохондријална апоптоза. Истражувањата врз клеточни и животински модели покажуваат дека изложеноста на НАА е поврзана со невротоксични ефекти слични на оние кај Паркинсоновата и Алцхајмеровата болест, што укажува дека овие соединенија може да претставуваат потенцијални ризик-фактори за развој на невродегенеративни заболувања.

Полициклични ароматични јаглеводороди (Polycyclic aromatic hydrocarbon, PAH) се формираат при непотполно согорување на органски материјали, како што се дрво, јаглен, нафта и масти. Во прехранбената индустрија, PAH најчесто се создаваат при термичка обработка на храната, вклучително чадење, печење на отворен пламен, пржење на високи температури, како и при индустриски процеси на сушење со директен пламен или користење на контаминирани суровини.

Одредени прехранбени производи (пр. месо, риба и сирење) често се изложуваат на овие техники со цел подобрување на вкусот и продолжување на рокот на траење, особено преку традиционален или индустриски процес на чадење. Притоа, PAH се формираат како резултат на пиролиза на мастите и соковите од месото кои капат врз жешката површина на остатоци од изгореното дрво или директно во пламенот, со што предизвикуваат создавање на чад кој содржи PAH. Овие соединенија потоа се таложат на површината на храната преку чадот. PAH се познати канцерогени супстанции кои се поврзуваат со зголемен ризик од појава на одредени видови рак, особено рак на белите дробови, кожата и гастроинтестиналниот тракт.

Фуран е токсична супстанца која се формира во храната како несакан нуспроизвод при термичката разградба на јаглехидрати, аминокиселини и аскорбинска киселина на високи температури.

Неговото присуство е забележано во различни видови храна, особено во следниве случаи:

- Термичка обработка на конзервирана и индустриски пакувана храна, како што се различни видови конзервиран зеленчук, супи, сосови и инстант готови оброци.
- Печење, пржење и термичка обработка на кафе, при што високите температури доведуваат до термичка деградација на јаглехидратите и аминокиселините.
- Обработка на житни производи и инстант храна за доенчиња, каде што фуранот може да се формира при сушење или стерилизација на високи температури.
- Пастеризација и стерилизација на овошни сокови и сродни производи, каде топлинската обработка, иако е наменета за уништување на микроорганизми и продолжување на рокот на траење, исто така може да доведе до формирање на фуран.

Долготрајна изложеност на високи нивоа на фуран може да предизвика оштетување на црниот дроб и зголемен ризик од развој на рак. За намалување на изложеноста, се препорачува конзервираната и пакуваната храна да се загрева во отворен сад, со што се овозможува испарување на фуранот пред консумирање.

5-хидроксиметилфурфурал (5-Hydroxymethylfurfural, HMF) е органско хетероциклично соединение кое се формира при термичка обработка на храна богата со шеќери, особено фруктоза и глукоза. Неговото формирање е поврзано со Мајардовата реакција, како и со деградација на хексози во кисела средина. HMF најчесто е присутен во прехранбени производи богати со шеќери кои се подложени на термичка обработка, како што се мед, инстант кафе, суво овошје, печива, карамелизирани производи, житарки за појадок, пржено месо, млечни производи, сурутка во прав, меласа, овошни сокови и алкохолни пијалаци во различни концентрации.

Во медот, HMF¹¹⁷ се создава при термичка обработка, особено во кисела средина и со продолжено време на складирање на повисока

¹¹⁷ HMF во медот често е тема на дискусии меѓу потрошувачите, особено во врска со употребата на метален или дрвен прибор. Спротивно на популарните верувања, користењето метална лажичка од неѓросувачки челик не предизвикува формирање на HMF. Ова соединение се создава при термичка обработка, кога шеќерите, особено фруктозата, се загреваат на температура над 120 °C. Процесот е поинтензивен во кисела средина. Исто така, долго складирање на медот на повисока температура (>40 °C) може да доведе до зголемена концентрација на HMF. Дрвеното вретено, кое често се користи за сервирање мед, има главно естетска, традиционална и практична функција. Тоа овозможува контролирано нанесување и создава визуелен впечаток на „природен“ производ. Митот дека металната лажичка го „оксидира“ медот е неточен, бидејќи медот нема доволно вода за да поддржи такви реакции, особено при краткотраен контакт. Затоа, формирањето на HMF се поврзува со температурата и времетраењето на складирање, додека изборот на прибор има повеќе маркетиншки отколку научен мотив.

температура. Иако свежиот мед речиси не содржи HMF, неговото ниво расте со текот на времето или при несоодветни услови на чување. Поради тоа, HMF се смета за еден од главните индикатори за квалитетот и свежината на медот и другите комерцијални производи. Според Codex Alimentarius, максималното дозволено ниво е 40 mg/kg за мед од умерени климатски подрачја, додека за мед од тропски региони се дозволува до 80 mg/kg, имајќи ги предвид повисоките природни температури. Формирањето на HMF во медот зависи од повеќе фактори, како што се: температура, времетраење на загревањето, pH-вредност, присуство на органски киселини, минерали, водна активност (activity of water, aw)¹¹⁸, видот на сатовите, особено оние од бакар или железо и ботаничкото потекло на медот. Медот со повисока содржина на фруктоза е почувствителен на формирање на HMF, бидејќи фруктозата, како кето-хексоза, има повисока реактивност во споредба со глюкозата.

HMF е широко распространет во современата исхрана. Инстант кафето може да содржи до 6,2 g/kg, додека сушеното овошје, карамелизираните сирупи, соковите и термички обработените домати производи, исто така, содржат значителни количества (> 1 g/kg). Термичката обработка на храната, како што се варење, печење, пржење или пастеризација, има голем придонес во неговото формирање, што укажува дека HMF е често присутна супстанца во процесираните намирници.

Здравствен ризик. Се проценува дека луѓето дневно внесуваат меѓу 30 и 150 mg HMF преку различни прехранбени производи. Сепак, безбедното ниво на внесување на HMF сè уште не е точно утврдено, бидејќи неговиот метаболизам, биотрансформација и излучување зависат од индивидуалните карактеристики на организмот. HMF лесно се апсорбира преку гастроинтестиналниот тракт и се метаболизира во неколку деривати, меѓу кои најзначаен е 5-сулфоксиметилфурфурал (5-sulfoxymethylfurfural, SMF), кој не се елиминира лесно од организмот и покажува генотоксични и потенцијално канцерогени својства.

Истражувања врз животински модели укажуваат дека HMF може да предизвика мутагена активност, оштетувања на DNA, црниот дроб и бубрезите, како и инхибиција на одредени метаболички ензими. И покрај овие наоди, некои студии сугерираат дека HMF може

¹¹⁸ Во микробиологијата и прехранбената технологија, водната активност (aw) се смета за важен показател за безбедност и трајност на храната. За разлика од содржината на влага, која укажува на вкупното количество на присутна вода, aw покажува колку од таа вода е „слободна“ или достапна во еден систем за учество во биолошки или хемиски процеси. Терминот aw се користи за да се покаже колку од водата може реално да поддржи раст на микроорганизми и да влијае врз квалитетот, стабилноста и рокот на траење на прехранбениот производ.

да има и корисни својства во ниски концентрации, како што се антиоксидативно, антивоспалително, антиалергиско и антихиперурикемично¹¹⁹ дејство. Сепак, овие ефекти сè уште се предмет на научни дебати, бидејќи зависат од дозата, биорасположливоста, начинот на внесување и индивидуалниот метаболизам. Поради ваквата двојна природа, HMF е предмет на зголемен интерес на научната заедница и регулаторните агенции. Потребни се дополнителни истражувања за поточна проценка на безбедните нивоа при долготрајна изложеност преку исхраната, како и развој на нови технолошки решенија за намалување на неговото формирање во храната без да се нарушат нејзините сензорни и нутритивни својства.

В. Напредни гликациски завршни производи (*Advanced Glycation End-products, AGE*)

AGE претставуваат група на хемиски различни соединенија кои се формираат како резултат на неензимска реакција помеѓу редуцирачки шеќери и макромолекули, како што се протеини, липиди или нуклеински киселини. Овој процес, познат како гликација, води до создавање на стабилни AGE-соединенија, кои се одговорни за потемнување на храната, посебно при термичка обработка на високи температури (пр. печење, пржење или готвење на скара).

Формирањето на AGE се интензивира при сува термичка обработка, особено кај прехранбени производи богати со протеини и редуцирачки шеќери, како што се месото и пекарските производи. Покрај нивниот придонес кон сензорните својства на храната (пр. боја, вкус и арома), овие соединенија се поврзуваат со бројни штетни здравствени ефекти, меѓу кои се:

- *Хронично воспаление и оксидативен стрес*, кои можат да предизвикаат оштетување на бубрезите и развој на други хронични заболувања во организмот.
- *Кардиоваскуларни заболувања*, како резултат на оштетување на артериите и зголемено згрутчување на крвта во крвните садови.
- *Дијабетес тип 2*, поврзан со зголемена инсулинска резистенција и нарушен метаболизам на глукозата.
- *Невродегенеративни болести*, како што се Алцхајмерова и Паркинсонова болест, поради кумулација на AGE во нервното ткиво и нарушување на клеточната сигнализација.

Поради нивните потенцијално штетни ефекти врз здравјето на луѓето, контролата на внесот на AGE преку исхраната и намалувањето

¹¹⁹ Намалување на покаченото ниво на мочна (урична) киселина во крвта.

на нивното формирање при технолошката преработка на храната претставуваат значаен аспект на превентивната здравствена заштита.

Г. Липиди и формирање на токсични супстанции

Во храната богата со масти и масла, при обработка на високи температури се одвиваат многубројни хемиски реакции кои можат да резултираат со формирање на токсични соединенија.

Оксидација на липиди. Најчест хемиски процес кој се случува во храна богата со масти и масла, особено при изложеност на кислород, топлина, светлина, како и на присуство на метални јони (пр. железо и бакар), кои делуваат како катализатори на процесот. Овој процес може да доведе до создавање на слободни радикали и токсични соединенија, како што се малондиалдехид (malondialdehyde, MDA) и 4-хидрокси-2-ноненал (4-hydroxy-2-nonenal, HNE). Овие соединенија најчесто се формираат при оксидација на омега-3 и омега-6 масни киселини и се карактеризираат со генотоксично дејство и изразени несакани ефекти врз здравјето на луѓето, како што се воспалителни реакции, оксидативен стрес, зголемен ризик од кардиоваскуларни и други хронични заболувања.

Малондиалдехид. Се смета за биомаркер на оксидативен стрес и е поврзан со мутагено и канцерогено дејство, додека *4-хидрокси-2-ноненал* претставува реактивно соединение кое може да предизвика оштетување на DNA и клеточните мембрани, со потенцијално канцерогено и невротоксично дејство.

Оксидацијата на липидите може да се спречи или контролира со примена на антиоксиданси, избегнување на високи температури при готвење, како и со складирање во услови на контролирана температура, влага и изложеност на светлина.

Акролеин. Високо-реактивен незаситен алдехид кој се создава со прегревање на масти и масла, особено при пржење и печење на храната на висока температура. Изложеноста на акролеин може да се случи преку орален пат (пр. храна и вода), респираторен и дермален пат (пр. чад од цигари, издувни гасови од моторни возила, употреба на биоциди, како и преку ендогено генерирање, при што акролеинот се создава во организмот како резултат на метаболизам и пероксидација на липиди.

Се претпоставува дека акролеинот е поврзан со различни хронични заболувања, како што се кардиоваскуларни заболувања, Алцхајмерова болест, заболување на црниот дроб предизвикано од хронично и прекумерно консумирање на алкохол (Alcoholic Liver Disease), дијабетес и хронично опструктивно белодробно заболување (ХОББ). На клеточно ниво, изложеноста на акролеин може да

предизвика различни токсични ефекти, како што се формирање на DNA-адукти, оксидативен стрес, нарушување на митохондријалната функција, оштетување на клеточните мембрани, стрес на ендоплазматскиот ретикулум и имunosупресивни ефекти (имуно дисфункција).

Како резултат на сеприсутноста на изворите и потенцијалните здравствени ризици од акролеин, ЕРА го класифицира акролеинот како токсична хемикалија со висок приоритет. Исто така, Меѓународната програма за хемиска безбедност (International Programme on Chemical Safety, IPCS) на WHO поставила толерантно ниво на дневен внес на акролеин од 7,5 µg/kg т. м./ден.

Транс масти. Трансмастите или трансизомери на масните киселини се создаваат при делумна хидрогенација на растителни масла. Тие се присутни во различни видови преработена храна, како што се маргарин, индустриски пецива и брза храна.

Прекумерниот внес на заситени и трансмасни киселини претставува значаен ризик-фактор за појава на кардиоваскуларни заболувања, инсулинска резистенција, дислипидемија и дебелина. Овие масни киселини поттикнуваат проинфламаторна состојба, која може да доведе до инсулинска резистенција. Исто така, заситените и трансмасните киселини се вклучени во повеќе воспалителни патишта, придонесувајќи кон прогресија на заболувања поврзани со хронично воспаление, автоимуну нарушувања, алергии, малигни заболувања, атеросклероза, хипертензија, срцева хипертрофија, како и други метаболички и дегенеративни нарушувања.

Како последица на тоа, може да се појави липотоксичност во различни целни органи, преку директни ефекти, посредувани од воспалителни патишта и преку индиректни ефекти, вклучително и нарушување на составот на цревната микробиота, што може да предизвика ендотоксемија¹²⁰. Поради овие ризици, модификацијата на животниот стил, вклучително со подобрување на прехранбените навики, се препорачува како ефективна стратегија за превенција и лекување на овие состојби.

Д. Ладно складирање и формирање на токсични супстанции

Ладното складирање или чувањето на храната во ладилници и замрзнувачи претставува една од најефикасните техники за продолжување на рокот на траење и зачувување на безбедноста на

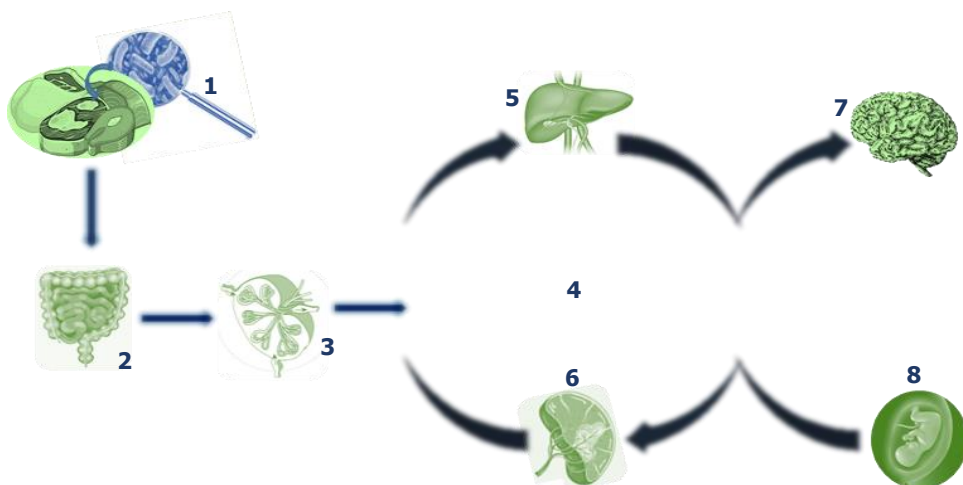
¹²⁰ Медицински термин кој означува присуство на ендотоксини во крвта, што доведува до системски воспалителен одговор. Ендотоксемијата не мора секогаш да биде резултат на инфекција, таа може да биде и метаболичка, како последица на лоша исхрана богата со заситени масти.

прехранбените производи. Сепак, и покрај неговата ефикасност, при несоодветна примена на овој метод може да дојде до формирање на одредени токсични супстанции или до развој на микроорганизми кои можат да предизвикаат сериозни здравствени проблеми кај потрошувачите.

Формирање на биогени амини. Еден од потенцијалните ризици поврзани со ладното складирање е формирањето на биогени амини, особено кај чувствителни категории храна, како што се морските производи (пр. туна и скуша) и ферментираните производи. Биогените амини (пр. хистамин и тирамин) се формираат како резултат на микробиолошка декарбоксилација на аминокиселини, процес кој може да се активира при несоодветни услови на чување. Иако ниските температури го забавуваат растот на микроорганизмите кои учествуваат во продуцирањето на овие амини, тие не го спречуваат целосно нивното формирање. Затоа, строгата контрола на температурните услови и времетраењето на складирање е неопходна за намалување на ризикот од акумулација на биогени амини во храната.

Развој на токсични микроорганизми. Психротрофните бактерии, како што е *Listeria monocytogenes*, имаат способност да преживеат и да се размножуваат при ниски температури, што ги прави особено ризични за храната која се складира во ладни услови, како што се месото, месните и млечните производи и морската храна. Овие микроорганизми се особено важни за индустријата за храна, бидејќи можат да предизвикаат контаминација во ладилниците.

Присуството на *Listeria monocytogenes* може да доведе до развој на листериоза, потенцијално опасна инфекција, особено за бремени жени, новороденчиња, постари лица и лица со ослабен имунолошки систем. Кај здрави лица, листериозата во полесна форма може да се манифестира само со гастроинтестинални симптоми. Меѓутоа, во потешките случаи инфекцијата може да предизвика треска, мускулна болка, симптоми слични на грип и невролошки нарушувања, како што се главоболка, вкочанет врат, конфузија, губење на рамнотежа и конвулзии, доколку бактеријата навлезе во централниот нервен систем. Инкубациониот период не е точно утврден, но се проценува дека симптомите може да се појават од неколку дена до три недели по изложеноста. Шематскиот приказ на инфективниот циклус на *L. monocytogenes* кај човекот е прикажан на Слика 27.



Слика 27. Шематски приказ на инфективен циклус на *L. monocytogenes* кај човекот

По конзумирање на контаминирана храна (1), бактериите можат да ја преминат цревната бариера (2) и да навлезат во лимфниот систем (3) и крвотокот (4), а потоа да се распространат до црниот дроб (5) и слезината (6). Без соодветна контрола на инфекцијата, тие можат да ги инфицираат целните органи, како што се централниот нервен систем (7) и плацентарната бариера (8) кај бремените жени, што може да резултира со менингоенцефалитис и спонтан абортус.

Контролата на температурата и влажноста, заедно со строгото почитување на добрите хигиенски практики при ракување, складирање и подготовка на храната, претставуваат најважните мерки за спречување на развојот на *Listeria monocytogenes* и други психротрофни микроорганизми. Овие мерки се суштински дел од системите за безбедност на храната и заштита на јавното здравје.

7.2. Биохемиски процеси и формирање на токсични супстанции

Биохемиските процеси кои се одвиваат во храната, особено ферментацијата, имаат двојна улога. Од една страна, тие се основа за производство на многу традиционални и индустриски прехранбени производи со подобрени органолептички својства (пр. вкус, мирис и текстура) и подолг рок на траење. Од друга страна, под несоодветни услови, овие процеси може да доведат до формирање на нежелни или токсични супстанции кои претставуваат потенцијален ризик за здравјето на потрошувачите. Затоа, разбирањето на ферментациските биохемиски реакции и контролата на условите под кои се одвиваат се клучни за безбедноста на храната. Покрај тоа, идентификацијата на

критичните точки во процесот на ферментација овозможува навремено спроведување на мерки за превенција и контрола на ризиците.

Ферментација и токсични супстанции. Ферментацијата е природен биохемиски процес во кој микроорганизмите, како што се бактерии, квасци и мувли, ги разградуваат органските соединенија, најчесто јагленхидратите, при што се формираат органски киселини (пр. млечна киселина), гасови (пр. CO₂) или алкохоли (пр. етанол). Овој процес се користи во производство на различни ферментирани прехранбени производи, како што се сирење, јогурт, кисела зелка, пиво, вино, ферментирани месни производи и соја-сос. Сепак, при одредени услови на ферментациониот процес, како што се несоодветна температура, pH, присуство на несакани микроорганизми, контаминација или продолжена ферментација, може да дојде до формирање на токсични супстанции, како што се етанол и неговите метаболити, како и одредени бактериски токсини кои претставуваат ризик за здравјето на луѓето. Во Табела 38 се прикажани условите на нивно формирање и токсичните ефекти на етанол, ацеталдехид и некои бактериски токсини.

Табела 38. Токсични супстанции во ферментирана храна

Етанол и ацеталдехид
- Ферментационските процеси за добивање на прехранбени производи (пр. пиво, вино, кисела зелка и ферментирани овошни сокови) доведуваат до создавање на етанол (алкохол) и други токсични нуспроизводи, како што е ацеталдехидот. - Долготрајна изложеност на етанол може да предизвика токсични ефекти врз црниот дроб и нервниот систем. - Ацеталдехидот има канцероген потенцијал при изложеност во подолг временски период.
Бактериски токсини
- Неправилното ракување со храна или лоши хигиенски услови за време на преработката или складирањето на ферментираната храна може да доведат до контаминација од патогени бактерии, како што се <i>Salmonella</i>, <i>E. coli</i>, <i>Listeria</i> или <i>Clostridium botulinum</i>. - Бактеријата <i>Clostridium botulinum</i> се развива во анаеробни услови без присуство на кислород и продуцира ботулински токсин – силен невротоксин предизвикувач на ботулизам. - Бактеријата <i>Staphylococcus aureus</i> се развива во одредени случаи доколку контаминираната храна не е соодветно термички обработена. Продуцира ентеротоксини, кои можат да предизвикаат труење со храна. - Бактериите кои предизвикуваат расипување на храната можат да продуцираат токсични метаболити, како што се амински соединенија (пр. путресцин и кадаверин) и сулфиди, од кои потекнува непријатниот мирис и вкус на храната.

За да се намали ризикот од создавање токсични супстанции во ферментираните прехранбени производи, потребно е контролирање на условите на ферментација (пр. соодветна температура, pH и времетраење), одржување на добри хигиенски практики, правилно складирање (пр. ниска влажност, соодветна температура), како и контрола на адитиви и другите супстанции (пр. сол и нитрати) кои се користат при производството. Разбирањето на овие ризици и примената на соодветни контролни мерки се од суштинско значење за обезбедување на безбедноста на ферментираните прехранбени производи.

Ензимски реакции и формирање на токсични супстанции.

Ензимската активност во храната може да доведе до распаѓање на протеини, јаглехидрати и липиди, што може да резултира со формирање на токсични супстанции (пр. фуранокумарини и соланин). Ензимите, како што е липоксигеназата во житарки или тиквички, можат да предизвикаат несакани промени во храната во текот на складирањето и обработката.

Фуранокумарини се токсични супстанции кои природно се формираат во некои растенија (пр. целер, магнонос и грејпфрут) како одговор на стресни фактори (пр. оштетување) или како резултат на ензимски реакции кога тие се изложени на светлина или топлина. Овие супстанции предизвикуваат одредени реакции на кожата, како што се фотосензибилност, фотодерматитис¹²¹, промени во пигментацијата на кожата и други несакани ефекти.

Соланин е гликоалкалоид кој се формира во компирите кога тие се изложени на светлина или се оштетени за време на растењето. Неговата концентрација може да се зголеми за време на обработката, особено ако компирите не се соодветно складирани или обработени. Труењето со соланин се манифестира со гадење, повраќање, дијареја, главоболка, слабост и нарушување на нервниот систем.

7.3. Амбалажа и формирање на токсични супстанции

Амбалажата има значајна улога во заштитата на храната од надворешни контаминенти, продолжување на рокот на траење и одржување на нејзиниот квалитет и безбедност. Сепак, одредени хемиски супстанции присутни во материјалите за пакување можат да

¹²¹ Фототоксична реакција претставува воспаление на кожата како резултат на комбинираното дејство на фуранокумарини и изложеност на сончева светлина, особено UVA-зраци. Се манифестира со црвенило, оток, појава на осип, болка и чувство на печење. Во потешки случаи може да се развијат плускавци и хиперпигментација на кожата.

мигрираат во храната, особено при изложеност на високи температури, механички оштетувања или долготраен контакт со прехранбените производи.

А. Пластична амбалажа. Пластиката претставува еден од најчесто користените материјали за пакување на храна и пијалаци. Меѓутоа, одредени супстанции присутни во пластичните материјали, како што се бисфенол А, фталатите и микропластиката, можат да имаат штетно дејство врз здравјето на луѓето.

Бисфенол А (Bisphenol A, BPA) најчесто се среќава во поликарбонатни пластики и во заштитните облоги на лименки за конзервирана храна. Има висок потенцијал за миграција, особено при контакт со кисела храна (пр. доматиен сос или овошје во сируп). Се ослободува при загревање на пластичните садови во микробранова печка или при долготраен контакт со масна храна. BPA предизвикува ендокрино нарушување преку имитирање на дејството на естрогени хормони (пр. естрадиол, естрон и естриол), репродуктивни нарушувања, зголемен ризик од дијабетес тип 2 и кардиоваскуларни заболувања.

Фталатите се користат како омекнувачи во флексибилни пластични материјали и пластични шишиња. Овие соединенија можат да мигрираат во храната при изложеност на високи температури или при механички оштетувања на амбалажата. Фталатите се поврзуваат со хормонски нарушувања, намалена плодност и потенцијални невролошки оштетувања, особено кај децата.

Микропластиката претставува мали честички пластика со големина помала од 5 милиметри (<5 mm), кои можат да се најдат во различни прехранбени производи и пијалаци, особено во пакувана вода и морска храна. Долготрајната акумулација на микропластика во организмот се поврзува со нарушувања во дигестивниот систем, воспалителни реакции и потенцијално нарушување на клеточниот метаболизам.

Б. Метална амбалажа. Во пакувањето на храна, металната амбалажа најчесто се користи во форма на лимени амбалажи за конзервирани прехранбени производи, како и алуминиумска фолија. Металната амбалажа овозможува ефикасна заштита од светлина, влага и гасови, што придонесува за продолжување на рокот на траење на храната. Сепак, при несоодветни услови на складирање или оштетување на внатрешната заштитна облога, постои ризик од миграција на одредени токсични супстанции во храната.

Во Табела 39 се прикажани некои потенцијално токсични супстанции, како што се олово, кадмиум и алуминиум, како и минерални масла и флуорирани соединенија, кои можат да бидат присутни во

метална, хартиена и картонска амбалажа, најчесто користени за пакување на различни прехранбени производи.

Табела 39. Токсични супстанции во метална, хартиена и картонска амбалажа и потенцијални токсиколошки ефекти

Олово и кадмиум
- Може да се најдат во застарени метални конзерви или нискоквалитетни легури. - Предизвикуваат невротоксичност, оштетување на бубрезите и зголемен ризик од рак.
Алуминиум
- Може да мигрира во храната при контакт со кисели или солени производи (пр. домати). - Неговата акумулација во организмот е поврзана со невродегенеративни болести (пр. Алцхајмерова болест).
Минерални масла
- Претставуваат смеси на заситени и ароматични јаглеводороди, присутни во составот на масилата за печатење, - Можат да мигрираат во храната и да се акумулираат во организмот. - Некои од нив имаат потенцијално канцерогено дејство.
Флуорирани соединенија
- Синтетички хемикалии кои се користат поради нивната отпорност на вода, маснотии и топлина. - Присутни во многу производи за секојдневна употреба, индустриски процеси и амбалажа за храна. - Можат да мигрираат во храната, особено при високи температури. - Претставуваат потенцијален ризик за здравјето, бидејќи се неразградливи во организмот и животната средина. Предизвикуваат хормонски нарушувања, мален имунолошки одговор и се поврзуваат со одредени видови рак.

В. Хартиена и картонска амбалажа. Во споредба со пластичната и металната амбалажа, хартиената и картонската амбалажа се сметаат за побезбедни алтернативи за пакување на храна, поради нивната природна основа и биоразградливост. Сепак, и овие материјали можат да содржат или апсорбираат штетни супстанции, кои под одредени услови може да мигрираат во храната. Најчесто идентификувани контаминенти во хартиената и картонската амбалажа се минералните масла (пр. *Mineral Oil Saturated Hydrocarbons*, MOSH, и *Mineral Oil Aromatic Hydrocarbons*, MOAH) и флуорирани соединенија (Per- and Polyfluoroalkyl Substance, PFAS), чии карактеристики и потенцијални токсиколошки ефекти се прикажани во Табела 39.

Миграцијата на токсични супстанции во храната може да се забрза под влијание на неколку фактори, како што се висока температура, времетраење на загревање, контакт со кисела или масна храна, механичко оштетување на металните конзерви или распаѓање на пластичната амбалажа. Намалување на ризикот може да се постигне преку избегнување на загревање храна во микробранова печка, особено во пластични садови кои содржат ВРА и фталати, користење на стаклени или садови од неѓосувачки челик за складирање и загревање храна, филтрирање на водата за намалување на изложеноста на микропластика и употреба на природни материјали за пакување, како што се филмови од пчелин восок или биополимерни превлаки со вградени антимикуробни и антиоксидативни супстанции.

Амбалажата претставува клучен елемент во чувањето и заштитата на храната. Соодветниот избор на безбедни амбалажни материјали, правилното складирање и почитувањето на препораките за нивна употреба можат значително да ги намалат потенцијалните здравствени ризици поврзани со миграцијата на токсични супстанции.

Иако техниките и методите за преработка на храна имаат клучна улога во обезбедувањето на нејзиниот квалитет, безбедност и подолг рок на траење, тие истовремено можат да доведат до формирање на токсични супстанции, како што се: акриламид, хетероциклични ароматични амини, полициклични ароматични јаглеродороди, микотоксини, нитрозамини и други супстанции со потенцијално канцерогено или невротоксично дејство. Разбирањето на физичките, хемиските и биолошките процеси кои се одвиваат при преработката на храна, како и нивните можни здравствени последици, овозможува развивање и примена на побезбедни технологии и стратегии за обработка. Со употреба на современи технолошки решенија и строго почитување на стандардите за безбедност може значително да се намали ризикот од формирање на штетни и/или токсични супстанции и да се обезбеди квалитетна и безбедна храна за потрошувачите.

Почитувањето на законските регулативи и безбедносните стандарди е од суштинско значење за спречување на контаминацијата и обезбедување на квалитет. Исто така, континуираниот мониторинг и контрола на сите фази од производството, складирањето и дистрибуцијата на храната овозможуваат навремено откривање и спречување на потенцијални здравствени ризици.

Поглавје 8. Потенцијални ризици од употреба на пробиотици, пребиотици, синбиотици и постбиотици

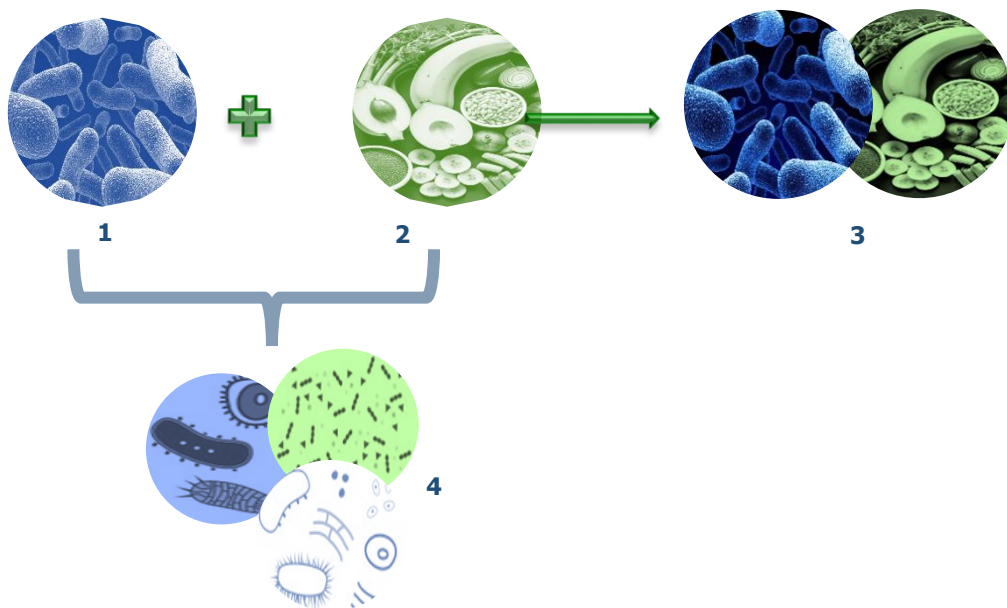
Составот на храната, особено присуството на *хранливите супстанции*, како што се макронутриенти (пр. јаглехидрати, протеини и масти), микронутриенти (пр. витамини и минерали), растителни влакна (пр. целулоза, хемицелулоза, пектин и лигнин), како и *биолошки активните соединенија* (пр. антиоксиданси, пробиотици и пребиотици), има значително влијание врз здравјето, метаболизмот и физиолошките процеси во организмот. Одредени супстанции како што се *антинутритивните супстанции* (пр. оксалати, фитати, танини) можат да имаат неповолен ефект, со тоа што ја попречуваат апсорпцијата на хранливите супстанции во организмот. Балансираната исхрана има директно влијание врз состојбата на цревната микробиота¹²² и значителен придонес во одржувањето на здравјето и превенцијата на различни болести.

Пробиотиците, пребиотиците, синбиотиците и постбиотиците претставуваат биолошки активни супстанции кои имаат значајна улога во одржувањето и унапредувањето на гастроинтестиналното здравје и општата хомеостаза на организмот. Пробиотиците и синбиотиците вклучуваат живи микроорганизми со докажано поволно дејство врз здравјето на домаќинот. Тие, исто така, значително придонесуваат во развојот на функционална храна со изразени здравствени придобивки. Благодарение на нивните изразени биоактивни својства, особено антимикробното дејство, тие се од значење и во контекст на безбедноста и продолжената стабилност на храната. Иако овие сродни биотици генерално се сметаат за безбедни, нивната употреба може да биде поврзана со потенцијално неповолни ефекти, како што се прекумерна стимулација на имунолошкиот систем, алергиски реакции, гастроинтестинални тегоби, развој на антибиотска резистенција, метаболички нарушувања, како и нарушена апсорпција на лекови.

На Слика 28 се прикажани основните разлики помеѓу *пробиотици*, живи микроорганизми, пред сè корисни бактерии (1),

¹²² Сложена заедница на микроорганизми (пр. бактерии, вируси, габи и археи) кои природно го населуваат ГИТ, особено дебелото црево. Овие микроорганизми имаат значајна улога во варењето на храната, метаболизмот, регулирањето на имунолошкиот систем, како и во одржувањето на целокупното здравје на организмот. Археи се микроорганизми кои припаѓаат на посебен домен во живиот свет, одделен од бактерии и еукариоти. Тие се прокариоти, што значи дека немаат клеточно јадро и мембрански органели. Иако морфолошки наликуваат на бактериите, археите поседуваат уникатни молекуларни и биохемиски својства кои ги издвојуваат, како по структурата на клеточната мембрана, така и по механизмите за преживување во екстремни средини.

пребиотици, супстанции кои служат како храна за пробиотиците (2), синбиотици, комбинација од пробиотици и пребиотици (3), и постбиотици, метаболити или биоактивни супстанции кои се продуцираат како резултат на активноста на пробиотиците (4), на пример, при процеси, како што е ферментацијата.



Слика 28. Шематски приказ на основните разлики помеѓу: пробиотици (1), пребиотици (2), синбиотици (3) и постбиотици (4)

8.1. Пробиотици - здравствени и безбедносни аспекти

Пробиотиците се живи микроорганизми кои, внесени во соодветно количество преку храната, го подобруваат здравјето на организмот. Нивното дејство се должи пред сè на подобрување или обновување на цревната микробиота. Благодарение на нивните функционални својства, пробиотиците се применуваат во млечната индустрија, пекарството, индустријата за производство на пијалаци и ферментирана храна (пр. јогурт, кефир, кисела зелка) и како додатоци во исхраната, достапни во различни дозирани форми (пр. капсули, прашоци, течности). Најчестите соеви кои тековно се користат како пробиотици и за кои постојат докази за корисни здравствени ефекти се: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Saccharomyces boulardii*, како и одредени соеви на *Enterococcus faecium* и *Pediococcus*.

А. Здравствени аспекти. Главните здравствени придобивки од консумирање на пробиотиците се поврзани со одржување на дигестивното здравје, зајакнување на имуниот систем, поддршка на менталното здравје и контрола на алергиски реакции. Современите

истражувања упатуваат на дополнителни потенцијални позитивни ефекти од пробиотиците, како што се регулација на телесната маса, заштита од патогени микроорганизми, подобрување на здравјето на кожата, поддршка при уринарни и вагинални инфекции и намалување на воспалителни процеси. Овие ефекти се прикажани во Табела 40.

Табела 40. Здравствени ефекти на пробиотици

Дигестивно здравје	
	- Подобрување на симптомите на дијареја, синдромот на иритабилно црево и воспалителни заболувања на цревата.
Поддршка на имунитетот	
	- Зајакнување на имунолошкиот систем преку модулација на цревната микробиота.
Ментално здравје	
	- Влијаат врз оска црева – мозок, потенцијално намалувајќи ги симптомите на анксиозност и депресија.
Контрола на алергии	
	- Ја намалуваат клиничката слика на егземи и алергии, особено кај деца.
Контрола на телесната маса	
	- Намалување на апетитот и апсорпција на масните, што придонесува за регулирање на телесната маса.
Заштита од патогени	
	- Создаваат заштитна бариера во цревата, спречувајќи го растот и развојот на штетни патогени микроорганизми.
Подобрување на здравјето на кожата	
	- Намалување на симптомите на егзема и акни, како и подобрување на општото здравје на кожата.
Поддршка при уринарни и вагинални инфекции	
	- Превенција и третман на инфекции на уринарниот и вагиналниот тракт преку одржување на балансот на корисните бактерии.
Намалување на воспалителни процеси	
	- Намалување на воспалението во организмот, што е клучно за превенција од различни хронични заболувања.

Меѓу позначајните дополнителни здравствени ефекти на пробиотиците се и нивната способност да ја подобрат интестиналната

апсорпција на калциум (Ca^{2+}) и магнезиум (Mg^{2+}), со што придонесуваат за минерализација и одржување на здравјето на коските. Исто така, одредени пробиотички соеви покажуваат потенцијал да модулираат клеточни процеси, како што се апоптоза, диференцијација¹²³ и пролиферација¹²⁴, што може да има поволно влијание во превенцијата на колоректален карцином (рак на дебелото црево). Механизмите преку кои пробиотиците ги остваруваат своите корисни ефекти се прикажани на Слика 29. Овие механизми вклучуваат пет комплементарни процеси, кои се објаснети подолу.

1. *Натпревар за хранливи супстанции и места за врзување*

Пробиотиците се натпреваруваат со патогените микро-организми за ограничените ресурси, како што се протеините, масните, јаглехидратите, витамините и минералите, како и за рецепторите на цревниот епител, со што го отежнуваат нивниот опстанок и колонизацијата на цревната мукоза.

2. *Продукција на антимикробни супстанции*

Пробиотиците инхибираат раст на патогените микроорганизми преку синтеза на антимикробни супстанции, како што се водород пероксид (H_2O_2), бактериоцини¹²⁵ и масни киселини со краток синџир (Short-chain fatty acids, SCFA).

3. *Зајакнување на епителната бариера*

Пробиотиците ја промовираат функцијата на цревната епителна бариера преку зголемено производство на слуз и повисока експресија на протеини кои го одржуваат интегритетот на епителот. Со тоа се спречува транслокација на патогени микроорганизми од цревата во системската циркулација.

4. *Модулација на имуниот систем*

Пробиотиците го регулираат имунолошкиот одговор на домаќинот преку влијание врз мукозното ткиво, каде што се

¹²³ Биолошки процес преку кој незрелите или неспецифични клетки се трансформираат во зрели, специјализирани клетки со одредена функција и структура. Во контекст на пробиотици и рак, модулацијата на клеточната диференцијација може да влијае на тоа како клетките растат и созреваат, што е важно за превенција на неконтролираната пролиферација и туморските процеси.

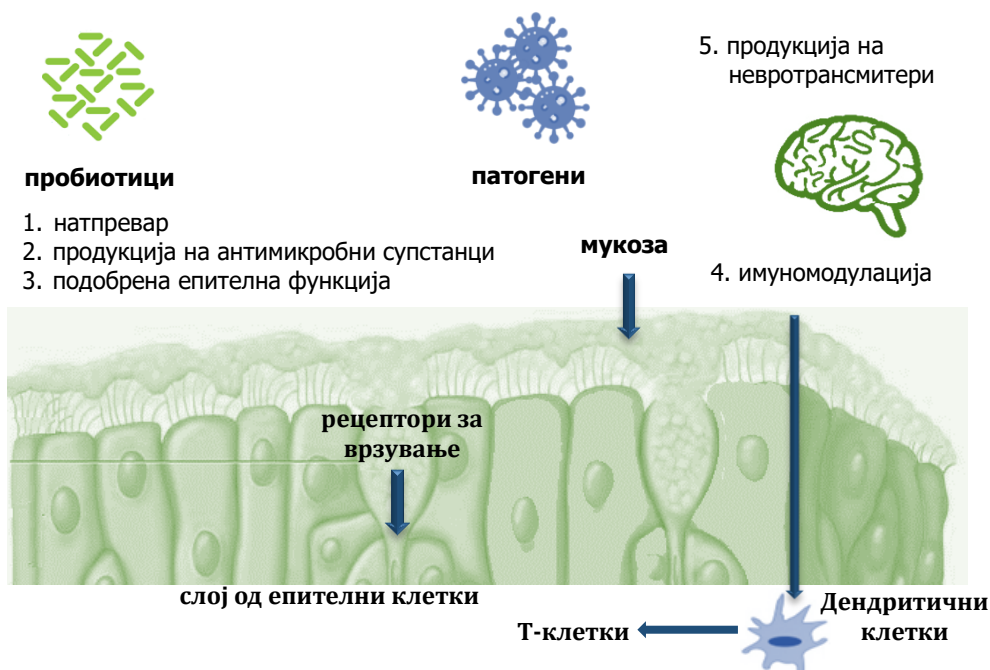
¹²⁴ Процес на брзо размножување и зголемување на бројот на клетки преку делба. Во контекст на пробиотици, нивното влијание врз пролиферацијата на клетките може да помогне во регулирање на нормалниот раст и да спречи прекумерен или канцероген развој на клетки.

¹²⁵ Протеински или пептидни супстанции со антимикробно дејство, кои се синтетизираат од одредени бактерии и служат за инхибиција или елиминација на други бактериски видови. Бактериоцините се генетски детерминирани, често дејствуваат селективно врз блиски сродници, и не ја нарушуваат нормалната микробиота.

одвива созревањето и функцијата на дендритичните клетки¹²⁶. Поради тоа се засилува активноста на Т-лимфоцитите¹²⁷, кои имаат клучна улога во одржување на имунолошката хомеостаза.

5. Влијание врз нервниот систем

Пробиотиците учествуваат во регулацијата на синтезата и метаболизмот на невротрансмитери, како што се серотонин, допамин и гама-аминобутерна киселина (Gamma-aminobutyric acid, GABA)¹²⁸, со што се сугерира нивната потенцијална улога во модулација на оската црево–мозок.



Слика 29. Механизми на дејство на пробиотици

¹²⁶ Дендритичните клетки претставуваат специјализиран тип на антиген-презентирачки бели крвни клетки кои имаат клучна улога во имунолошкиот одговор. Тие се сметаат за „чувари“ на имунолошкиот систем, бидејќи први го детектираат присуството на патогени микроорганизми и ја иницираат реакцијата на одбраната. Овие клетки имаат способност да го информираат и активираат вродениот и специфичниот (адаптивен) имунолошки одговор преку презентација на антигени на другите ефекторни имунолошки клетки, како што се Т-лимфоцитите. Терминот „дендритични клетки“ потекнува од нивниот карактеристичен морфолошки изглед со разграноци слични на дендрити (дрвовидни продолжетоци) кои им овозможуваат поголема површина за контакт и ефикасна интеракција со другите клетки на имунолошкиот систем.

¹²⁷ Т-лимфоцити (Т-клетки) се вид на бели крвни клетки кои имаат клучна улога во клеточниот имунитет. Тие се дел од адаптивниот имунолошки систем и учествуваат во уништување на патогени и туморски клетки, регулација на имунолошкиот одговор и формирање на имунолошка меморија.

¹²⁸ Важен невротрансмитер во централниот нервен систем со инхибиторна функција. GABA ја намалува активноста на невроните и спречува нивна прекумерна експитација.

Б. Безбедносни аспекти. Пробиотиците генерално се сметаат за безбедни и корисни, особено кај здрави индивидуи. Сепак, во одредени случаи, особено кај лица со ослабен имунолошки систем, тешки хронични заболувања или нарушена цревна бариера, пробиотичките бактерии, најчесто од родовите *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, можат да предизвикаат потенцијални токсични или несакани ефекти. Во потенцијалните токсични ефекти се вклучени ризик од инфекции, прекумерна стимулација на имунолошкиот систем, алергиски реакции, гастроинтестинални нарушувања, антибиотска резистенција, промени во метаболизмот и нарушена апсорпција на лековите.

Ризик од инфекции. Бидејќи пробиотиците се живи микроорганизми, под одредени услови тие можат да преминат преку цревната бариера во крвотокот и да се прошират низ другите делови од организмот, предизвикувајќи инфекции, како што се бактериемија, фунгемија и сепса. Овој ризик е особено изразен кај пациенти со ослабен имунолошки систем, како што се хронично болни, лица со карцином, трансплантација или на хемотерапија.

Прекумерна стимулација на имунолошкиот систем. Кај одредени лица, особено кај оние со автоимуни болести или алергиски реакции, пробиотиците можат да предизвикаат прекумерен или несоодветен имунолошки одговор, кој потенцијално може да ја влоши здравствената состојба во организмот.

Алергиски реакции. Во ретки случаи, можат да се појават алергиски реакции на самите пробиотици или на други супстанции од производите кои ги содржат.

Гастроинтестинални нарушувања. Во почетниот период на внесување на пробиотици, може да се појави абдоминална непријатност, надуеност, гасови и дијареја.

Антибиотска резистенција. Одредени пробиотски соеви можат да содржат гени за резистенција на антибиотици, кои потенцијално можат да се пренесат на патогените бактерии во ГИТ.

Промени во метаболизмот. Во некои случаи, одредени пробиотици можат неочекувано да влијаат врз метаболизмот, што може да доведе до несакани ефекти, како што се инсулинска резистенција, нарушување на регулацијата на шеќерот во крвта или зголемување на телесната маса, поради промена во апсорпцијата на нутриенти.

Нарушена апсорпција на лекови. Промени во составот на цревната микробиота можат да влијаат врз апсорпцијата и метаболизмот на одредени лекови, со што може да се намали нивната ефикасност или да предизвикаат несакани интеракции.

Пробиотиците имаат широк спектар на здравствени придобивки во организмот и можат да бидат корисни како дел од редовната исхрана или како додатоци во исхраната, со цел подобрување на општото здравје на луѓето и превенција од различни заболувања. Тие можат да придонесат за одржување на рамнотежата на цревната микробиота, подобрување на дигестивната функција и јакнење на имунолошкиот систем. Сепак, и покрај бројните позитивни ефекти, употребата на пробиотици треба да биде внимателна, особено кај лица со ослабен имунолошки систем, критично болни пациенти и лица со хронични заболувања. Индивидуалниот одговор на пробиотиците може значително да варира, поради што се препорачува нивното внесување да биде постепено и под надзор. Во случај на појава на несакани ефекти, употребата на пробиотици треба веднаш да се прекине и да се побара стручна медицинска консултација.

8.2. Пребиотици – здравствени и безбедносни аспекти

Пребиотиците се дефинираат како „селективно ферментирачка супстанца која предизвикува специфични промени во составот и/или активната на гастроинтестиналната микробиота, со што се добиваат здравствени придобивки за домаќинот“. Оваа дефиниција, прифатена од Меѓународната научна асоцијација за пробиотици и пребиотици (ISAPP), ја нагласува улогата на пребиотиците како нутритивни супстанции кои го стимулираат растот и активната на корисната цревна микробиота, првенствено родовите *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Како резултат на нивната ферментација, се продуцираат биоактивни метаболити кои придонесуваат за подобрување на здравјето на домаќинот.

Кога се внесуваат во организмот преку храна или како додатоци во исхраната, пребиотиците се ферментираат под влијание на цревната микробиота. При овој процес се продуцираат масни киселини со краток синџир, кои се ослободуваат во дебелото црево и се апсорбираат во циркулаторниот систем (крвотокот). Овие супстанции имаат позитивни ефекти врз метаболизмот, имунолошкиот одговор и општата состојба на гастроинтестиналниот тракт.

Пребиотиците главно припаѓаат на групата ферментабилни јаглехидрати, кои се класифицираат според нивната хемиска структура и степен на полимеризација. Врз основа на тоа, се разликуваат три главни категории, како што се: дисахариди, олигосахариди и полисахариди:

1. Дисахариди. Во оваа група спаѓа лактулозата, синтетички дисахарид кој покажува изразено пребиотско дејство преку стимулирање на растот на бифидобактерии и лактобацили во цревната микробиота.

2. Олигосахариди. Оваа група опфаќа функционални јаглехидрати со кратки синџири кои се карактеризираат со висока селективност во поддршката на корисните цревни бактерии. Олигосахаридите со пребиотско дејство вклучуваат фруктоолигосахариди (FOS), галактоолигосахариди (GOS), изомалтоолигосахариди (IMO), трансгалактоолигосахариди (TOS), ксилоолиго-сахариди (XOS), соја-базирани олигосахариди (SBOS) и маноолигосахариди (MOS).

3. Полисахариди. Оваа група ги опфаќа сложените јаглехидрати со пребиотски потенцијал, меѓу кои особено се издвојуваат инулин, скроб, целулоза, хемицелулоза и пектини. Овие полисахариди, иако не се разградуваат во горните делови на ГИТ, служат како супстрат за ферментација од страна на цревната микробиота, со што придонесуваат за продукција на масни киселини со краток синџир и одржување на здрава цревна средина.

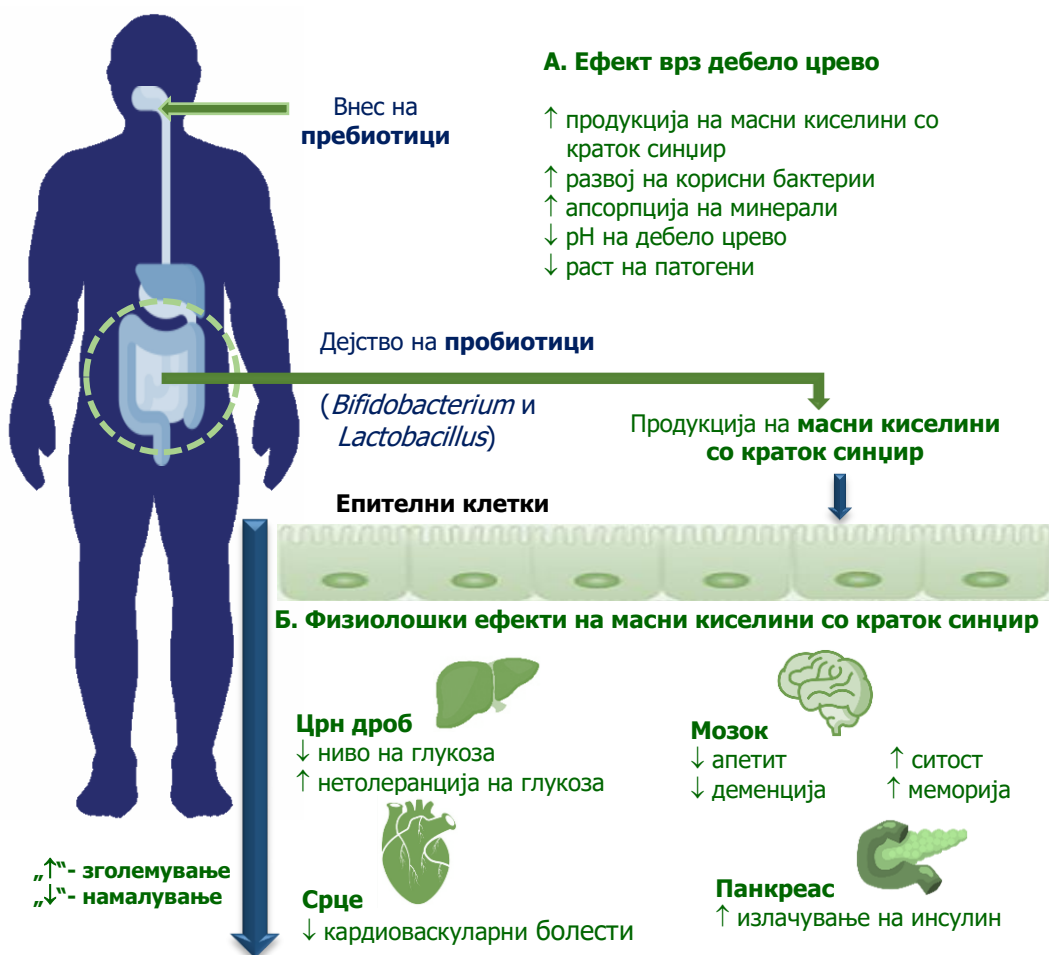
Исто така, пребиотички потенцијал покажуваат и одредени нејаглехидратни супстанции, како што се полифенолите и полинезаситените масни киселини. Главни природни извори на пребиотици се прехранбените производи богати со растителни влакна, инулин и олигосахариди, како што се: банани, кромид, лук, праз, аспарагус и коренот од цикорија. Благодарение на нивните здравствени придобивки, пребиотиците сè почесто се користат во прехранбената индустрија за производство на функционални производи, како што се леб од цело зрно, житни плочки, чоколадо, млечни производи, формулации за доенчиња, како и одредени месни производи. Покрај природните извори, пребиотски соединенија можат да се добијат и преку индустриска биосинтеза, со примена на специфични микроорганизми и ензими.

А. Здравствени аспекти. Здравствените придобивки од пребиотиците се бројни и значајни, пред сè во *одржувањето на рамнотежата на цревната микробиота*, преку поттикнување на растот на корисни бактерии, како што се *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Тие придонесуваат и за *подобрување на дигестивното здравје*, преку зголемување на фреквенцијата на дефекација и намалување на појавата на запек. Исто така, пребиотиците го подобруваат *апсорптивниот капацитет* на гастроинтестиналниот тракт, особено за минерали, како што се калциум, магнезиум и други есенцијални микроелементи важни за здравјето на коските. Во областа на *метаболичкото здравје*, пребиотиците покажуваат позитивно влијание врз регулацијата на нивото на глукоза во крвта, како и на липидниот профил, придонесувајќи за намалување на ризикот од метаболички нарушувања.

Пребиотиците, кога се ферментираат од страна на корисните бактерии во цревата, го поттикнуваат нивниот раст и ја зголемуваат продукцијата на SCFA, како што се оцетната, пропионската и

бутерната киселина. Овие соединенија имаат повеќекратни корисни ефекти, како што се обезбедување извор на метаболичка енергија за клетките на цревниот епител и придонес кон закиселување на цревната содржина. Исто така, тие преку дифузија низ епителните клетки влегуваат во циркулацијата, каде што делуваат и на други органи.

Производството на SCFA е поврзано со подобрување на физиолошки процеси, како што се зголемена апсорпција на минерали, намален ризик од појава на карцином на дебелото црево, регулација на метаболизмот на глукоза и липиди, како и подобрување на цревната бариерна функција и моторика. SCFA ја намалуваат pH-вредноста во дебелото црево, што создава неповолна средина за раст на потенцијално патогени микроорганизми. На Слика 30 се прикажани најзначајните ефекти на пребиотиците врз човековиот организам.



Слика 30. Ефекти на пребиотиците врз човековиот организам:
(А) Директни ефекти; (Б) Индиректни ефекти

Современите истражувања укажуваат на дополнителни здравствени придобивки од пребиотиците, меѓу кои се издвојуваат: поддршка на имунолошкиот систем, намалување на воспалителните процеси, модулација при алергии и подобрување на менталното здравје.

Поддршка на имунолошкиот систем. Пребиотиците го стимулираат создавањето на Т-клетки, кои се клучни за одбраната на организмот, со што се зајакнува имунитетот и се подобрува способноста за одговор на инфекции. Тие исто така ја одржуваат рамнотежата на цревната микрофлора, што е важно за правилно функционирање на целокупниот имунолошки систем. Пребиотиците го подобруваат здравјето на цревната мукоза, што создава бариера против патогените микроорганизми. Тие помагаат во намалување на воспалителните процеси во организмот, што дополнително го зајакнува имунитетот. Редовното консумирање на пребиотици може да го намали ризикот од развој на хронични заболувања поврзани со слаб имунитет.

Намалување на воспалителните процеси. Преку подобрување на состојбата и балансот на цревната микробиота, пребиотиците придонесуваат за намалување на воспалението, што резултира со ублажување на различни воспалителни состојби во организмот. Оваа активност помага во заштита од хронични и метаболички заболувања, како и во одржување на општата здравствена состојба на организмот.

Поддршка при алергии. Пребиотиците имаат потенцијал да го модулираат имуниот одговор, што може да помогне во намалување на симптомите поврзани со алергиски реакции, како што е atopичниот дерматитис, типично алергиско кожно заболување. Тие го поттикнуваат развојот на корисни бактерии кои ја балансираат имунолошката реакција и го намалуваат прекумерниот воспалителен одговор кај алергиските состојби.

Подобрување на менталното здравје. Постојат силни докази за врската меѓу здравјето на цревата и функцијата на мозокот, позната како оска црево – мозок (*gut-brain axis*). Оваа комуникација е двонасочна и се остварува преку нервниот, имунолошкиот и ендокриниот систем, што овозможува пребиотиците да имаат позитивно влијание врз менталната состојба и емоционалната рамнотежа.

Пребиотиците можат позитивно да влијаат врз менталното здравје преку модулација на цревната микробиота. Корисните бактерии во цревата произведуваат невротрансмитери, како што се серотонин, допамин и GABA, кои имаат директно влијание врз

расположението и когнитивните¹²⁹ функции. Од вкупниот серотонин во организмот, околу 90 % се синтетизира во цревата. Истражувањата укажуваат дека нарушувањата во цревната микробиота може да бидат поврзани со развојот на невродегенеративни заболувања, како што се Алцхајмерова и Паркинсонова болест. Одржувањето на здрава цревна микробиота преку исхрана богата со пребиотици може да помогне во превенцијата и ублажувањето на овие состојби.

Пребиотиците и пробиотиците имаат потенцијал да ја подобрат меморијата и концентрацијата со намалување на воспалителните процеси во организмот. Цревните бактерии влијаат врз оската хипоталамус – хипофиза – надбубрежна жлезда (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA axis), која ја регулира реакцијата на организмот на стрес. Нарущувањата во микробиотата може да доведат до зголемена анксиозност и депресија. Исто така, пробиотиците и пребиотиците можат да го намалат нивото на цитокини¹³⁰, кои се поврзани со депресија и други невродегенеративни заболувања.

Функционалноста на врската црево – мозок може да се подобри преку консумирање на пребиотици и пробиотици (пр. јогурт, кефир, кисела зелка, инулин, цикорија и банани), како и преку исхрана богата со растителни влакна (пр. овошје, зеленчук, пченица и овес). Исто така, редовната физичка активност позитивно влијае врз состојбата на цревната микробиота, општото здравје и когнитивните функции, додека намалувањето на стресот овозможува подобар сон и релаксација на организмот. Врската помеѓу цревата и мозокот е предмет на сеопфатни научни истражувања, а идните студии можат да понудат нови терапевтски пристапи за подобрување на менталното здравје преку исхраната и цревната микробиота.

Б. Безбедносни аспекти. Пребиотиците имаат значајна улога во поддршка на здравјето на цревната микробиота, но нивната прекумерна или несоодветна употреба може да предизвика одредени несакани или потенцијално токсични ефекти, особено кај чувствителни лица. Овие ефекти се прикажани во Табела 41.

¹²⁹ Ментални процеси кои му овозможуваат на човекот да прима, обработува, зачувува и користи информации. Тие се клучни за размислување, учење, донесување одлуки и адаптација кон околината.

¹³⁰ Мали протеини кои имаат клучна улога во комуникацијата помеѓу клетките, особено во имунолошкиот систем. Тие се лачат од различни клетки и делуваат како сигнални молекули кои го регулираат одговорот на воспаленија, инфекции и други физиолошки процеси.

Табела 41. Потенцијални токсиколошки ефекти на пребиотици

Гастроинтестинални тегоби
- Прекумерното консумирање на некои пребиотици (пр. инулин, фруктоолигосахариди и галактоолигосахариди) може да предизвика надуеност, гасови, дијареја или грчеви, поради нивната ферментација во дебелото црево.
Чувствителност на FODMAP¹³¹
- Лицата со синдром на иритабилно црево или со висока чувствителност на FODMAP се изложени на ризик од посилено изразени гастроинтестинални нарушувања при внес на пребиотици. - FODMAP се група јаглехидрати кои опфаќаат: <i>олигосахариди</i> (пр. пченица, кромид, лук, мешунки), <i>дисахариди</i> (пр. млеко, јогурт, младо сирење – лактоза), <i>моносахариди</i> (пр. јаболка, мед, манго – фруктоза) и полиоли (пр. цреши, сливи, вештачки засладувачи – сорбитол и манитол). - Диета со FODMAP се користи како стратегија за намалување на дигестивните тегоби кај пациенти со иритабилно црево и други слични функционални дигестивни нарушувања.
Прекумерен раст на штетни бактерии
- Во некои случаи, ако пребиотиците се консумираат во големи количества без соодветен баланс на пробиотици, можат да доведат до прекумерен раст на одредени штетни бактериски видови или патогени микроорганизми во цревата, и потенцијално да ја нарушат рамнотежата на цревната микробиота.
Алергски реакции
- Иако ретко, одредени пребиотици (пр. инулин од цикорија) може да предизвикаат алергиски реакции или нетолеранција кај чувствителни лица.
Хиперферментација и ацидоза
- Интензивна ферментација на пребиотиците може да предизвика локална ацидоза во цревата, што потенцијално доведува до воспаление или нарушена функција на цревната мукоза.

Редовното консумирање на пребиотици преку храната или како додатоци во исхраната може да донесе бројни здравствени придобивки, како што се зајакнување на имунитетот, намалување на воспалителните процеси и подобрување на менталното здравје. Меѓутоа, умерената и внимателна употреба, приспособена на индивидуалните потреби и во рамки на континуиран медицински надзор, е клучна за нивното безбедно и ефективно користење.

¹³¹ Акроним кој означува ферментабилни олигосахариди, дисахариди, моносахариди и полиоли (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols, FODMAP). Тоа се видови на јаглехидрати кои тешко се варат во тенкото црево и можат да предизвикаат гастроинтестинални симптоми, како што се надуеност, гасови, дијареја или болки во стомакот, особено кај луѓе со синдром на иритабилно црево (тенко и дебело црево како една целина) или чувствителен дигестивен систем.

8.3. Синбиотици – здравствени и безбедносни аспекти

Синбиотиците претставуваат комбинација од пробиотици и пребиотици кои синергистички го подобруваат здравјето на организмот, поефикасно отколку кога се користат поединечно. Тие го подобруваат преживувањето и колонизацијата на корисните микроорганизми во гастроинтестиналниот тракт, овозможувајќи подобра регулација на цревната микробиота. Преку оптимизација на интеракцијата меѓу пробиотиците и пребиотиците, синбиотиците овозможуваат поефикасна продукција на корисни метаболити, подобрена апсорпција на хранливи супстанции и зголемена отпорност кон патогените микроорганизми. Најчесто се среќаваат во состав на функционална храна, како што се јогурт со додаден инулин или како додатоци во исхраната кои комбинираат пробиотици (пр. *Lactobacillus*) со пребиотици (пр. фруктоолигосахариди).

А. Здравствени аспекти. Главните здравствени придобивки од синбиотиците, прикажани на Слика 31 се насочени кон подобрување на здравјето на цревата, поддршка на имунолошкиот систем, како и обезбедување на метаболички и дигестивни придобивки. Исто така, синбиотиците имаат значајна улога во превенцијата и третманот на одредени нарушувања и заболувања во организмот.

	Подобрено здравје на цревата
	- Поефикасно балансирање на цревната микробиота во споредба со индивидуалната употреба на пробиотици или пребиотици.
	Поддршка на имунолошкиот систем
	- Синергистичкото дејство може да доведе до поизразени и поефикасни имунолошки одговори.
	Метаболички и дигестивни придобивки
	- Поголема ефикасност во управувањето со одредени здравствени состојби (пр. дијабетес тип 2, дигестивни нарушувања) и прекумерно натрупување на масно ткиво, што може да има штетни последици врз здравјето на луѓето.
	Превенција и третман на различни состојби
	- Гастроинтестинални нарушувања (пр. синдром на иритабилно црево, воспалителни заболувања на цревата, дијареа). - Метаболички заболувања (пр. дијабетес тип 2, метаболички синдром). - Кардиоваскуларни заболувања (пр. подобрување на липидниот профил, намалување на крвниот притисок).

Слика 31. Здравствени придобивки од синбиотици

Исто така, истражувањата укажуваат дека синбиотиците можат да го намалат ризикот од развој на одредени видови рак преку механизми, како што се подобрување на имунолошката функција, намалување на воспалителните процеси и инхибирање на растот на патогени бактерии поврзани со канцерогенезата. Покрај тоа, синбиотиците можат да го поддржат организмот за време на третманот на рак, со намалување на несаканите ефекти од хемотерапијата и радиотерапијата, како и со подобрување на општата состојба и имунитетот на пациентот. Сепак, потребни се дополнителни клинички студии за целосно разбирање и потврда на овие ефекти.

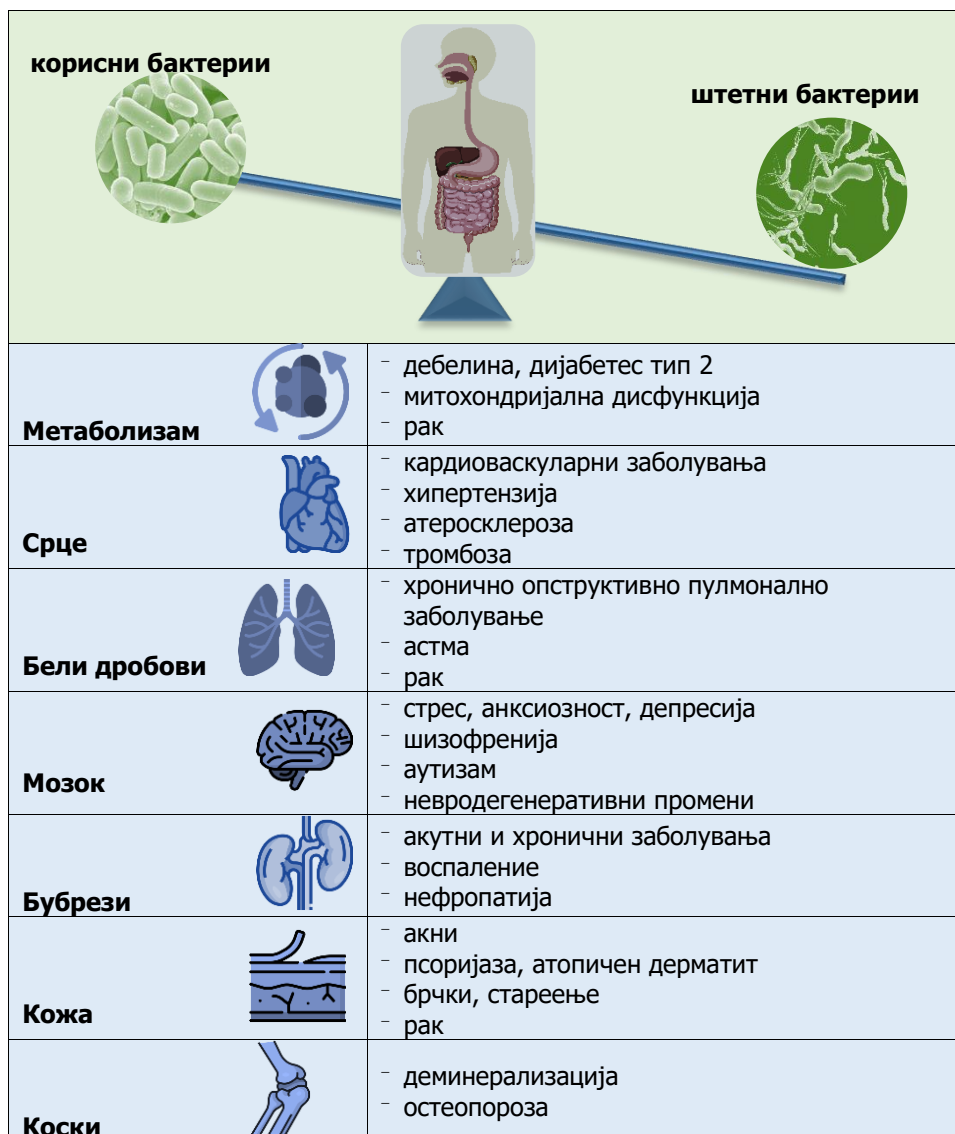
Синбиотиците претставуваат перспективна област во прехранбената индустрија и медицинските науки и значајна ефективна стратегија за подобрување на здравјето на луѓето. Генерално, тие се безбедни за употреба, но составот и дозата на синбиотиците треба внимателно да се приспособат на индивидуалните потреби и здравствената состојба, особено кај лица со ослабен имунолошки систем или сериозни хронични заболувања. Идните насоки во истражувањата на синбиотиците се насочени кон *развој на персонализирани синбиотски формулации* приспособени на индивидуалниот профил на цревната микробиота, *спроведување на нови клинички студии* за проценка на нивната ефективност во третманот на специфични заболувања и *обезбедување високи стандарди* за безбедност и контрола на квалитетот при нивното производство.

Б. Безбедносни аспекти. Иако синбиотиците се сметаат за безбедни и корисни за здравјето, во одредени случаи нивната употреба може да предизвика потенцијални токсични или несакани ефекти, особено кај чувствителни и ранливи популациски групи. Меѓу можните негативни последици се вбројуваат комбинирани несакани ефекти, дисбиоза на цревната микробиота, алергиски реакции, нетолеранција, како и зголемен ризик од инфекции.

Комбинирани несакани ефекти. Синбиотиците можат да ги засилат несаканите ефекти на поединечно внесените пробиотици и пребиотици, како што се надуеност, гасови, дијареја или запек. Ова се должи на потенцирано дејство на пробиотиците врз ферментацијата на пребиотиците, што може да доведе до изразени гастроинтестинални нарушувања, особено кај лица со чувствителен дигестивен систем.

Дисбиоза и прекумерен раст на бактерии. Ако синбиотиците не се соодветно избалансирани, може да настане дисбиоза, нарушување на рамнотежата на цревната микробиота, со прекумерен раст на одредени бактериски видови на сметка на други. Ова може да доведе до прекумерна ферментација, промена на рН-вредноста во цревата, клеточни и метаболички нарушувања кои влијаат на појава или

прогресија на различни заболувања. Наместо подобрување, во такви случаи синбиотиците можат да ја влошат здравствената состојба. Дисбиозата е поврзана со развој на бројни здравствени нарушувања, меѓу кои се алергии, астма, дијабетес, дебелина, кардиоваскуларни и бубрежни заболувања, како и промени во состојбата на кожата, коските и менталното здравје. На Слика 32 се прикажани потенцијално несаканите здравствени ефекти предизвикани од нарушувања на рамнотежата на цревната микробиота.



Слика 32. Потенцијално несакани здравствени ефекти од нарушувања на рамнотежата на цревната микробиота

Алергиски реакции и нетолеранција. Некои лица можат да бидат алергични на супстанции во синбиотиците, особено ако содржат млечни деривати, соја или глутен. Покрај тоа, одредени пробиотички бактерии можат да го зголемат нивото на хистамин во организмот, што може да предизвика алергиски реакции, кожни осипи, главоболки и дигестивни тегоби. Одредени пробиотски соеви носат гени за резистенција на антибиотици, кои потенцијално можат да се пренесат на патогените бактерии во цревата. Ова претставува ризик за развој на супербактерии отпорни на стандардни медицински третмани.

Ризик од инфекции и други несакани ефекти кај ранливи популации. Синбиотиците можат да предизвикаат зголемен ризик од инфекции или системски несакани реакции кај лица со ослабен имунолошки систем, како што се пациенти со малигни заболувања, оние кои се на имunosупресивна терапија или лица со ХИВ/СИДА. Во такви случаи, одредени пробиотски соеви може да мигрираат од цревата во други делови на организмот. Критично болни пациенти се изложени на поголем ризик од системски инфекции и гастроинтестинални нарушувања при употреба на синбиотички производи. Деца и повозрасните лица имаат послаб имунолошки систем, што исто така може да ја зголеми нивната подложноста на несакани ефекти. Кај лица со гастроинтестинални нарушувања, како што се прекумерен раст на бактерии во тенкото црево (Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO) или синдром на иритабилно црево, употребата на пребиотици и синбиотици може да предизвика влошување на симптомите и општата здравствена состојба. Кај пациенти со хронични воспалителни заболувања на цревата, како што се Кророва болест¹³² или улцеративен колитис¹³³, постои ризик од појава на посилено изразени несакани ефекти при употреба на синбиотичките производи.

Иако синбиотиците покажуваат значителен потенцијал за унапредување на здравјето преку модулација на цревната микробиота, нивната употреба не е секогаш безбедна за сите популации. Несаканите ефекти зависат од индивидуалната толеранција, здравствената состојба на организмот и специфичниот микробиом на секое лице. Затоа, се препорачува внимателна употреба, индивидуализиран пристап и континуиран медицински надзор, особено кај ранливи популациски групи и при долготрајна употреба на овие производи.

¹³² Хронично воспалително заболување на цревата кое може да го зафати кој било дел од гастроинтестиналниот тракт, најчесто тенкото и дебелото црево. Причината за болеста е мултифакторска, предизвикана од комбинација на еколошки, имунолошки и бактериски фактори кај генетски подложни лица.

¹³³ Хронично воспалително заболување на дебелото црево (колон) кое предизвикува воспаление и улцерации (рани) на слузокожата на дебелото црево и ректумот. Точната причина не е целосно разјаснета, но се смета дека комбинацијата од имунолошки, генетски и еколошки фактори има клучна улога.

8.4. Постбиотици – здравствени и безбедносни аспекти

Постбиотици се биолошки активни супстанции кои се создаваат како резултат на метаболичката активност на пробиотиците, при нивната ферментација во ГИТ или во контролирани надворешни услови (пр. во индустриски процеси). Иако постбиотиците се сметаат за „отпад“ од пробиотиците, тие поседуваат изразена биолошка активност во организмот. За разлика од пробиотиците, постбиотиците содржат инактивирани пробиотички микроорганизми (мртви бактерии), нивни метаболити или други биоактивни молекули, како што се масни киселини со краток синџир (пр. оцетна, пропионска и бутерна киселина), ензими, пептиди, полисахариди, витамини (пр. витамини од групата В и витамин К), клеточни фрагменти (пр. липополисахариди и пептидоглюкани), органски киселини, сигнални молекули и други различни молекуларни или биохемиски структури добиени преку ферментација на храната.

Постбиотиците го привлекоа вниманието поради нивната јасно дефинирана хемиска структура, висока стабилност, безбедност при употреба и содржина на разновидни биоактивни молекули со повеќекратни биолошки ефекти. Тие покажуваат антиобезогени, антиинфламаторни, имуномодулаторни, антихипертензивни, хипохолестеролемични, антипролиферативни и антиоксидантни својства. Многубројните здравствени придобивки и заштитни ефекти ги прават постбиотиците перспективни за примена во функционална храна и фармацевтските производи.

Постбиотиците се стабилни во производи и процесирана храна, бидејќи не се чувствителни на топлина, рН или оксидација, како што се пробиотиците. Ова им овозможува подолг рок на траење и полесно складирање. Иако не се живи, тие остануваат функционални и можат да модулираат имунолошки одговор, да дејствуваат антимикробно или да го подобрат интегритетот на цревната бариера и составот на микробиомот во организмот. За разлика од живите пробиотици, постбиотиците не претставуваат ризик од инфекција, транслокација или хоризонтален пренос на гени. Поради тоа се сметаат безбедни за употреба, особено кај чувствителни популации (пр. деца, стари лица, имunosупресирани или критично болни пациенти) каде пробиотиците можат да претставуваат ризик. Постбиотиците имаат широка примена и можат да се применуваат локално (пр. на кожата или во усната шуплина) или системски, во зависност од потребите.

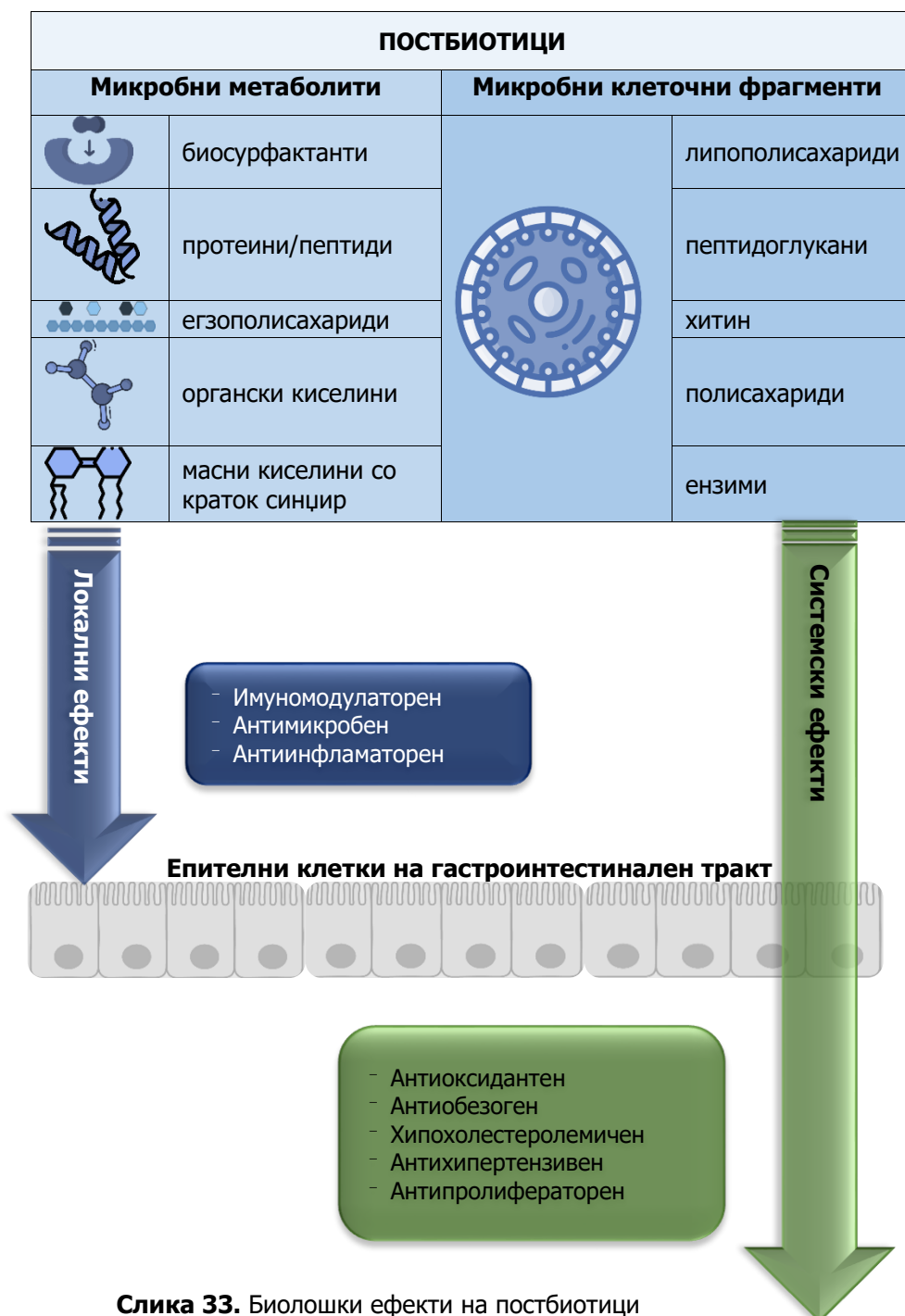
А. Здравствени аспекти. Постбиотиците можат да остварат корисни ефекти врз здравјето преку неколку главни механизми на дејство, прикажани во Табела 42. Тие вклучуваат: модулација на цревната микробиота (1), зајакнување на епителната бариера (2), имуномодулација (3), модулација на метаболизмот (4), сигнализација

преку нервниот систем (5), антиканцерогено дејство (6), регулирање на телесната маса (7) и поддршка на кожната бариера (8). Овие механизми опфаќаат биохемиски, клеточни и молекуларни патеки преку кои активните компоненти на постбиотиците влијаат врз одржување на хомеостазата во организмот.

Табела 42. Механизми на дејство на постбиотици

Модулација на цревната микробиота (1)
- Можат да го модулираат составот и активноста на гастроинтестиналната микробиота, со што се потиснува растот на патогени микроорганизми и се стимулира пролиферацијата на корисни бактерии. Органските киселини ја намалуваат pH-вредноста на интестиналната средина, создавајќи неповолна средина за развој на патогени видови.
Зајакнување на епителната бариера (2)
- Одредени постбиотици (пр. бутират и екстрацелуларни полисахариди) ја зајакнуваат цревната епителна бариера преку зголемување на експресијата на протеини за цврсти врски меѓу епителните клетки. На тој начин се намалува пропустливоста и се спречува транслокација на штетни супстанции, микроби или нивни токсини во циркулацијата.
Имуномодулација (3)
- Модулација на имунолошкиот одговор на локално и системско ниво, со регулирање на воспалителни цитокини и поттикнување на IgA-продукција.
Модулација на метаболизмот (4)
- Масните киселини со краток синџир влијаат врз метаболизмот на глукоза, липиди и енергија. Го подобруваат инсулинскиот одговор и ги намалуваат воспалителните процеси поврзани со метаболичкиот синдром и други нарушувања поврзани со исхраната.
Сигнализација преку нервниот систем (5)
- Можат да влијаат врз продукцијата на невроактивни молекули (пр. GABA и серотонин) кои учествуваат во подобрување на расположението, когнитивната функција и адаптацијата на организмот на стрес.
Антиканцерогено дејство (6)
- Поттикнување апоптоза кај канцерогени клетки, инхибирање на нивната пролиферација и модулација на сигналните патишта во канцерогенезата.
Регулирање на телесната маса (7)
- Масните киселини со краток синџир (пр. ацетат, пропионат, бутират) го стимулираат ослободувањето на хормони кои го зголемуваат чувството на ситост, го намалуваат апетитот и го регулираат складирањето на масти во организмот.
Поддршка на кожната бариера (8)
- Некои постбиотици влијаат врз рамнотежата на кожната микробиота, со што се поддржува бариерната функција и се забрзува регенерацијата при воспалителни кожни состојби (пр. акни, дерматитис, псоријаза, алопеција).

Постбиотиците можат да остваруваат повеќе корисни биолошки дејства, од кои дел се прикажани на Слика 33 и во Табела 43.



Слика 33. Биолошки ефекти на постбиотици

Табела 43. Здравствени ефекти на постбиотици

Имунолошка поддршка и антивоспалителен ефект
- Стимулирање на активноста на клучните клетки на имунолошкиот систем, како што се дендритични клетки, макрофаги и Т-лимфоцити. - Намалување на концентрацијата или активноста на воспалителните цитокини (пр. тумор-некрозен фактор алфа¹³⁴, TNF-α и интерлеукин 6¹³⁵, IL-6, кои го стимулираат или одржуваат воспалителниот одговор во организмот), смирување на воспалението и одржување на имунолошката рамнотежа. - Поддршка на орална и интестинална имунолошка бариера, преку јакнење на природната одбранбена функција на мукозата во устата и цревата, каде што имунолошкиот систем постојано комуницира со надворешната средина (пр. храна, микроорганизми и биотоксини). Оралната и интестиналната бариера не се само физички (епителни клетки), туку и имуноактивни, со присуство на антитела (Immunoglobulin A, IgA), макрофаги, Т-лимфоцити и цитокини.
Антимикробно дејство
- Инхибиција на патогени микроорганизми преку лизозими, антимикробни пептиди (протеински молекули кои се дел од вродениот имунолошки систем) и органски киселини (пр. млечна и оцетна киселина). Тие имаат способност директно да ги оштетат клеточните сидови или мембраните на штетните бактерии, со што ги уништуваат или го спречуваат нивниот раст. - Конкуренција за рецептори или површини во цревната мукоза, со што ги блокираат местата на кои можат да се прикачат патогените микроорганизми. На тој начин се спречува нивната атхезија, колонизација и инфекција во организмот.
Антиоксидативен ефект
- Некои постбиотици делуваат како неутрализатори на слободни радикали, со што се намалува или спречува оксидативното оштетување на клетките.
Метаболички придобивки
- Регулација на гликемија, липиди и крвниот притисок преку модулирање на цревната микробиота. - Превенција и поддршка на третманот кај дијабетес тип 2, дебелина и дислипидемија кои се поврзани со метаболичкиот синдром.
Подобрување на бариерната функција
- Намалување или спречување на пропустливоста на цревната мукоза. - Заштита од влез на штетните супстанции, како што се микроорганизми, мали молекули и токсини. На тој начин се спречува нивното продирање во системската циркулација и се одржува здравјето на организмот.

¹³⁴ Протеин кој има значајна улога во воспалителните процеси и имуниот одговор на организмот.

¹³⁵ Протеин кој има мултифункционална улога во регулацијата на имунолошкиот одговор, воспалителните процеси, хематопоезата (создавање на крвни клетки) и метаболичките функции.

Табела 43. Здравствени ефекти на постбиотици (продолжение)

Превенција и поддршка при канцер
- Поттикнување апоптоза, регулација на клеточен циклус (особено кај колоректален карцином).
Управување со телесна маса
- Поттикнување ситост, контрола на внес на храна. - Намалување на акумулација на масни наслаги во абдоминалниот дел во организмот.

Б. Безбедносни аспекти. Постбиотиците претставуваат нова класа биолошки активни супстанции кои имаат позитивно влијание врз здравјето на домаќинот. Иако генерално се сметаат за побезбедни во споредба со пробиотиците, пред сè поради отсуството на живи микроорганизми, нивната примена сепак бара внимателен пристап и дополнителна проценка. Од аспект на безбедноста, потребно е да се разгледаат неколку потенцијални ризици поврзани со постбиотиците, како што се:

- Потенцијална токсичност на одредени метаболити и клеточни компоненти, особено при високи концентрации;
- Ризик од акумулација на постбиотички компоненти во специфични органи, што може да доведе до нарушување на нормалната физиолошка функција;
- Прекумерна активација на имунолошкиот систем, што може да резултира со воспалителни реакции или автоимунни одговори;
- Можни алергиски реакции, особено кај чувствителни индивидуи;
- Нарушување на хомеостазата на микробиомот, што може да предизвика непожелна продукција на токсични метаболити, хронично воспаление и нарушувања во метаболичката регулација.

Иако овие ризици во голема мера сè уште се недоволно испитани, тие укажуваат на потребата од темелни неклинички и клинички студии за утврдување на оптималните дози, начини на примена и долготрајната безбедност на постбиотиците.

Потенцијална токсичност на метаболитите и клеточни компоненти. Многу постбиотички метаболити, како што се масни киселини со краток синцир, полисахариди, пептиди, ензими и други молекули, имаат корисни ефекти во ниски и умерени концентрации. Меѓутоа, ако се земаат во прекумерни количества, некои од нив можат да предизвикаат токсични ефекти. На пример, високите концентрации на органски киселини (пр. оцетна, пропионска и бутерна киселина) може да предизвикаат иритирање на цревната мукоза, промени во рН-вредноста, што води кон нарушена цревна бариера и дисбаланс на микробиотата. Исто така, одредени бактериски производи (пр.

липополисахариди или други клеточни компоненти) можат да активираат неконтролирана имунолошка реакција доколку се присутни во високи количества, што може да доведе до воспалителни процеси и тешки системски реакции во организмот.

Ризик од акумулација и метаболична интоксикација. Долготрајната и неконтролирана употреба на постбиотички производи може да доведе до акумулација на некои метаболити во организмот, особено кај лица со нарушена функција на бубрезите и црниот дроб, кои се клучни органи за детоксикација. Ова може да резултира со метаболична интоксикација и нарушување на нормалната физиолошка функција.

Имунолошки ризик и алергиски реакции. Постбиотиците содржат биолошки активни супстанции кои можат да имаат потенцијал да предизвикаат алергиски реакции, особено кај лица со автоимуни заболувања или зголемена чувствителност. На пример, одредени протеински компоненти, пептидите или полисахаридите може да ја стимулираат прекумерната активација на имунолошкиот систем и да предизвикаат хиперчувствителност, што е важно да се земе предвид при нивната клиничка примена.

Влијание врз цревната микробиота и ендогениот метаболизам. Постбиотиците можат да предизвикаат нарушување на рамнотежата на цревната микробиота, ако се земаат во несоодветни комбинации или во прекумерни количества. Нарушување на хомеостазата на микробиомот може да доведе до формирање на токсични метаболити, појава на воспалителни процеси и нарушување на ендогените метаболички патеки.

Контаминација и контрола на квалитет на производот. Безбедноста на постбиотиците во голема мера зависи од строгите производствени услови. Контаминација со патогени микроорганизми, токсини, бактериски остатоци или хемиски супстанции може да предизвика сериозни токсиколошки реакции. Поради тоа, контролните протоколи во производството и складирањето на постбиотички производи мора да бидат усогласени со меѓународните стандарди. Примената на добра производствена практика (Good Manufacturing Practices, GMP) е клучна за обезбедување на контролиран и репродуктивен квалитет на постбиотичките производи, особено кога тие се наменети за фармацевтска употреба или во функционална храна.

Недостаток на долготрајни клинички студии. И покрај добрите резултати од краткотрајните клинички и неклинички студии, сепак постои недостаток од опсежни долготрајни токсиколошки и клинички истражувања кои би обезбедиле безбедносни профили за продолжена употреба на постбиотиците. Ова е особено важно за чувствителни

популации, како што се деца, бремени жени, постари лица и пациенти со нарушен имунолошки систем.

Дозирање и стандардизација. Не постои универзално прифатена и точно дефинирана доза за употреба на постбиотици, што може значително да влијае врз нивната ефикасност и безбедност. Недостатокот од јасни препораки за дозирање претставува предизвик, особено при клиничка примена. Исто така, варијациите кај постбиотичките производи во однос на составот, концентрацијата и биолошката активност, особено кај комерцијални формулации со слаба регулаторна контрола, може да придонесат за појава на несакани ефекти или намалување на нивната ефикасност.

Постбиотиците претставуваат функционални супстанции со широк спектар на потенцијални здравствени ефекти, особено во поддршка на цревната микробиота, имунолошката функција и општата здравствена состојба на организмот. Меѓутоа, за нивната безбедна и ефективна примена во клиничката практика, неопходни се детални испитувања на нивните токсиколошки својства, дозирање, како и потенцијалните алергиски и метаболички ефекти. Покрај тоа, потребни се строго контролирани производствени процеси и јасна регулаторна рамка за нивна употреба како функционална храна или како терапевтски супстанции. Спроведување на долготрајни клинички испитувања и сеопфатни токсиколошки проценки се од суштинско значење за обезбедување на безбедноста и ефикасноста на постбиотиците, како и за воспоставување на стандардизирани протоколи за нивна примена.

Сознанијата за пробиотиците, пребиотиците, синбиотиците и постбиотиците континуирано се продлабочуваат преку откривање на нови микробни соеви, пребиотички супстанции и нивни комбинации кои можат да делуваат синергистички и да понудат поширок спектар на здравствени придобивки. Особено внимание се посветува на персонализираниот пристап во исхраната, кој го зема предвид индивидуалниот состав на цревната микробиота и овозможува поефикасна примена на овие биолошки активни супстанции. Како такви, тие имаат значајна улога во одржувањето на рамнотежата на цревниот микробиом, во модулацијата на имунолошкиот одговор и во поддршката на општата здравствена состојба. Нивната примена во превенцијата и третманот на различни нарушувања, особено оние поврзани со хронични воспалителни и метаболички состојби, претставува динамична и перспективна област во современата диетотерапија и медицина. Со натамошен развој на научно засновани, персонализирани стратегии, се очекува зголемување на нивната ефикасност, безбедност и практична примена во клиничката и јавноздравствената практика.

8.5. Регулаторна рамка и здравствен надзор на биотици

Регулаторните агенции, како и меѓународните и националните институции постојано го следат квалитетот, безбедноста и ефикасноста на биотиците (пробиотици, пребиотици, синбиотици и постбиотици). Сепак, регулаторните и здравствените надзорни механизми значително се разликуваат од една земја до друга во зависност од традиционалната употреба, законската рамка и националниот регулаторен пристап.

A. Регулаторни агенции и надзор. Регулаторните агенции ширум светот имаат различни критериуми за регистрација, безбедност и здравствени тврдења, но сите тие имаат една заедничка цел – заштита на јавноста од небезбедни и неефикасни производи. Во контекст на ова, подолу се прикажани некои од меѓународните и националните регулаторни агенции.

WHO и FAO. Ги дефинираат критериумите за пробиотици и нивната безбедност.

EFSA. Го регулира означувањето и здравствените тврдења за пробиотиците и пребиотиците во ЕУ. Според Регулативата (ЕС) 1924/2006, производителите не смеат да го користат терминот „пробиотик“ на етикетите, освен ако не постојат научни докази кои ја потврдуваат здравствената корист.

FDA. Ги класифицира пробиотиците, пребиотиците и синбиотиците како додатоци во исхраната¹³⁶ или GRAS (Generally Recognized as Safe) производи, според Законот за здравствено образование и додатоци во исхраната (Dietary Supplement Health and Education Act, DSHEA), донесен во 1994 година. Производителите не се обврзани однапред да докажат ефикасност на производот пред неговото пласирање на пазарот, но мора да обезбедат податоци за неговата безбедност. Сепак, ако производот содржи здравствено тврдење, тоа мора да биде во согласност со строго регулирани, однапред одобрени формулации, чие користење подразбира научно поткрепена ефикасност за конкретната придобивка.

PMDA. Агенцијата за фармацевтски производи и медицински средства (Pharmaceutical and Medical Devices Agency) во Јапонија е одговорна за безбедноста на храната, лековите и медицинските средства. Меѓутоа, за функционална храна во која се вклучени пробиотици, пребиотици, синбиотици и постбиотици, главната

¹³⁶ FDA нема посебна, официјална категорија или регулаторен статус исклучиво за „постбиотиците“, бидејќи тоа е релативно нов термин и концепт. Најверојатно тие ќе бидат третирали слично како други биолошки активни супстанции, најчесто во рамките на додатоци во исхраната или функционална храна.

регулаторна институција е Агенција за заштита на потрошувачите (Consumer Affairs Agency, CAA). Таа го управува системот FOSHU (Food for Specified Health Uses) со кој се регулира храната со докажани здравствени придобивки. Производите мора да поминат клинички испитувања пред да добијат дозвола за комерцијална употреба. Ова е еден од најстрогите системи во светот кога станува збор за научни докази за здравствена ефективност.

TGA. Агенцијата за терапевтски производи (Therapeutic Goods Administration) на Австралија и Нов Зеланд ги класифицира пробиотиците како комплементарна медицина, што значи дека тие мора да бидат регистрирани во TGA пред да се пласираат на пазарот. Производителите мора да достават докази за безбедност и стабилност на производите, но не секогаш и за нивната ефикасност.

АХВ. Агенцијата за храна и ветеринарство на РС Македонија има клучна улога во гарантирање на безбедноста и квалитетот на пробиотиците, пребиотиците и синбиотиците кои се користат во храна, функционална храна или ферментирани производи, првенствено преку контрола на квалитетот на производите, микробиолошката безбедност, регулативата за означување и превенцијата на несакани ефекти.

МАЛМЕД. Агенцијата за лекови и медицински средства на РС Македонија врши регистрација на сите производи кои содржат пробиотици, пребиотици и синбиотици и спроведува контрола на квалитетот и стабилноста на производите кои се употребуваат како лекови или додатоци.

Б. Критериуми за здравствен надзор на биотиците. Овие критериуми ги дефинираат и воспоставуваат различни регулаторни и здравствени агенции, со цел да се обезбеди безбедноста, ефикасноста и квалитетот на биотичките производи. Тие критериуми претставуваат основа за заштита на јавното здравје и, во многу случаи, се усогласени со меѓународните стандарди. Во критериумите прикажани во Табела 44, се опфатени следните елементи:

- Идентификација и безбедност на микроорганизми (особено кај пробиотиците);
- Стандардизација и квалитет на производите;
- Клиничка ефикасност и научни докази за поддршка на здравствените тврдења;
- Безбедност при употреба на пробиотици, пребиотици и синбиотици;
- Регулаторни и правни рамки што го опфаќаат нивниот пласман и контрола;
- Едукација и информираност на потрошувачите како дел од јавноздравствената заштита.

Табела 44. Критериуми за здравствен надзор на биотици

Идентификација и безбедност на микроорганизмите (за пробиотици)
– Точна идентификација на пробиотици по видови и соеви се постигнува со генетска анализа (пр. 16S rRNA-секвенционирање¹³⁷). – Пробиотиците мора да бидат безбедни за употреба. Тие не смеат да бидат патогени или да содржат биотоксини и бактерии со потенцијал за пренос на гени за антибиотска резистенција. – Производителите мора да имаат научни докази со кои се потврдува дека производите обезбедуваат здравствени придобивки (пр. поддршка на имунолошкиот систем или подобрување на дигестивната функција).
Стандардизација и квалитет на производите
– Пробиотиците мора да бидат стабилни, да преживеат во процесот на производство, транспорт и чување на производите и да останат активни до крајот на рокот на траење. – Пробиотиците треба да бидат присутни во потребни концентрации кои имаат клинички докажано дејство. Овие дози треба да бидат наведени на пакувањето. – Процесите на производство мора да се извршуваат согласно со GMP која го гарантира квалитетот и безбедноста на производот.
Клиничка ефикасност и научни докази
– Доказите за ефикасност треба да бидат поткрепени со научни докази од клиничките испитувања за ефикасноста и безбедноста, особено кога се наведуваат нивните здравствени придобивки. – Ефикасноста на пребиотиците треба да се базира на научни докази дека тие навистина поттикнуваат раст на корисни бактерии.
Безбедност при употреба
– Микробиолошка безбедност на производите е гаранција за отсуство на патогени микроорганизми. – Производите мора да бидат подложени на испитувањата за токсичност за да се осигура дека тие не предизвикуваат несакани ефекти, како што се алергиски реакции или гастроинтестинални нарушувања. – Безбедноста на производите за специфични популации, како што се деца, бремени жени, пациенти со имунолошки нарушувања или хронични заболувања е од клучно значење.

¹³⁷ 16S rRNA-секвенционирањето е молекуларна техника која се користи за идентификација и таксономска класификација на бактерии во различни средини, вклучувајќи ја и човечката микробиота. Овој метод се заснова на анализа на гените кои го содржат кодот (информацијата) за 16S рибозомската RNA (16S rRNA-гени), која е составен дел од рибозомите во бактериите.

Табела 44. Критериуми за здравствен надзор на биотици (продолжение)

Регулаторни и правни рамки
– Утврдени се правилници и стандарди според кои секој производ треба да биде сертифициран и регистриран во согласност со националните и меѓународните регулаторни агенции. Во ЕУ ова се однесува на EFSA, додека во САД пробиотиците се регулираат под DSHEA, според кој производителите имаат обврска да го обезбедат квалитетот и безбедноста на пробиотиците, но без да се бараат претходни одобрувања од FDA. – Производителите треба редовно да ги спроведуваат лабораториските испитувања кои се однесуваат на содржината на активните супстанции, нивната стабилност, чистота и безбедност на производите.
Образование и информираност на потрошувачите
– Сите производи мора да имаат историја на клиничките испитувања и јасно напишани етикети кои содржат информации за сите супстанции, препорачани дози и можни несакани ефекти. – Потребно е да се обезбеди соодветна здравствена едукација за потрошувачите за правилната употреба на пробиотици, пребиотици и синбиотици, особено кога станува збор за дозирање и употреба кај специфични групи на луѓе.

Здравствениот надзор на пробиотиците, пребиотиците и синбиотиците опфаќа мултидисциплинарен пристап кој се однесува на безбедноста, квалитетот и ефикасноста на производите. Регулаторите, како и здравствените и научните заедници, имаат клучна улога во обезбедувањето на квалитетот и довербата на потрошувачите, особено во контекст на различни закони и директиви.

В. Мониторинг на несакани ефекти. Следењето на несакани ефекти од примена на пробиотици, пребиотици и синбиотици претставува клучен аспект за обезбедување на нивната безбедност, како за потрошувачите, така и за здравствените работници. Несаканите ефекти, иако ретки, можат да се појават, и затоа треба да постои ефикасен систем за надзор кој ќе овозможи редовно следење, пријавување и анализа на овие случаи. Мониторингот на несакани ефекти придонесува за навремено откривање на потенцијални ризици, подобрување на протоколите за употреба, зголемување на транспарентноста и довербата кај корисниците и континуирано подобрување на безбедносниот профил на овие производи.

Пријавување на несакани ефекти. Во многу земји постојат национални системи за пријавување на несакани ефекти или регистри со бази на податоци, преку кои здравствените работници, пациентите и потрошувачите можат да пријават несакани реакции предизвикани од употреба на пробиотици, пребиотици и синбиотици. Такви системи

се MedWatch¹³⁸ во САД или Yellow Card Scheme¹³⁹ во Велика Британија. Регулаторните агенции, како што се EFSA или TGA располагаат со системи кои обезбедуваат платформи за евиденција, обработка и анализа на пријавените случаи, со цел навремено реагирање и превенција на потенцијални здравствени ризици.

WHO преку својата програма за меѓународен мониторинг на лекови (Programme for International Drug Monitoring, PIDM) го поддржува глобалното следење на безбедноста на супстанците, вклучително и диететските додатоци. Во рамки на оваа програма, Uppsala Monitoring Centre (UMC) со седиште во Шведска има клучна улога како глобален центар за собирање, анализа и дистрибуција на информации за несакани реакции. UMC управува со базата на податоци VigiBase во која сите земји членки доставуваат извештаи за фармаковигиланца¹⁴⁰ и за несакани реакции поврзани со нутритивни и хербални производи.

Клинички испитувања и постмаркетиншки надзор. Неклиничките и клиничките испитувања претставуваат основа за идентификација на потенцијалните несакани ефекти и проценка на безбедноста на биотичките производи. Во текот на овие студии се оценуваат не само моменталните реакции, туку и долготрајните ефекти, особено при континуирана употреба. По пласманот на производот на пазарот, постмаркетиншкиот надзор се врши преку системите за следење и пријавување на несакани ефекти. Во оваа фаза може да се откријат ретки, доцноманифестирани или кумулативни ефекти кои не биле забележани во претходните испитувања, што дополнително ја зајакнува безбедносната проценка на производот.

Соработка со здравствените работници и научни институции. Ефективната соработка со здравствените работници и научно-истражувачките институции е од суштинско значење, бидејќи примената на биотичките кај пациенти со специфични здравствени

¹³⁸ MedWatch е систем за пријавување на несакани реакции и безбедносни проблеми поврзани со лекови, медицински уреди, биолошки производи, диететски додатоци и други здравствени производи во САД, кој го управува FDA. Пријавувањето може да се направи директно на веб-страницата на агенцијата, по телефон или пошта, а собраните податоци овозможуваат да се преземат регулаторни мерки, како што се ажурирање на предупредувањата, повлекување на производи или нови клинички упатства.

¹³⁹ Yellow Card Scheme е систем за пријавување на несакани реакции и безбедносни проблеми поврзани со лекови, вакцини, медицински уреди и здравствени производи во Обединетото Кралство. Овој систем го управува Агенцијата за регулирање на лекови и здравствени производи (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA).

¹⁴⁰ Фармаковигиланца претставува научна и регулаторна активност која се однесува на откривање, проценка, разбирање, превенција и постапување во случај на несакани ефекти или какви било други проблеми поврзани со употребата на лекови и медицински производи. Целта е да се осигура безбедна и рационална употреба преку постојано следење на нивните ефекти во реалната клиничка практика, особено по нивното пуштање на пазарот (постмаркетиншки надзор).

состојби (пр. нарушен имунолошки систем) бара зголемено внимание и индивидуализиран терапевтски пристап. Континуирана анализа на несаканите ефекти се спроведува преку интегрирани системи за пријавување и обработка на податоци кои овозможуваат собирање информации од различни медицински, академски и здравствени институции. Овие податоци служат за идентификација на трендови, проценка на ризикот и ажурирање на безбедносните препораки.

Превенција и унапредување на безбедноста. Едукацијата на потрошувачите е клучен елемент во превенцијата од несакани ефекти. Потрошувачите треба да бидат информирани за можните ризици и соодветно обучени да ги препознаат симптомите на несакани реакции. Етикетирањето на производите треба да биде транспарентно и да содржи информации за сите потенцијални несакани ефекти, заедно со упатства за правилна примена и дозирање. Исто така, врз основа на добиените податоци од мониторингот и анализата, регулаторните агенции можат да иницираат нови регулаторни мерки, ревизија на етикети, ограничувања или дополнителни услови за употреба, со цел зголемување на безбедноста и заштитата на потрошувачите.

Идентификација на ризични групи. Одредени категории на население претставуваат потенцијално ризични групи при употреба на пробиотици, пребиотици, синбиотици и постбиотици. Лица со хронични заболувања, како и пациенти под имунопресивна терапија се особено подложни на инфекции предизвикани од патогени микроорганизми, дури и кога тие потекнуваат од наизглед безопасни или корисни биотички производи. Исто така, бремените жени и децата се сметаат за чувствителни популациски групи, со оглед на нивната физиолошка состојба која може да резултира со поинакви, понекогаш непредвидливи биолошки реакции на внесот на овие супстанции. Поради тоа, употребата на биотици кај овие групи треба да биде строго контролирана и спроведена под медицински надзор.

Мониторингот на несакани ефекти кај употребата на биотите претставува клучна компонента на јавноздравствениот надзор и заштита на потрошувачите. Воспоставувањето на ефикасен систем за пријавување на несакани ефекти, во комбинација со редовни клинички испитувања и постмаркетиншки надзор, овозможува навремено откривање на потенцијални ризици. Особено е важно да се обрне внимание на реакциите кај ризичните популациски групи, за кои може да се манифестираат атипични или засилени ефекти. Научните сознанија за долготрајната безбедност на овие производи сè уште се ограничени, па оттука и потребата за дополнителни истражувања и внимателен пристап. Одговорноста за безбедната примена на биотите е споделена помеѓу производителите, регулаторните агенции и самите здравствени работници.

Поглавје 9. Токсикологија на храна во 21 век

Токсикологијата на храна, како научна дисциплина која ги проучува штетните супстанции присутни во храната и нивното влијание врз здравјето на луѓето, доживеа значителна еволуција во 21 век. Овој развој е поттикнат од напредокот во технологијата, промените во навиките за исхрана, како и од појавата на нови глобални предизвици. Иако современата токсикологија на храна и понатаму се занимава со традиционалните опасности поврзани со храната, сè поголем предизвик претставуваат новите ризици кои произлегуваат од индустриските, технолошките и климатските промени. Клучни области на интерес во токсикологијата на храна во 21 век се новите контаминенти и регулаторните иновации во областа на безбедноста на храната.

9.1. Нови контаминенти

Во современото општество, брзиот технолошки развој, индустриската експанзија, новите производствени практики и промените во начинот на живеење доведоа до појава на супстанции кои претставуваат сериозен ризик за здравјето на луѓето и животната средина. Овие супстанции, познати како нови контаминенти (*emerging contaminants*), не се секогаш нови во вистинската смисла на зборот, но се сметаат за „нови“ во контекст на нивната идентификација, мониторинг и регулирање. Иако многу од овие супстанции се одамна присутни во животната средина, тие се категоризираат како нови контаминенти поради доцната научна препознатливост, недоволната регулаторна контрола, како и новите докази за нивната токсичност и долготрајна стабилност во екосистемите и организмот. Овие супстанции предизвикуваат зголемена загриженост поради нивниот токсиколошки потенцијал и влијанието врз јавното здравје и животната средина.

Типични примери за нови контаминенти се: микропластика и нанопластика, хемикалии кои предизвикуваат ендокрино нарушување, пер- и полифлуоралкилни супстанции, патогени микроорганизми и биотоксини, вештачки засладувачи и адитиви, остатоци од пестициди, ветеринарни и фармацевтски супстанции, биотехнолошки производи, генетски модифицирани организми, додатоци во исхраната, како и наночестички. Тие се класифицираат во групата на нови контаминенти поради следниве причини:

1. Недостаток на историски мониторинг

– Овие контаминенти во минатото не биле вклучени во стандардните програми за надзор и контрола во рамките на

традиционалните системи за безбедност на храната, водата и животната средина. Новите контаминенти од неодамна започнаа да се вклучуваат во аналитичките протоколи.

2. Непознат токсиколошки профил и здравствени ефекти

– Многу нови контаминенти имаат сè уште недоволно познат токсиколошки профил, особено во однос на хронични ефекти и интеракции со други супстанции. Современите научни истражувања укажуваат дека тие можат да предизвикаат сериозно хронично, ендокрино, невротоксично или канцерогено дејство при ниски дози и долготрајна изложеност. Овие ефекти често се сложени, долготрајни и тешко предвидливи со кумулативно дејство и влијание врз повеќе физиолошки системи истовремено. Новите сознанија за токсиколошките ефекти доведуваат до потреба од дополнителен мониторинг и регулаторно приспособување.

3. Појава како последица на современи индустриски, технолошки и еколошки промени

– Овие контаминенти се појавуваат како резултат на нови индустриски и производствени активности, урбанизација, примена на напредни технологии (биотехнологија), промени во потрошувачките навики или како последица на климатските промени. Динамиката на глобалната индустрија и употребата на нови материјали доведе до појава на супстанции кои претходно не биле во фокусот на стандардните програми за надзор.

4. Долготрајна стабилност и биоаккумуляција во животната средина и живите организми

– Тие се стабилни, тешко разградливи и имаат потенцијал да се акумулираат во животната средина или во организмите, што ги прави долготрајна закана за екосистемите и човековото здравје. Некои нови контаминенти (пр. микропластика, PFAS) се екстремно стабилни, неразградливи и имаат тенденција да се акумулираат во биолошките ткива, поради што претставуваат сериозен и долготраен еколошки и здравствен ризик.

5. Детекција поради напредни аналитички технологии

– Овие контаминенти можат да се испитуваат во ниски концентрации благодарение на технолошкиот напредок во аналитичката хемија, кој овозможува идентификација на супстанции кои претходно не можеле да се откријат со класичните методи. Со примена на наноанализаторите стана возможно мерење на големината, концентрацијата и површинскиот полнеж на честичките, додека современите техники (пр. LC-MS/MS, GC-MS/MS) овозможуваат идентификација на органски и неоргански супстанции во екстремно ниски концентрации (пр. ng/L, µg/L, ppb-parts per

billion, ppt-parts per trillion). На тој начин се овозможува детална анализа на нивната стабилност, токсиколошки потенцијал и распространетост во животната средина и синџирот на исхрана.

6. Недоволна регулаторна покриеност

- Во повеќето земји, вклучително и во земјите членки на ЕУ, овие контаминенти не се целосно регулирани или се следат делумно, што ја отежнува евалуацијата на нивниот ризик и интегрирање во рутинските програми за надзор и управување со безбедноста на храната, водата и животната средина.

Новите контаминенти претставуваат динамичен и сложен предизвик за системите за безбедност на храна, вода и животна средина. Овие хемикалии може да се појават во сировини, амбалажа, прехранбени производи или да се присутни во животната средина како резултат на различни индустриски, земјоделски или технолошки активности. Нивното присуство претставува потенцијална опасност и значителен ризик за здравјето и благосостојбата на луѓето (Табела 45).

Табела 45. Нови контаминенти во храната

Микропластика и нанопластика
– Ситни пластични честички присутни во морската храна, водата за пиење и солта. – Долготрајните здравствени ефекти сè уште не се целосно разјаснети.
Хемикалии со ендокрино нарушувачко дејство
– Бисфенол А и фталатите често се присутни во пластичната амбалажа и материјали кои доаѓаат во контакт со храна. – Се поврзуваат со репродуктивни, невродошки и развојни нарушувања.
Пер- и полифлуороалкилни супстанции (PFAS)
– Присутни во амбалажа за храна, како и во животната средина. – Се акумулираат во организмот и се поврзуваат со оштетување на црниот дроб, нарушувања во метаболизмот и зголемен ризик од појава на рак.
Патогени микроорганизми и биотоксини (пр. салмонела, листерија, <i>E. coli</i> , микотоксини, морски биотоксини)
– Присутни во недоволно термички обработена храна, контаминирани сировини, школки, житарки, јаткасти плодови и ферментирани производи. – Предизвикуваат сериозни акутни инфекции на ГИТ, хепатотоксичност, невротоксичност, канцерогеност и имуномодулација; ризикот зависи од видот, дозата и времето на изложеност.
Вештачки засладувачи и адитиви
– Често присутни во преработена храна, безалкохолни пијалаци и диетални производи. – Се поврзуваат со можни нарушувања на метаболизмот на глукозата, несакани ефекти и промени во микробиомот, потенцијални невродошки и гастроинтестинални ефекти.

Табела 45. Нови контаминенти во храната (продолжение)

Остатоци од пестициди и нивни метаболити
- Присутни во овошје, зеленчук, житарки и преработена храна. - Предизвикуваат акутни и хронични токсични ефекти; класифицирани како канцерогени, мутагени или ендокрино активни супстанции.
Ветеринарни лекови и остатоци
- Остатоци од антибиотици, хормони и други лекови во месо, млеко, јајца, риба и мед поради нивната употреба во сточарството и аквакултурата. - Потенцијален развој на антимикробна резистенција, алергиски реакции, ендокрини нарушувања и токсични ефекти при долготрајна изложеност.
Биотехнолошки производи и генетски модифицирани организми
- ГМО-култури и нивни деривати во прехранбени производи и сточна храна. - Потенцијални алергиски реакции, антибиотска резистенција и несакани еколошки ефекти; научната заедница е поделена.
Наночестички (пр. TiO_2 , Ag, ZnO, SiO_2)
- Присутни како адитиви во прехранбени производи (пр. стабилизатори, бои), пакување, прехранбени контактни материјали и во процесна контаминација. - Потенцијална интестинална и системска токсичност, оксидативен стрес, нарушувања во клеточните процеси и ефекти врз микробиомот; токсиколошкиот профил е сè уште недоволно истражен.
Додатоци во исхраната
- Диететски додатоци, витамини, хербални препарати, увезени производи од региони со несоодветна регулаторна контрола. - Токсичност од тешки метали, присуство на цијаногени соединенија, предозирање со витамини и минерали, како и интеракции со лекови.

Поради нивната неразградливост, биоаккумуляција и комплексно токсиколошко дејство, овие супстанции се предмет на интензивни истражувања и регулаторни иницијативи во рамките на современата токсикологија на храна. Идентификацијата, следењето и регулирањето на овие супстанции бара интердисциплинарен пристап, континуиран развој и примена на напредни аналитички методи, како и адаптација на постојните законодавни и регулаторни рамки. Само со ваков сеопфатен пристап е можно да се обезбеди ефикасна заштита на човековото здравје и животната средина од долготрајните и често невидливи ефекти на новите контаминенти.

А. Микропластика и нанопластика. Поголемиот дел од пластиката наменета за еднократна употреба претставува значаен еколошки проблем, бидејќи завршува на депонии, во океаните и други водни екосистеми. Со текот на времето, оваа отпадна пластика се распаѓа на микропластика (честички $<5 \text{ mm}$) и понатаму на

нанопластика ($<0,001\text{ mm}$), што предизвикува сериозна загриженост поради нејзините потенцијални токсични ефекти врз животната средина и здравјето на луѓето.

Микропластиката и нанопластиката (Microplastics and nanoplastics, MNP) потекнуваат од два главни извори, примарни и секундарни. Примарните извори се однесуваат на микропластични честички кои намерно се додаваат во индустриски и комерцијални производи, како што се козметички производи, средства за чистење, амбалажа за храна и полимерни носачи на лекови. Секундарните извори се резултат на разградување на пластичните материјали под влијание на физички, хемиски и биолошки фактори во животната средина. Се проценува дека приближно 80 % од MNP се генерираат на копно, додека останатите 20 % потекнуваат од морските екосистеми.

Изложеноста на човекот на MNP може да се оствари преку три главни патишта: преку респираторниот систем со инхалација на честички присутни во воздухот, особено во урбани и индустриски средини (1), преку дигестивниот систем со консумирање на контаминирана храна и пијалаци (2), и преку кожата, во помал степен, при контакт со контаминирани производи или животна средина (3).

Поради нивната биолошка и хемиска инертност, бионеразградливост и мали димензии, MNP се сметаат за нови контаминенти од посебен токсиколошки интерес. Иако постојат бројни студии кои ги анализираат ефектите на MNP врз животната средина, истражувањата за нивното влијание врз здравјето на луѓето, особено на супклеточно и молекуларно ниво сè уште се ограничени. Постојат јасни потреби од детални токсиколошки анализи за долготрајните ефекти од хронична изложеност, особено во однос на инфламација, оксидативен стрес, нарушување на микробиомот и акумулација во органите.

Токсични ефекти врз дигестивниот систем. Дигестивниот систем претставува една од примарните цели на токсичноста предизвикана од микропластика и нанопластика, бидејќи изложеноста најчесто се остварува преку внес на контаминирана храна и вода. Еден од основните механизми на токсично дејство е прекумерната продукција на реактивни кислородни видови, кој доведува до оксидативен стрес и оштетување на гастроинтестиналната мукоза. Покрај локалното оштетување на цревниот епител, MNP имаат потенцијал да преминат низ цревната бариера, што може да резултира со системска изложеност и последователно да предизвика оштетување на органи и ткива во други делови од организмот.

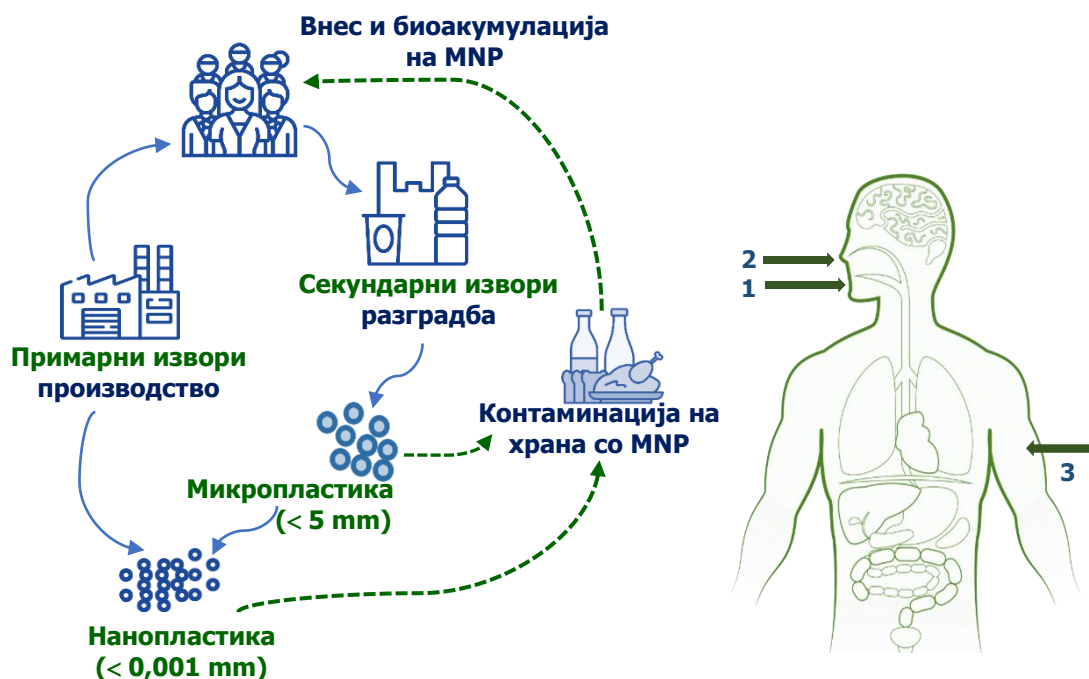
Најчесто евидентирани токсиколошки ефекти поврзани со изложеност на MNP се: оксидативен стрес, интестинално воспаление, апоптоза, нарушување на цревната микробиота (дисбиоза) и

метаболички нарушувања. Овие ефекти се поврзуваат со зголемен ризик од различни гастроинтестинални заболувања, како што се синдром на иритабилно црево, инфламаторни болести на цревата и нарушувања во апсорпцијата на хранливи супстанции. Хроничната изложеност на MNP, особено кај чувствителни популации, може да придонесе за зголемен морбидитет и морталитет.

Токсични ефекти врз респираторниот систем. Изложеноста на пластични материјали, особено во текот на нивното производство, преработка или рециклирање, како и изложеноста на микропластика и нанопластика, може значително да го зголеми ризикот од развој на различни респираторни заболувања, како што се: астма, алергиски ринитис, хроничен бронхит, интерстициски белодробни заболувања, белодробна фиброза и рак на белите дробови. Продолжената изложеност на честички од пластика може да предизвика хронично воспаление и оштетување на респираторниот тракт, што доведува до прогресивно нарушување на белодробната функција.

Токсични ефекти врз кожата. Контактот на кожата со микропластика и нанопластика се смета потенцијално помалку значаен пат на изложеност во споредба со инхалацијата и ингестијата. Сепак, MNP може да дојдат во контакт со кожата преку употреба на козметички производи и препарати за дермална апликација, како и при контакт со загадена вода и воздух. Честичките кои навлегуваат во кожата преку порите може да го нарушат нормалното функционирање на кожната бариера, предизвикувајќи низа штетни ефекти врз клетките на кожата, како што се: негативна регулација на растот на клетките, инхибиција на клеточната пролиферација посредувана од оксидативен стрес, нарушување на автофагичните процеси и предвремено стареење на кожата. Исто така, навлегувањето на MNP во организмот преку кожата може да ја ослабне нејзината способност за регенерација и заштита, што доведува до намален одговор на оштетувања и лезии. Ова може да создаде услови за пролиферација на туморски клетки и потенцијално да придонесе за развој на рак на кожата.

На Слика 34 се прикажани главните извори на продукција на MNP, патиштата на изложеност, како и потенцијалните токсиколошки ефекти кои MNP ги предизвикуваат врз човековиот организам.



	Извор	Изложеност	Токсиколошки ефект
1	Садови и шишиња за храна и вода	Голтање (ингестија)	- оксидативен стрес - воспаление - апоптоза - дисбиоза - метаболички нарушувања
2	- Внатрешно: текстилни материјали - Надворешно: контаминирани аеросоли (океани, почви)	Инхалација на MNPs преку воздухот	- алергиски ринитис - хроничен бронхит - пневмокониоза - белодробна фиброза - рак на бели дробови
3	Пластично пакување за козметички производи	Дермален контакт со MNPs преку кожата	- оксидативен стрес - автофагични структури - предвремено стареење - намален клеточен одговор на оштетувања и лезии - поттикнување на пролиферација на туморски клетки во кожата

Слика 34. Потенцијални токсиколошки ефекти на MNP според извор и пат на изложеност

Б. Хемикалии кои предизвикуваат ендокрини нарушувања. Ендокриниот систем претставува сложена мрежа од жлезди и органи кои синтетизираат и лачат хормони од суштинско значење за регулирање на виталните функции и одржување на здравјето кај луѓето и животните. Во нормални физиолошки услови, овој систем функционира во согласност со другите значајни системи, придонесувајќи за одржување на хомеостазата и нормалното функционирање на организмот. Меѓутоа, голем број природни и синтетички хемикалии, познати како хемикалии кои предизвикуваат ендокрини нарушувања (Endocrine Disrupting Chemicals, EDC) можат да ја нарушат хормонската комуникација преку блокирање, имитирање или модификација на природните хормонски сигнали. Ваквото дејство може да предизвика сериозни здравствени последици кај луѓето и животните, поради што овие хемикалии претставуваат значителен ризик за јавното здравје и животната средина.

EDC се широко распространети, најчесто синтетички органски хемикалии со различна хемиска структура и функција, внесени во животната средина преку различни антропогени активности, како што се: индустриски процеси, производство и употреба на пластика, земјоделски практики и секојдневна потрошувачка. Некои од најчестите EDC се: парабени (пр. метилпарабен, пропилпарабен), фталати (пр. дибутил фталат-DBP, и ди(2-етилхексил) фталат-DEHP), бисфеноли (пр. бисфенол А, BPA), пер- и полифлуороалкил супстанции (пр. перфлуорооктанска киселина-PFOA и перфлуорооктан сулфонат-PFOS), полихлорирани бифенили (пр. Aroclor 1254) и нестероидни естрогени (пр. диетилстилбестрол-DES и етинилестрадиол). Исто така, природните хормони со естрогенско дејство, како што се естрон и 17 β -естрадиол, можат да делуваат како EDC, особено кога се присутни во високи концентрации или кога нивниот баланс во организмот е нарушен.

Луѓето можат да бидат изложени на овие хемикалии преку неколку различни патишта:

- *Орален пат*, со консумирање храна и пијалаци кои се пакувани или складирани во материјали кои содржат бисфенол А, фталати и други контаминенти.
- *Инхалација*, со вдишување на воздух кој содржи честички и испарливи супстанции, како што се диоксини, пестициди и други индустриски хемикалии.
- *Трансдермален пат*, со апсорпција преку кожата од производи за лична нега, козметика, парфеми, детергенти и други средства.
- *Парентерален пат*, со директна изложеност преку вбригување или користење медицински уреди кои содржат EDC, како што се катетери или интравенски системи.

Контаминирање на храната, водата, почвата и воздухот резултира со постојана и долготрајна изложеност која најчесто е тивка, хронична и незабележлива преку секојдневни активности, што го прави управувањето со ризиците од EDC особено комплексен процес, кој бара долготраен и интегриран пристап.

EDC можат да го нарушат хормоналниот баланс преку неколку механизми, и тоа:

- *Имитирање на природните хормони*, преку врзување за рецепторите, што води до хормонална активација или супресија.
- *Антагонистичко дејство*, преку блокирање на рецепторите и спречување на нормалното дејство на хормоните.
- *Промени во синтезата и метаболизмот*, со влијание врз продукцијата, транспортот и разградбата на хормоните.
- *Модификација на експресијата на рецепторите*, со влијание врз нивниот број и реактивност.

Преку овие механизми, EDC влијаат врз имунитетот, метаболизмот, развојот, репродукцијата и однесувањето на организмот.

Изложеноста на EDC е поврзана со бројни здравствени проблеми, како што се: репродуктивни нарушувања, зголемен ризик од хронични заболувања, засилени воспалителни процеси и ослабнат имунитет. Кај мажите, репродуктивните нарушувања најчесто се манифестираат со оштетување на сперматогенезата, хормонален дисбаланс и оштетувања на DNA, додека кај жените се забележуваат намалена плодност, ендометриоза, прерана оваријална инсуфициенција и хормонални нарушувања. Пренаталната изложеност на EDC може да предизвика зголемен ризик од хронични заболувања, како што се: рак, аутизам, дијабетес и развојно нарушување кај децата со дефицит на внимание и хиперактивност (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)¹⁴¹. Зголемувањето на воспалителните процеси придонесува за намалување на имуниот одговор. На пример, арсенот и диоксините го намалуваат имуниот одговор на вируси, како што е H1N1¹⁴², што доведува до поголема смртност. Механизмите на дејство, видовите и изворите на

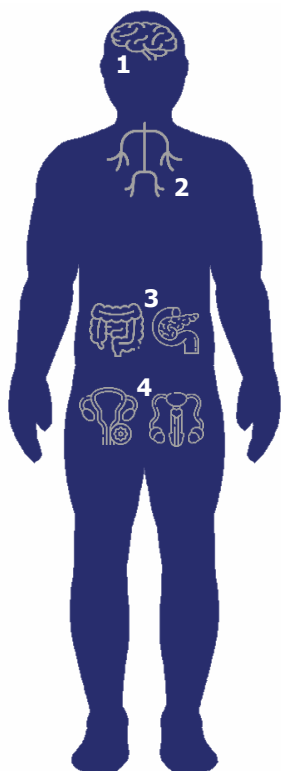
¹⁴¹ Невроразвојно нарушување кое најчесто започнува во детството и се карактеризира со тешкотии во задржување внимание, импулсивно однесување, зголемена физичка активност (хиперактивност), како и проблеми со концентрација и самоконтрола. Сè почесто се поврзува со изложеност на одредени хемикалии, како што се EDC, особено за време на пренаталниот развој.

¹⁴² Ознака за поттип на вирусот на грип тип A (Influenza A virus), претставува еден од најпознатите соеви, кој може да предизвика сезонски и пандемиски грип кај луѓето. H1N1 е одговорен за пандемијата на „свински грип“ во 2009 година.

ендокрините хемикалии, како и поврзаните здравствени проблеми, се прикажани на Сликите 35 и 36, соодветно.



Слика 35. EDC - механизми на дејство (А); видови и извори на изложеност (Б)



1. Мозок и нервен систем

- развој на мозокот ↓
- функција на мозокот ↓
- аутизам, невролошки заболувања
- функција на тироидната жлезда ↓

2. Кардиоваскуларен систем

- развој на срцев мускул ↓
- кардиомиотична диференцијација ↓
- крвен притисок ↑

3. Метаболички систем

- обезност ↑
- инсулинска толеранција ↑
- менување на метаболизмот на масти
- менување на метаболизмот на калциум
- влијание врз цревната микробиота

4. Репродуктивен систем

- нарушување на естрогенскиот циклус
- нарушување на функцијата на јајниците и намалување на плодноста
- промена на транспортот на јони низ плацентата
- предвремен развој на дојки кај девојчиња
- развој на дојки кај машки лица

Хормони поврзани со развој на карцином

- јајници
- дојка
- матка
- простата
- тестиси
- тироидна жлезда

Слика 36. Здравствени нарушувања предизвикани од EDC

В. Пер- и полифлуороалкилни супстанции. Голема група синтетички супстанции, познати како „вечни хемикалии“, кои се користат во бројни индустриски и комерцијални производи поради нивната отпорност на вода, масло, топлина и хемиски разградувачи. PFAS се среќаваат во многу комерцијални производи за секојдневна употреба.

Овие хемикалии се класифицираат како нови контаминенти поради нивната екстремна хемиска стабилност, која ги прави

биолошки и еколошки неразградливи. Тие се постојани во животната средина, се акумулираат во водата, почвата и биолошките ткива. Нивната широка употреба во комбинација со нецелосна регулаторна покриеност значително го зголемува ризикот од изложеност кај луѓето.

PFAS предизвикуваат нарушување на ендокриниот систем, бидејќи можат да го попречат нормалното хормонално функционирање преку имитирање или блокирање на хормонските рецептори во организмот. Истражувањата ги поврзуваат со нарушувања на тироидната жлезда, хормонален дисбаланс, намалена плодност, имunosупресија, нарушувања на липидниот метаболизам и зголемен ризик од развој на хронични заболувања и одредени видови карцином.

Г. Патогени микроорганизми и биотоксини. Актуелните климатски промени, како и промените во земјоделските практики и глобализацијата предизвикаа појава на нови или повторно откриени патогени микроорганизми кои претставуваат сериозен ризик за безбедноста на храната. Примери за такви микроорганизми се *Listeria monocytogenes* и *Escherichia coli* O157:H7, кои се поврзуваат со храна и може да предизвикаат тешки заразни болести кај луѓето.

Биотоксините, како микотоксините и морските токсини, се исто така значаен и растечки предизвик поради климатските промени и начинот на складирање и преработка на храната. Овие токсини се природни продукти на одредени видови микроскопски алги и мувли, кои се стимулирани со промените во температурата, влажноста и еколошките услови. Напредокот во земјоделството и прехранбената индустрија, заедно со климатските промени и глобализацијата, ги менуваат познатите модели на појава и ширење на болестите поврзани со храната на глобално ниво. На пример:

- Бактериски токсини од *Salmonella*, *Escherichia coli* и *Listeria* сè уште претставуваат значителен ризик за јавниот здравствен систем, предизвикувајќи бројни епидемии и труења со храна.
- Морски биотоксини, како што се цигуатера и сакситоксини, кои ги произведуваат одредени микроскопски алги, се често присутни во морските плодови. Овие биотоксини се резултат на климатските промени, затоплувањето на океаните и сериозното нарушување на морските екосистеми.
- Микроскопски патогени габи (мувли), кои многу често се присутни во одредени прехранбени производи поради актуелните климатски промени кои влијаат врз нивното распространување и зачестеност. Тие продуцираат неколку видови микотоксини, од кои афлатоксините се меѓу најмоќните канцерогени супстанции познати на човекот.

- Нови методи на конзервирање на храната, како што се модерните технологии за пакување, нови синтетички адитиви, модели на ниска температура и биолошки засновани методи се воведуваат за да се спречи микробната контаминација и да се продолжи рокот на траење на храната. Меѓутоа, овие иновации носат и нови предизвици, бидејќи нивните долготрајни ефекти врз здравјето на луѓето и безбедноста на храната сè уште се предмет на научни истражувања и регулаторни оценки.
- Глобализацијата на синџирите на снабдување со храна значително ја зголеми достапноста на различни прехранбени производи. Сепак, ова носи и одредени ризици, особено кога храната увезена од региони со слаба регулаторна контрола може да содржи нерегулирани адитиви, пестициди, контаминенти и биотоксини поради несоодветни услови за складирање и транспорт. Исто така, транспортирањето низ повеќе земји го отежнува следењето на потеклото и квалитетот на храната, што го зголемува ризикот од фалсификување и неетички практики во производството на храна.

Во целина, патогените микроорганизми и биотоксини претставуваат значајна закана за безбедноста на храната, особено во услови на климатски и индустриски промени. Затоа е неопходен континуиран мониторинг, примена на напредни методи за детекција и развој на регулативи кои ќе обезбедат заштита на потрошувачите и одржливост на прехранбениот систем.

Д. Вештачки засладувачи и адитиви. Поради сè поголемата побарувачка за нискокалорична, диетална и функционална исхрана, вештачките засладувачи сè почесто се користат во прехранбената индустрија како замена за шеќер. Тие се присутни во различни производи, како што се безалкохолни пијалаци, кондиторски производи, млечни алтернативи и диететски додатоци. Најчесто употребувани се аспартам, сукралоза, ацесулфам-К и сахарин.

Иако се одобрени од страна на повеќе регулаторни тела, овие супстанции се предмет на научни истражувања поради недоволно истражени долготрајни здравствени ефекти, можни нарушувања на метаболизмот и влијание врз составот и функцијата на цревната микробиота, особено при редовна и хронична изложеност.

Вештачките засладувачи и некои адитиви се сметаат за нови контаминенти затоа што традиционалните системи за мониторинг не ги вклучувале овие супстанции како ризик-фактори во исхраната. И покрај сè поинтензивната употреба, системите за следење на потенцијалните ризици остануваат недоволно развиени. Исто така, постојните научни сознанија сè уште не овозможуваат целосно разбирање за кумулативните ефекти на овие супстанции, нивните

можни интеракции со другите адитиви и потенцијалните епигенетски промени и нарушувања на ендокриниот систем коишто можат да ги предизвикаат.

Вештачките засладувачи, како што се аспартам и сукралоза, се во фокусот на современата токсиколошка и нутриционистичка наука, каде што постојат контроверзии околу нивната поврзаност со инсулинска резистенција, нарушување на апетитот, невролошки ефекти и можен ризик од канцерогенеза. Како резултат на ваквата научна неизвесност, нивната класификација како нови контаминенти станува сè пооправдана, а нивното следење, проценка на ризик и развивање на соодветни регулативи бараат интердисциплинарен и сигурен пристап.

Подетални информации за структурните карактеристики, патиштата на изложеност и здравствените ефекти од специфични вештачки засладувачи и адитиви се дадени во Поглавје 4.

Ѓ. Остатоци од пестициди и нивни метаболити.

Остатоките од пестициди и нивните метаболити претставуваат постојан ризик за безбедноста на храната, поради што се предмет на интензивен научен и регулаторен надзор. Водечките меѓународни регулаторни институции како што се EFSA и FDA постојано ги оценуваат и ажурираат безбедносните стандарди за овие хемикалии.

Во контекст на климатските промени и интензивното земјоделство, се забележува зголемена употреба на синтетички пестициди, што резултира со повисоки нивоа на остатоци во земјоделските култури. Посебен интерес предизвикуваат одредени пестициди, како што се неоникотиноидите и глифосатот, за кои постојат научни докази кои упатуваат на можни невролошки оштетувања, ендокрини нарушувања и зголемен ризик од канцерогени ефекти.

Иако многу од овие пестициди континуирано се следат и регулираат, новите сознанија укажуваат на потенцијалниот ризик од кумулативна изложеност и т.н. „коктейл ефект“, односно синергистичко дејство на повеќе супстанции истовремено присутни во храната. Исто така, некои од поновите пестициди се сметаат за нови контаминенти поради нивните слабо проучени здравствени ефекти, долготрајна стабилност, неразградливост и потенцијал за биоаккумуляција.

Подетални информации за структурните карактеристики, патиштата на изложеност и здравствените ефекти од одредени групи пестициди се дадени во Поглавје 5.

Е. Ветеринарни лекови и нивни остатоци. Употребата на ветеринарни лекови, како што се антибиотици, хормони,

антипаразитски и антивирусни супстанции е честа практика во современото сточарство и аквакултура, со цел спречување и лекување на болести, како и за поттикнување на растот. Меѓутоа, нивното присуство како остатоци во храната од животинско потекло (пр. месо, млеко, јајца, риба) предизвикува зголемена загриженост од аспект на јавното здравје.

Овие супстанции се сметаат за нови контаминенти кога се присутни во храна над дозволените граници, особено ако станува збор за соединенија со недоволно познат токсиколошки профил, комбинирана изложеност или потенцијал за развој на резистенција кај патогените микроорганизми, на пример, појава на антимикробна резистенција како последица на прекумерна употреба на антибиотици. Исто така, нови ветеринарни фармацевтски производи и биолошки лекови сè почесто се применуваат во модерното земјоделство, но без соодветни и долготрајни токсиколошки и еколошки податоци. Недоволната регулаторна контрола и комплексноста во следењето на остатоци низ синџирот на исхрана дополнително ја отежнуваат проценката на ризикот и бараат подетални токсиколошки истражувања и мониторинг на овие контаминенти. Подетални информации за структурните карактеристики, патиштата на изложеност и здравствените ефекти од одредени групи ветеринарни лекови се дадени во Поглавје 5.

Ж. Биотехнолошки производи и генетски модифицирани организми. Современиот развој на биотехнологијата овозможи појава на нови производи, како што се генетски модифицирани организми, генетски уредени растенија, ензими добиени преку рекомбинантна DNA-технологија и храна создадена со прецизна ферментација или лабораториско одгледување. Овие иновации нудат потенцијални придобивки, како што се зголемена продуктивност, подобра отпорност и одржливо производство на храна.

Сепак, поради иновативната и често експериментална природа, овие производи предизвикуваат зголемена загриженост во врска со нивните долготрајни токсиколошки ефекти, непредвидливи биолошки реакции, потенцијал за алергиски реакции, како и ризик од хоризонтален трансфер на гени кон други организми во околината или во гастроинтестиналниот тракт.

- *Култури со уредени гени* се растенија кај кои со примена на современи генетски техники е извршена измена на геномот, без внесување туѓа DNA. Иако тие се развиени за да бидат попродуктивни и поотпорни, сè уште постојат отворени прашања во врска со нивните долготрајни ефекти врз здравјето и животната средина.

- *Синтетички прехранбени производи*, како што се лабораториски одгледано месо и ензими добиени преку рекомбинантна технологија, носат потенцијални предности од аспект на достапност, контролирана продукција и намалено влијание врз околината. Сепак, потребни се темелни и независни истражувања за да се утврди нивната безбедност при долготрајна изложеност, како и можните интеракции со други супстанции од исхраната.

Биотехнолошките производи сè почесто се класифицираат како нови контаминенти, бидејќи нивната безбедност сè уште не е целосно потврдена, а регулаторните рамки сè уште се во процес на адаптација. Поради тоа, потребен е постојан мониторинг, проценка на ризик и транспарентна научна евалуација за да се обезбеди заштита на здравјето на потрошувачите и животната средина.

Подетални информации за структурните карактеристики, патиштата на изложеност и здравствените ефекти од ГМО се дадени во Поглавје 6.

3. Наночестички. Поради своите уникатни физички и хемиски својства, наночестичките наоѓаат сè поширока примена во различни индустрии, како што се прехранбената индустрија, фармацијата, козметиката, електрониката и амбалажата. Во храната, тие се користат како адитиви, средства за подобрување на текстурата, или како дел од обвивки со антимикробно дејство. Поради нивната исклучително мала големина, наночестичките имаат способност да ги преминат биолошките бариери и да продираат во клетки и ткива, што отвора сериозни прашања за нивната потенцијална токсичност, вклучително генотоксичност и долготрајни ефекти врз здравјето на луѓето. Традиционалните аналитички методи не се доволно чувствителни за нивната идентификација и карактеризација, поради што во минатото нивното присуство во храната или животната средина често останувало недетектирано.

Наночестичките се класифицираат како нови контаминенти поради нивниот сè уште недоволно истражен токсиколошки профил, ризикот од биоаккумуляција и можноста за нарушување на клеточните процеси. Исто така, нивната регулаторна покриеност и проценка на ризик сè уште не се целосно воспоставени. Потребни се напредни аналитички техники, како што се наноанализатори, електронска микроскопија и спектроскопски методи, како и интердисциплинарна научна проценка за да се обезбеди соодветен надзор и заштита од потенцијалните ризици поврзани со наночестичките.

Подетални информации за структурните карактеристики, патиштата на изложеност и здравствените ефекти од наночестичките се дадени во Поглавје 11.

S. Додатоци во исхраната. Зголемената и често неконтролирана употреба на додатоци во исхраната, како што се хербални производи, витамини, минерали и други биоактивни супстанции, претставува нов токсиколошки и регулаторен предизвик. Иако овие производи често се промовираат како „здрави“ или „природни“, нивниот состав, квалитет и безбедност не се секогаш целосно проверени, особено кога потекнуваат од пазари со несоодветна регулаторна контрола.

Пазарот на диететски додатоци, растителни екстракти и суперхрана бележи континуиран пораст. Овој тренд, заедно со недоволна или несоодветна регулаторна контрола, носи ризици од присуство на нечистотии, остатоци од пестициди, тешки метали или нелегално додадени фармаколошки активни супстанции. Исто така, додатоците можат да доведат до неочекувани интеракции со лекови, особено кај хронично болни пациенти кои користат повеќе медикаменти. Некои додатоци сè почесто се класифицираат како нови контаминенти поради следниве аспекти:

- *Контаминација со тешки метали*, особено во хербални додатоци е забележана кај производи увезени од земји со слаба регулаторна контрола или кои применуваат несоодветни земјоделски и индустриски практики. Чести примери се присуството на тешки метали (пр. олово, арсен, кадмиум и жива) во растителни екстракти.
- *Присуство на цијаногени соединенија*, природно присутни во семките од горчлив бадем, кајсии, праски и јаболка, можат да ослободат цијановодород во организмот и да предизвикаат акутна или хронична токсичност ако не се правилно обработени. Соодветно готвење, ферментација или сушење може да ја намали токсичноста, но производите што ги содржат овие соединенија остануваат потенцијално ризични.
- *Ризик од предозирање*, особено со додатоци кои содржат витамини растворливи во масти (A, D, E, K) и минерали, како што се железо, калциум, магнезиум, селен и бакар. При високи дози, овие супстанции можат да доведат до појава на токсични ефекти, метаболички нарушувања и оштетување на органи.

Додатоците во исхраната честопати се надвор од опфатот на стандардниот мониторинг, особено кога се пласираат на пазарот како „природни“ и/или „традиционални“ лекови. Поради тоа, тие претставуваат нова категорија на контаминенти која бара интегриран пристап во проценката на ризикот, аналитичката контрола и унапредувањето на регулаторните механизми.

9.2. Регулаторни иновации во безбедност на храна

Со појавата на нови технологии во прехранбената индустрија, глобални синџири на снабдување и зголемена свест за безбедноста на храната, регулаторните институции постојано воведуваат нови иновации за да го заштитат здравјето на потрошувачите. EFSA, FDA и FAO/WHO Codex Alimentarius постојано ги ажурираат прописите за адитиви, пестициди и контаминанти во храната со примена на новите и напредни технологии.

9.2.1. Дигитална следливост на храна

Дигиталната следливост на храна претставува примена на нова напредна технологија за следење на потеклото, обработката, дистрибуцијата и безбедноста на прехранбените производи во целиот синџир на снабдување. Ова овозможува поголема транспарентност, подобра контрола на квалитетот и брзо реагирање во случај на потенцијални контаминации или повлекување на небезбедните производи, најчесто со користење на технологијата за интеграција на податоците во системот на синџир од блокови (*Blockchain*), интернет на интелигентни уреди и сензори (*Internet of Things, IoT*), радиофреквентна идентификација (*Radio Frequency Identification, RFID*), скенирање на QR-кодот за брз одговор (*Quick-Response code, QR code*), вештачка интелигенција (*Artificial Intelligence, AI*) и големи податоци (*Big Data*).

А. Интеграција на податоци во систем на синџир од блокови (*Blockchain*). Примената и значењето на *blockchain*-технологијата¹⁴³ во прехранбената индустрија добиваат сè поголема важност во подобрување на следливоста, безбедноста и довербата во синџирот на снабдување со храна. Оваа технологија овозможува транспарентно, непроменливо и децентрализирано архивирање на податоци, со што се зајакнува интегритетот на информациите поврзани со потеклото, обработката, складирањето и дистрибуцијата

¹⁴³ *Blockchain*-технологијата претставува дистрибуирана и децентрализирана база на податоци која овозможува безбедно складирање и следење на информации преку дигитални записи наречени „блокови“, кои се меѓусебно поврзани во хронолошки низи. Секоја промена или нов запис се регистрира во нов блок кој е нераскинливо поврзан со претходниот, со што се елиминира потребата од централен посредник (пр. институции, компании). Оваа технологија нуди иновативен начин за зачувување и споделување на податоци, при што се гарантира доверливост, сигурност и заштита од манипулации. Поради овие карактеристики, *blockchain*-технологијата наоѓа широка примена во различни области, како што се здравство, индустрија, логистика и финансии.

на храната. Клучните придобивки и области на примена на *blockchain*-технологијата во контекст на безбедноста на храната се прикажани во Табела 46.

Табела 46. Примена и значење на *Blockchain*-технологијата

Следливост на храната во реално време
- Детално следење на потеклото на храната, од производителот до крајниот потрошувач. - Секој чекор во синцирот на снабдување на храна (пр. земјоделец, преработувач, дистрибутер, продавач) може да се евидентира во системот, што ја намалува можноста за измами.
Гаранција за безбедност на храната
- Брзо идентификување на контаминирани или неисправни производи, што овозможува навремено повлекување од пазарот. - Намалување на ризикот од болести предизвикани од храна (пр. салмонела, листерија).
Борба против фалсификување на храна
- Гаранција за автентичноста на органските производи, етикетите за географско потекло и други сертификати. - Можност потрошувачите да добијат точни информации за храната што ја купуваат.
Оптимизација на синцирот на снабдување
- Намалување на трошоците и загубите во логистиката преку автоматизирано управување со податоци. - Подобрена ефикасност во процесите на транспорт, складирање и дистрибуција.
Зголемување на довербата кај потрошувачите
- Потрошувачите можат да скенираат QR-кодови на производите за да добијат информации за потеклото, начинот на производство и квалитетот. - Компаниите¹⁴⁴ покажуваат поголема транспарентност и одговорност во нивната работа.

Б. RFID и QR-кодови. Прехранбената индустрија се соочува со сè поголеми предизвици поврзани со следливоста, безбедноста и транспарентноста на производите. Радиофреквентна идентификација (Radio Frequency Identification, RFID) и кодот за брз одговор (Quick-Response, QR) се две технологии кои значително го подобруваат управувањето со синцирот на снабдување, спречуваат фалсификување и го олеснуваат информирањето на потрошувачите.

¹⁴⁴ *Blockchain*-технологијата се применува во некои големи компании, како што се Nestlé (Швајцарија), Walmart (САД) и Carrefour (Франција), кои ја користат за следење на своите производи и подобрување на безбедноста на храната.



RFID користи електромагнетни бранови за безжично пренесување на RFID-податоците од ознаката (*tag*) до читачот (*reader*). Ознаките можат да бидат паметни етикети или вградени чипови кои содржат информации за производот. Примената на RFID-технологијата во прехранбената индустрија овозможува бројни придобивки, пред сè во однос на следливоста на производите во синџирот на исхрана, контрола на условите за складирање на храната, справувањето со фалсификувани производи, како и поедноставување на системите за наплата при купување на производите, прикажани во Табела 47.

Табела 47. Примена и значење на RFID во прехранбената индустрија

Следливост на производите во синџирот на снабдување
- Автоматско идентификување и следење на производите низ целиот синџир на снабдување. На пример, компаниите можат во реално време да следат каде се наоѓаат производите, во какви услови се складираани и транспортирани.
Контрола на температурата и квалитетот
- RFID може да се комбинира со температурни сензори, што е особено важно за лесно расипливи производи. На пример, доколку температурата не е во дозволените граници, системот веднаш испраќа аларм.
Автоматизација на магацинското работење
- RFID го намалува времето на рачно скенирање на производи во магацините. На пример, кога RFID-читачот поминува низ просторот, автоматски ги регистрира сите производи, без потреба од физички контакт.
Борба против фалсификувани и нелегални производи
- Со употреба на RFID, може да се верификува автентичноста на премиум производите (пр. органска храна, ексклузивни вина и брендови со заштитено потекло).
Побрзо и поедноставно наплаќање
- Во маркетите, RFID може да овозможи автоматско регистрирање на производите на каса без потреба од нивно поединечно скенирање.



QR-кодот е вид на двоматричен (2D) баркод кој може да содржи голем број различни информации, како што се веб-страници, текст, контакти, локации, видео-линкови и многу повеќе. QR-кодovите можат брзо да се скенираат и читаат со паметни телефони или со QR-читачи. Можностите од примената на QR-кодovите во прехранбената индустрија се прикажани на Слика 37.

	Детални информации за производот - Потрошувачите добиваат детални информации за производот (пр. потекло, производител, состав и нутритивни вредности, датум на производство, рок на траење, начин на подготовка и нови рецепти).
	Подобрување на следливост - QR-кодovите можат да бидат поврзани со <i>blockchain</i>-системите, овозможувајќи непроменливи податоци за патот на храната од фарма до продавница. Ова е клучно за брза реакција при повлекување небезбедни производи од пазарот.
	Автентикација и заштита од фалсификати - Производители на органска и заштитена храна користат QR-кодovи за потврда на оригиналноста. - Потрошувачите можат да добијат проверени информации директно од официјалните бази на податоци.
	Интеракција на потрошувачите и маркетинг - QR-кодovите можат да водат до веб-страници со попусти, наградни игри или програми за лојалност. - Компаниите собираат податоци за производи кои најчесто се скенираат и ги приспособуваат своите маркетинг-стратегии.
	Одржливост и намалување на хартиен отпад - Наместо хартиени упатства, летоци или декларации, сите информации можат да се складираат дигитално и да бидат достапни преку QR-кодот.

Слика 37. Примена и значење на QR-кодovите

RFID и QR-кодovите имаат различни, но комплементарни примени во прехранбената индустрија. RFID е идеален за автоматизација на магацините, следење на синџирот на снабдување и контрола на квалитетот, додека QR-кодovите се поедноставни, релативно евтини за имплементација и најкорисни системи за директна комуникација со потрошувачите. Во иднина, комбинацијата на овие технологии, заедно со IoT, *blockchain* и AI, ќе овозможи еколошки прифатлива, побезбедна и поефикасна прехранбена индустрија.

В. Интернет на интелигентни уреди (*Internet of Thinking, IoT*) и сензори. Сè повеќе се применуваат во прехранбената индустрија за зголемување на ефикасноста, безбедноста и квалитетот на храната. Главните начини на кои IoT-технологиите го трансформираат овој сектор се во насока на следливост и транспарентност во синџирот на снабдување храна, контрола на квалитет и безбедност на храната, автоматизација и оптимизација на условите при производство, складирање и дистрибуција на храната, како и интелигентно пакување и предвидлива анализа на големи бази на податоци, прикажани на Слика 38.



Слика 38. Примена на интернет на интелигентни уреди и сензори – IoT

¹⁴⁵ GPS-системот има клучна улога во подобрувањето на следливоста, ефикасноста и безбедноста на храната во целиот синџир на снабдување. Оваа технологија е тесно поврзана со IoT-системите, бидејќи GPS-уредите често работат во комбинација со сензори и платформи за анализа на податоци.

¹⁴⁶ NFC (*Near Field Communication*) е безжична комуникациска технологија на кратко растојание која овозможува уредите да разменуваат податоци кога се наоѓаат на неколку сантиметри еден од друг. NFC работи на радиофреквенции и е подвид на RFID-технологијата, но е подобро приспособен за интеракции на многу кратки растојанија.

IoT-технологиите значително го подобруваат управувањето со ресурсите и го зголемуваат квалитетот на храната, што води кон одржливост и ефикасност во прехранбената индустрија.

Г. AI и Big Data. Современата прехранбена индустрија се соочува со низа предизвици, како што се оптимизација на производството, намалување на отпадот, следливост на производите и подобрување на квалитетот. Вештачката интелигенција (Artificial Intelligence, AI) и големите податоци (Big Data)¹⁴⁷ овозможуваат автоматизација, анализа и предвидување за подобрување на целиот синџир на снабдување, од фарма до потрошувач. Овие технологии ја трансформираат прехранбената индустрија преку подобрување во земјоделското производство, предвидување и оптимизација во побарувачката на храна, синџирот на снабдување и намалување на отпадот, контрола на квалитетот и безбедноста на храна, персонализирани препораки за потрошувачите и автоматизација во работењето на рестораните и супермаркетите, прикажани на Слика 39.

AI и Big Data имаат значајна улога во подобрувањето на ефикасноста и безбедноста во прехранбената индустрија, намалувањето на отпадот, подобрување на следливоста на производите и помош во создавање на уникатни и приспособени искуства за секој поединечен потрошувач, базирани врз нивните потреби, желби и поведение. Со идните развојни технологии се очекува прехранбената индустрија да стане уште поефикасна, поодржлива и подобра за луѓето и за планетата.

Примената на новите технологии овозможуваат подобрена безбедност на храната, зголемена транспарентност, намален ризик од измами и ефикасно повлекување на небезбедните производи. Дигиталната следливост ја зголемува довербата на потрошувачите и му овозможува на целиот синџир на снабдување да функционира поефикасно и побезбедно.

¹⁴⁷ Нов концепт кој опфаќа голем обем, разновидност, брзина и точност на податоците за кои се потребни специјализирани алатки и технологија за нивна обработка и анализа.



Слика 39. Примена на AI и Big Data

9.2.2. Современи регулативи за нови контаминенти, адитиви и амбалажа во храната

Со појавата на нови научни сознанија и идентификација на нови контаминенти во синџирот на исхрана, регулаторните институции постојано ги ажурираат стандардите и максимално дозволените нивоа на контаминенти, со цел подобра заштита на јавното здравје и одржување на висок квалитет на храната. Меѓународните организации, како што се Codex Alimentarius, EFSA, FDA

и JECFA (FAO/WHO) поставуваат строги стандарди за дозволените нивоа на контаминенти и додадени супстанции во храната.

Контаминенти во храната. Во оваа група се вклучуваат сите несакани супстанции кои можат да се појават во храната како резултат на контаминирање на животната средина, неправилна технолошка обработка и ракување, несоодветно складирање или миграција од амбалажата. Современите регулативи се фокусираат на неколку клучни групи контаминенти:

- *Тешки метали* (пр. кадмиум, олово, жива, арсен) кои можат да бидат присутни во храната како резултат на индустриското загадување, употреба на пестициди, контаминирана вода или несоодветни земјоделски практики. За храната и пијалациите се дефинирани строги максимално дозволени нивоа (*Maximum Levels, ML*), со посебни ограничувања за детска храна, морски плодови и житарки.
- *Микотоксини* (пр. афлатоксини, охратоксин А, фумонизини) се природно присутни токсини во прехранбени производи (пр. житарки, јаткасти плодови) чија концентрација е строго дефинирана.
- *Пестициди* (пр. глифосат, хлорпирифос, неоникотиноиди) кои можат да имаат долготрајни последици врз здравјето. Одредени пестициди се забранети во ЕУ поради нивната токсичност врз луѓето и животната средина. На глобално ниво се утврдуваат максимални резидуални нивоа за различни земјоделски култури.
- *Неразградливи органски контаминенти* (пр. PCB, диоксини и PFAS) можат да бидат присутни во храната како резултат на индустриското загадување на почвата и водата или преку акумулацијата во храна со висока содржина на масти (пр. млеко, месо, риба). Нивната концентрација е предмет на строги регулативи и лабораториски контроли.

Прехранбени адитиви во храната. Адитивите можат да се користат во прехранбените производи само по детална токсиколошка евалуација. Современите регулативи се насочени кон:

- *Редовна ревизија на листата на дозволени адитиви*, според нови научни податоци.
- *Прецизна проценка на прифатливо дневно внесување*, базирана на резултати од студии за акутна, супхронична и хронична токсичност.
- *Забрана или ограничување на одредени потенцијално ризични адитиви*, како што се синтетички бои, засладувачи и конзерванси.

- *Поттикнување на употреба на природни алтернативи* (пр. антиоксиданси добиени од растително потекло).
- *Примена на посебни регулативи*, на пример, за употреба на адитиви во детска храна и храна наменета за чувствителни групи потрошувачи.

Регулаторни иновации. Во последните години, регулативите за контаминенти, адитиви и амбалажни материјали во храната постојано се приспособуваат според новите научни сознанија за подобра заштита на здравјето на луѓето. Поради тоа, се преземаат одредени активности, како што се:

- Намалување на дозволените нивоа за супстанции со висок ризик (пр. глифосат, неоргански арсен).
- Ограничување и прогресивна забрана на PFAS во пакувањето за храна, првпат интегрирано во регулативите на земјите членки на ЕУ и САД.
- Засилени инспекции, мониторинг и контрола со примена на напредни аналитички методи и дигитализирани системи за следење.
- Поддршка за развој и користење на безбедни алтернативи, како што се природни антиоксиданси, пробиотици ензими и ферментирани компоненти.

Со овие промени, современите регулативи имаат клучна улога не само во заштитата на јавното здравје, туку и во промовирањето на иновации, одржливост и доверба во безбедноста на храната.

Регулативи за амбалажа и забрана на штетни хемикалии. Покрај контаминентите кои се директно присутни во храната, сè поголемо внимание се посветува и на регулативите за материјали кои доаѓаат во контакт со храна (Food Contact Materials, FCM), особено пластичната амбалажа, која претставува значаен извор на микропластика, нанопластика, EDC и PFAS. Традиционалните пластични материјали (пр. PET, PVC, PP) сè повеќе се во интересот на научната и регулаторната заедница поради нивната неразградливост и акумулација во животната средина, ослободување на штетни мономери, стабилизатори и омекнувачи, како и потенцијалот за миграција на честички во храната и навлегување во синџирот на исхрана.

Регулаторните институции на глобално и регионално ниво преземаат сè построги мерки за ограничување или целосна забрана на употребата на PFAS, бисфенол-А, фталати и други штетни супстанции кои мигрираат од пластиката во храната (1), промовираат замена на традиционалната пластика со биоразградливи алтернативи

на база на природни полимери, како што се целулоза, скроб, желатин и хитин (2), поддржуваат употреба на стаклена, метална и интелигентна амбалажа која овозможува следење на свежината на производот, температурните промени или миграцијата на хемикалии (3) и воведуваат прописи за соодветно етикетирање и следливост на амбалажата, особено кај органска храна и храна за чувствителни категории на потрошувачи (4). Овие мерки не само што ги намалуваат ризиците по здравјето, туку значително придонесуваат кон еколошка одржливост, циркуларна економија и заштита на природните екосистеми од пластичен отпад.

Во поширок контекст, современиот пристап кон безбедноста на храна не се задржува само на материјалите за пакување. Во согласност со динамичниот развој на науката, технологијата и јавното здравје, регулаторните институции постојано ги приспособуваат своите пристапи за да обезбедат поголема ефикасност, транспарентност и превенција. Новите трендови се засноваат на превентивни стратегии, интердисциплинарна проценка на ризик и интеграција на дигитални алатки. Меѓу клучните регулаторни иновации се: намалување на нивоата за ризични пестициди, засилена инспекција и мониторинг на нови контаминенти во вода, храна и пакување, примена на дигитални технологии, како што се *blockchain* и *IoT* за следење и верификација, како и интегриран пристап во проценка на ризик, кој вклучува нови податоци од токсикогеномика, *in vitro* методи и биомаркери.

Современите регулативи не само што ја зајакнуваат безбедноста на храната, туку и ги поддржуваат еколошките и здравствените цели на одржливиот развој. Тие се насочени кон приспособување на прописите според научниот напредок, пазарните трендови и потребите на потрошувачите. Како резултат на овие иновации, регулаторните институции ја зголемуваат ефикасноста на надзорот и контролата, придонесувајќи кон создавање побезбедна, потранспарентна и позелена прехранбена индустрија. Примената на научно-засновани стандарди и адаптивни регулативи претставува темел за долгорочна заштита на здравјето на потрошувачите и животната средина. Во иднина се очекува понатамошно унапредување на регулаторниот систем преку интеграција на дигитални технологии и холистички пристап, со цел обезбедување одржлив, флексибилен и глобално применлив систем за безбедност на храната.

9.3. Алтернативни методи за испитување на токсичност

Со напредокот на науката и технологијата се развиваат алтернативни методи за испитување на токсичноста, кои овозможуваат побрзи, поефикасни и похумани начини за проценка на ризиците од штетни хемикалии, со истовремено намалување на потребата од испитување врз животни. Најчесто применуваните алтернативни методи вклучуваат *in vitro* и *in silico* модели, омика-технологии, како и други методи кои служат како замена за испитувања врз животни.



***In vitro* модели.** Вклучуваат испитувања врз хумани или животински клетки надвор од жив организам, најчесто во:

- **2D и 3D-клеточни култури**, кои користат хумани или животински клетки организирани во еднослојни (2D) или тродимензионални (3D) структури, вклучително и минијатурни модели на органи, со цел реална проценка на токсичноста.
- **Lab-on-a-Chip-технологии** (лабораторија на чип) се минијатурни уреди кои симулираат повеќе органски системи за проучување на сложени физиолошки реакции без употреба на животни.
- **Биомаркери на токсичност** се специфични генетски, протеински или метаболички маркери (параметри) кои се следат за да се утврди клеточно оштетување и токсичен ефект на хемикалиите.



***In silico* модели.** Претставуваат компјутерски симулации кои се темелат на алгоритми, вештачка интелигенција, машинско учење и предвидувачка токсикологија. Тие овозможуваат анализа на големи бази на податоци за хемикалии, со цел предвидување на нивната токсичност, фармакокинетика или биолошки ефекти. Овие модели се користат за идентификација на потенцијално токсични супстанции, симулација на метаболички патишта, и за намалување на потребата од тестирања врз животни. На пример:

- **QSAR-модели** (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) го предвидуваат токсиколошкиот профил на супстанцата врз основа на квантитативна врска меѓу хемиската структура и нејзиното биолошко дејство. Тие претставуваат

статистички модели базирани на математички корелации помеѓу структурни параметри и биолошка активност.

- **DEREK** (*Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge*) претставува *in silico* алатка за дедуктивна проценка на ризик, која се темели на постоечки научни бази на знаења или експертски правила собрани од литература, научни податоци и познати механизми на токсичност. Врз основа на овие правила базирани на хемиската структура, DEREK логички (дедуктивно) заклучува дали одредена супстанца може да има токсични ефекти, како што се генотоксичност, канцерогеност, сензибилизирачко или надразнувачко дејство. Овој софтвер се користи за прелиминарен скрининг на нови супстанции, со цел идентификација на потенцијални ризици во почетните фази во развојот на лекови, адитиви и козметички производи. DEREK често се комбинира со QSAR-модели во рамките на предвидувачката токсикологија за да се постигне сеопфатна проценка на ризикот.
- **TOPCAT** (*Toxicity Prediction by Computer Assisted Technology*) претставува *in silico* алатка за предвидување на токсичноста на хемикалии со помош на компјутерски методи. Се базира на структурна анализа и статистички модели, слично на QSAR-пристапите, и овозможува проценка на потенцијалната токсичност на нови или недоволно испитани супстанции. TOPCAT се користи како поддршка во регулаторната токсикологија и при развој на лекови и нови хемикалии, со цел намалување на потребата од испитувања врз животни и подобрување на ефикасноста на скрининг-процесите.
- **CASE** (*Computer Automated Structure Evaluation*) е *in silico* алатка за автоматизирана евалуација на хемиската структура, која се користи за предвидување на токсичноста врз основа на познати структурни и токсиколошки податоци. Системот функционира преку идентификација на структурни фрагменти во молекулата, кои се поврзуваат со одредени токсични ефекти, користејќи база на податоци од експериментални истражувања. CASE овозможува брза и објективна проценка на потенцијални ризици, особено во почетните фази во развој на нови супстанции, и претставува корисна поддршка на QSAR-моделите и другите *in silico* пристапи во предвидувачката токсикологија.
- **ToxTree** (*Toxicity Decision Tree*) е *in silico* алатка која овозможува класификација и предвидување на токсичноста на хемикалии врз основа на нивната структура, користејќи соодветни модели засновани на одлучувачки пристапи

(decision tree approaches). Софтверот може да идентификува структурни делови или специфични хемиски групи и фрагменти од молекулата кои се поврзани со познати токсични ефекти, како што се надразнување на кожа, очи и респираторен систем, генотоксичност, репродуктивна токсичност и нарушување на ендокриниот систем.

ToxTree содржи повеќе интегрирани модели, меѓу кои се Cramer-правила за проценка на токсичност преку орална изложеност (1), Benigni–Bossa правила за предвидување на мутагеност и канцерогеност (2) и EPA Fathead Minnow-модел¹⁴⁸ за акутна токсичност во водна средина (3). ToxTree е отворен код (*open-source*) развиен со поддршка од Европската комисија и OECD, со цел да се обезбеди алтернатива на тестирањата врз животни и да се овозможи брза и достапна проценка на ризикот. Оваа алатка претставува корисна поддршка во регулаторната токсикологија, особено при недостаток на експериментални податоци. Често се користи во комбинација со други алатки, како што се QSAR-модели, DEREK или CASE за целосна проценка на ризикот.

- **Молекуларно моделирање** претставува компјутерска симулација на влијанието на супстанците врз клетките или органите. Со оваа алатка може да се анализира врзувањето на хемикалиите за рецептори, ензими или DNA, што е клучно за разбирање на нивниот механизам на токсично дејство.
- **AI и Big Data** овозможуваат машинско учење за испитување на токсиколошките профили на голем број хемикалии и автоматизирано предвидување на ризиците од изложеност на нови хемикалии. Преку анализа на огромни бази на податоци, овие технологии го забрзуваат процесот на проценка на ризик и ја зголемуваат точноста во идентификацијата на потенцијално опасни супстанции.
- **PBPK-модели** (*Physiologically based pharmacokinetic modeling*) или физиолошки-базирани фармакокинетички модели се математички модели кои го опишуваат и предвидуваат начинот на кој супстанците се апсорбираат, распределуваат, метаболизираат и излачуваат (ADME) од организмот кај луѓето и животните. Овие модели се засноваат на анатомски и физиолошки параметри, како што

¹⁴⁸ Тест за преживување и раст на ларви од слатководната риба *Fathead Minnow* (*Pimephales promelas*), EPA, 2006.

се проток на крв, големина на органи, ензимска активност или афинитет на супстанцата кон различни ткива, овозможувајќи реална симулација на биолошките процеси. РВРК-моделите имаат широка примена во токсикологијата на храна, каде што се користат за предвидување на системска изложеност на адитиви, контаминанти и мигрирачки супстанции од амбалажа (1), проценка на изложеноста кај чувствителни групи (пр. деца, хронично болни лица) (2) и одредување на безбедносни граници и прифатливи дневни дози (3).



Омика-технологии. Овие современи молекуларни пристапи овозможуваат анализа на токсичните ефектите на супстанците на клеточно и молекуларно ниво. Најчесто се применуваат геномика¹⁴⁹, протеомика¹⁵⁰ и метаболомика¹⁵¹, кои обезбедуваат подлабоко разбирање на механизмите на токсичност.

- **Токсикогеномика** (*Gene Expression Analysis*) е научна дисциплина која го проучува влијанието на токсичните супстанции врз DNA, експресијата на гени и регулацијата на клеточните процеси. Таа се применува за подобрување на безбедноста на храната и може да помогне во идентификација на популациски групи со генетска подложност, преку анализа на варијации кои го зголемуваат ризикот од одредени болести или несакани реакции на токсични супстанции присутни во храната.
- **Протеомика и метаболомика** ги анализираат промените во протеините и метаболитите, предизвикани од изложеност на хемикалии. Овие технологии обезбедуваат

¹⁴⁹ Научна дисциплина која се занимава со проучување на целокупниот генетски материјал (геном) на организмите. Геномот ги опфаќа сите гени и нивната организација, функција и интеракции во клетките. Се применува во прехранбената индустрија за подготовка на персонализирана исхрана врз основа на генетскиот профил.

¹⁵⁰ Научна дисциплина која се занимава со проучување на протеомот, односно целокупниот сет на протеини во една клетка, ткиво или организам во одреден момент. Се применува во прехранбената индустрија за подобрување на нутритивниот состав и анализа на алергени, како и во подготовката на персонализирана исхрана со проучување на врската помеѓу протеините и метаболизмот во организмот.

¹⁵¹ Научна дисциплина која го проучува целокупниот сет на метаболити во клетката, ткивото или организмот во одреден момент. Метаболити се мали молекули (пр. аминокиселини, шеќери, липиди и органски киселини), кои настануваат како резултат на метаболички процеси во организмот. Се применува во прехранбената индустрија за проценка на нутритивната вредност и безбедност на храната.

подетални информации за клеточните патеки на оштетување, што е клучно за рано откривање на токсични ефекти и развој на безбедносни биомаркери.



Методологии за замена на испитувања врз животни.

Овие напредни алтернативи овозможуваат моделирање на човечката физиологија со висока точност и прецизност и се значаен чекор напред во токсикологијата и биомедицинските истражувања.

- **Organs-on-a-Chip** се минијатурни уреди кои го симулираат функционирањето на човечки органи на единствен чип, како што се црн дроб, бели дробови, бубрези и срце со примена на живи хумани клетки. Овие микрофлуидни системи претставуваат револуционерен пристап за реална физиолошка репликација на органите и овозможуваат испитување на токсични ефекти со поголема предвидлива моќ во споредба со класичните модели врз животни.
- **3D биопечатење (3D Bioprinting)** вклучува создавање на 3D-ткивни структури со користење на хумани клетки и биоматеријали. Овие 3D-моделите обезбедуваат реално претставување на човечкото ткиво и овозможуваат испитување на токсичноста, промени во клеточниот метаболизам и оштетувања предизвикани од изложеност на различни супстанции.
- **Ембриони од зебра-риби (Zebrafish)**¹⁵² се користат како модел-организми поради нивниот брз развој, транспарентност и генетска сличност со луѓето. Тие претставуваат ефикасен и етички прифатлив алтернативен модел за почетна проценка на токсични ефекти со можност за директно следење на кардиоваскуларни, невролошки, развојни и други несакани ефекти.

Алтернативните методи за испитување на токсичноста стануваат сè пошироко прифатени методи кои овозможуваат безбедни проценки со помалку експерименти врз животни и побрзо добивање

¹⁵² Zebrafish (*Danio rerio*) е мал тропски слатководен организам кој често се користи како модел во биомедицинските истражувања. Тој покажува голема генетска сличност со човекот (околу 70 % од човечките гени имаат хомолози кај овој вид). Неговите ембриони се транспарентни, што овозможува директно следење на клеточниот развој во реално време. Ембрионите се развиваат надвор од мајчиниот организам, а повеќето основни органи се формираат во првите 24 часа. Овие особини го прават Zebrafish високо ефикасен модел во проценка на токсичноста на различни хемикалии (пр. пестициди, адитиви и наноматеријали) во рамки на безбедноста на храната.

на резултатите. Овие иновации придонесуваат кон поодржлива, хумана и ефективна токсикологија. Во тој контекст, регулаторните иновации се неопходни за следење на новите предизвици во безбедноста на храната. Напредните технологии, дигиталната следливост и високите регулаторни стандарди имаат клучна улога во заштитата на здравјето на луѓето и обезбедуваат одржлива иднина на прехранбениот систем.

9.4. Идни насоки во развојот на токсикологијата на храна

Токсикологијата на храна се развива многу брзо поради појавата на нови технологии и зголемената свесност за безбедноста на храната. Клучните идни насоки опфаќаат неколку области, како што се: персонализирана исхрана и проценка на ризик, нови можности за разградба на токсичните супстанции, примена на напредни аналитички технологии, идентификација и контрола на нови контаминенти, безбедност на новите извори на храна, иновации во пакувањето, токсикологијата и зелената хемија, јавна свест и едукација.

А. Персонализирана исхрана и проценка на ризик.

Персонализираната исхрана, како специфична гранка на диететиката, претставува нов тренд во токсикологијата на храна. Таа се темели на индивидуалните генетски, метаболички и здравствени потреби на поединците со цел подобро разбирање на ризиците при изложеност на нутритивни или токсични супстанции. Овој пристап нуди повеќе можности, како што се:

- *Дизајнирање на диети и пристапи за персонализирана исхрана* со кои се подобрува цревната микробиота во организмот и се намалува ризикот од токсични супстанции.
- *Анализа на генетската предиспозиција на поединци за чувствителност* на одредени токсични супстанции во храната.
- *Употреба на специфични бактериски соеви* (пр. пребиотици, пробиотици и синбиотици) за намалување или неутрализација на дејството на токсични супстанции.
- *Развојот на нови методи за детоксикација* со користење на бактерии за разградување на штетните супстанции во храната.
- *Користење на присутни метаболити од микробиотата како биомаркери* за изложеност или индикатори за присуство на токсични супстанции во организмот.

Б. Примена на наночестички и ензими за разградување на токсични супстанции. Претставува иновативен пристап во областа на безбедност на храната и животната средина.

*Наночестичките*¹⁵³, на пример, метални оксиди, нанокomпозити и наночестички базирани на јаглерод можат да ги адсорбираат, разложуваат или катализираат процесите на разградување на токсичните супстанции.

Ензимите, како биолошки катализатори, можат специфично да ги разградуваат хемиските врски во молекулите, претворајќи ги токсичните во помалку опасни супстанции. На пример, *фосфатазите* и *естеразите* ги разградуваат OF-пестицидите, додека *лаказите* и *пероксидазите* ги разградуваат афлатоксините и охратоксините.

Овој пристап е сè уште во развој, но има голем потенцијал за примена во земјоделството и прехранбената индустрија за намалување на токсичноста на некои супстанции присутни во животната средина и храната. Во медицината, ензимите можат да се искористат како терапевтски системи за разградување на пестициди и микотоксини во организмот, а наночестичките за целно насочена детоксикација во организмот. Нанотехнологијата овозможува развој на нови системи за брза дијагностика и третман при труење.

В. Напредни аналитички технологии. Имаат клучна улога во безбедноста на храната и јавното здравје. Нивната примена овозможува побрза, поточна и почувствителна детекција на токсичните супстанции, особено со користење на наносензори и биосензори за откривање на контаминенти во храната во реално време.

Со понатамошниот развој на науката и технологијата се очекува овие методи да станат достапни и поефикасни за мониторинг и контрола на квалитет на храната. Нанотехнологијата има сè поголема улога во анализата на храна и животната средина, а наночестичките од злато (Au) и сребро (Ag) се најчесто користените наноматеријали за детекција на токсични супстанции. Овие наночестички имаат уникатни оптички, електрохемиски и каталитички својства, кои им овозможуваат целна интеракција со токсичните супстанции (1), предизвикуваат промена на бојата или флуоресценцијата при врзување на токсичните супстанции (2), како и електрохемиска сигнализација, што ги прави погодни за употреба во сензори (3).

¹⁵³ Под влијание на светлина, наночестички од TiO₂ и ZnO иницираат фотокаталитички реакции со создавање на ROS кои понатаму ги разградуваат пестицидите. Вградувањето на вакви наночестички во филтри или биоактивни пакувања придонесува за намалување на контаминацијата на храната.

Истражувањата во областа на нанобазирани сензори се фокусираат на подобрување на специфичноста и стабилноста на овие системи. Во иднина, интеграцијата со мобилни уреди и вештачка интелигенција ќе овозможи уште поточна и побрза анализа на токсични супстанции во реално време.

Г. Идентификација и контрола на нови контаминенти.

Современата токсикологија се соочува со појава на нови контаминенти во храната, водата и животната средина, кои можат да имаат потенцијално несакано дејство врз здравјето на луѓето и екосистемите. Овие контаминенти може да бидат хемиски, биолошки или наноматеријали, кои не биле детално испитувани или претходно идентификувани како закана. На пример:

- *Микропластика и нанопластика*, присутни во синџирот на исхрана, коишто се поврзуваат со потенцијални здравствени ризици.
- *Нови потенцијално токсични супстанции* кои предизвикуваат нарушување на хормонскиот систем често се присутни во водата, амбалажата за храна и индустриските материјали.
- *Остатоци од фармацевтски производи* (пр. антибиотици) можат да доведат до појава на нови видови бактерии резистентни на антибиотици.
- *Микотоксини* од нови габични видови како резултат на климатските промени можат да предизвикаат мутации и појава на нови токсични супстанции.
- *Пестициди од новите генерации* чии долготрајни ефекти врз здравјето на луѓето не се детално испитани.
- *Неочекувани нуспроизводи од процесирање на храната* со непознат токсиколошки профил.

Идентификацијата и контролата на новите контаминенти има клучна улога во заштита на здравјето на луѓето и екосистемите. Потребно е намалување на употребата на индустриските и земјоделските хемикалии, користење на биоразградливи материјали и нови стандарди за безбедност на храната и животната средина.

Д. Безбедност на нови извори на храна. Претставува клучен аспект во прехранбената индустрија, кој се однесува на проценка и управување со потенцијалните ризици поврзани со воведување на иновативни или неконвенционални прехранбени производи. Ова вклучува нови протеински извори (пр. инсекти, алги, микопротеини, лабораториско култивирано месо), генетски модифицирана храна, функционална храна, како и ферментирани и биотехнолошки произведени намирници. Овие иновации нудат

предности, но и создаваат предизвици во однос на безбедноста и регулативните стандарди. На пример, се обезбедуваат нови извори на нутриенти со подобрен квалитет, безбедност и функционални својства.

- *Нови извори на храна*, особено јадливи инсекти, лабораториско одгледано месо и алтернативни растителни извори (на база на грашок, соја и микопротеини), овозможуваат достапност до богати извори на протеини, здрави масти и микронутриенти, но и безбедносни предизвици, како што се токсичност, висок алергиски потенцијал, микробиолошка безбедност и можна контаминација со бактерии и вируси, присуство на тешки метали и ГМО во некои производи, како и потреба од построги стандарди за одгледување и преработка.
- *Наноинженеринг на храната* со примена на наночестички (<100 nm) се користи за подобрување на квалитетот, безбедноста и функционалноста на хранливите супстанции. Со оваа технологија можат да се подобрат биорасположливоста, стабилноста и сензорните својства. Нанотехнологијата има голем потенцијал за подобрување на хранливоста и стабилноста на храната, но се неопходни детални истражувања за нејзината безбедност и долготрајното влијание врз здравјето на луѓето.

Алтернативните извори на храна носат значителни придобивки, но истовремено бараат детални безбедносни проценки. Безбедноста на новите извори на храна е од суштинско значење за јавната здравствена заштита, при што научните истражувања, токсиколошките студии, строгите регулативи и транспарентноста во означувањето ќе бидат клучни за нивното прифаќање, одобрување и интеграција во исхраната.

Ѓ. Паметно пакување за безбедност на храната.

Современите трендови во безбедноста на храната бараат иновативни решенија за продолжување на рокот на траење, спречување на контаминација и намалување на отпадот. Паметното пакување се развива во две главни насоки, како што се *развој на активни и интелигентни пакувања* (1) кои можат да го следат квалитетот на храната и да сигнализираат при расипување или контаминација, и *примена на биоразградливи и еколошки материјали за пакување* (2), со што ќе се обезбеди намалување на контаминацијата на прехранбените производи.

Паметното пакување значително ќе придонесе за безбедноста на храната, намалување на отпадот и заштита на потрошувачите. Во иднина, комбинацијата на интелигентни сензори, биоразградливи

материјали и нанотехнологиите ќе овозможат потранспарентен и поодржлив систем за пакување.

Е. Одржливост и зелена хемија. Одржливоста во токсикологијата на храна се однесува на развој и примена на стратегии кои ја минимизираат изложеноста на токсични супстанции во храната, со истовремено зачувување на природните ресурси и намалување на несаканото дејство врз животната средина. Во тој контекст зелената хемија¹⁵⁴ (*Green Chemistry*) нуди одржливи решенија за намалување на ризиците при изложеност на пестициди, микотоксини, адитиви и други штетни супстанции и контаминенти, преку развој на еколошки алтернативи кои се безбедни за здравјето на луѓето и животната средина.

Примената на еколошки алтернативи во токсикологијата на храна овозможува побезбедна исхрана, намалена контаминација и создавање на одржливи системи за производство и пакување, при што иновативните решенија придонесуваат за заштита на околината и јавното здравје.

Ж. Јавна свест и едукација за безбедност на храната. Имаат клучна улога во заштита на здравјето на луѓето и намалување на изложеноста на штетни супстанции во храната. Информираните потрошувачи можат да направат подобар избор на храна, а прехранбената индустрија да прифати поодржливи практики. Преку едукативни кампањи, вклучување на образовниот сектор и медиумска поддршка, може да се создаде поодговорно општество кое се грижи за безбедноста на храната.

Токсикологијата на храна во 21 век ги следи современите предизвици со иновативни решенија кои се развиваат како одговор на новите ризици поврзани со глобализацијата, климатските промени и напредокот во производството на храна. Развојот на нови аналитички техники, регулаторни политики и подигањето на јавната свест и во иднина ќе имаат клучна улога во безбедноста на храната.

¹⁵⁴ Претставува релативно нов пристап во развојот на хемиски производи и процеси, кој вклучува употреба на нетоксични или помалку токсични хемикалии, намалување на отпадот и контаминацијата, како и користење на обновливи сировини. Овој пристап има широка примена во фармацијата, прехранбената индустрија и агрохемијата, со цел да се намали негативното влијание врз животната средина и здравјето на луѓето.

Поглавје 10. Вештачка интелигенција во токсикологија, контрола на квалитет и безбедност на храна

Вештачката интелигенција (*Artificial Intelligence*, AI) сè повеќе се наметнува како значајна алатка во различни научни дисциплини, вклучително и во токсикологијата на храна. AI-технологиите, како што се машинско учење¹⁵⁵ (*Machine Learning*, ML), длабоко учење¹⁵⁶ (*Deep Learning*, DL), компјутерска визија¹⁵⁷ (*Computer Vision*) и обработка на природни јазици¹⁵⁸ (*Natural Language Processing*, NLP), нудат огромен потенцијал за подобрување на токсиколошките проценки, зајакнување на безбедноста на храната и оптимизирање на регулаторните рамки.

Кај токсикологијата на храна, AI може да помогне во анализирање на големи бази на податоци, како и во идентификација на обрасци и предвидување на токсични ефекти од различни супстанции, многу поефикасно и поточно во споредба со традиционалните методи. Исто така, AI значително ги унапредува практиките за безбедност на храната, придонесувајќи за зачувување на квалитетот и интегритетот на прехранбените производи. Со примена на напредните технологии, AI овозможува мониторинг на болести преносливи преку храната, детекција на контаминенти и подобрување на следливоста на храната, со што станува клучна алатка во управувањето со ризиците поврзани со храната и прехранбената индустрија.

10.1. AI во токсикологија на храна

Вештачката интелигенција овозможува напредни пристапи во проценката на безбедноста на храната, идентификацијата на токсичните супстанции и предвидувањето на нивните ефекти.

¹⁵⁵ Потполно нов пристап во компјутерските науки кој овозможува компјутерите да учат од податоци и да носат одлуки без експлицитно да бидат програмирани. ML се базира на алгоритми кои анализираат податоци, идентификуваат шеми и предвидуваат исходи.

¹⁵⁶ Гранка на машинското учење, која користи невронски мрежи со повеќе слоеви (*deep neural networks*) за обработка на податоци. Овие модели го имитираат начинот на кој функционира човечкиот мозок при учење и носење одлуки.

¹⁵⁷ Област на технологии за вештачка интелигенција која ги обучува машините да го гледаат, разбираат и толкуваат визуелниот свет, како што тоа го прават луѓето.

¹⁵⁸ Технологија за машинско учење која им овозможува на компјутерите да толкуваат, манипулираат и разбираат човечки јазик. NLP е област на вештачката интелигенција која користи машинско учење за да им помогне на компјутерите да комуницираат со луѓето.

Примената на AI во токсикологијата на храна опфаќа неколку клучни области, како што се предвидувачка токсикологија и проценка на ризик, скрининг со висока пропустливост и виртуелен скрининг, токсикогеномика и интеграција на „омика“-податоци, мониторинг и надзор на безбедност на храна, проценка на прехранбени адитиви и нови прехранбени производи, автоматизација на токсиколошки испитувања, толкување на токсиколошки податоци и комуникација на ризик, како и регулаторна усогласеност и законодавство за безбедност на храна, прикажани на Слика 40.



Слика 40. AI во токсикологија на храната

А. Токсикологија на предвидување и проценка на ризик.

Токсикологија на предвидување или уште позната како предиктивна токсикологија¹⁵⁹ претставува интердисциплинарна научна област која користи податоци, компјутерски модели и лабораториски методи за идентификација и проценка на токсичноста на хемикалиите пред нивна примена кај луѓето или во животната средина. Проценката на ризик во токсикологијата претставува систематски процес за утврдување на потенцијалните штетни ефекти од изложеност на хемикалии, заснован на научни докази и предвидувачки модели. Клучни компоненти на токсикологијата на предвидување се *in silico*

¹⁵⁹ Токсикологија на предвидување опфаќа мултидисциплинарен пристап кој ги користи методите и техниките за моделирање, статистичка анализа и други аналитички алатки со цел да се предвидат токсичните ефекти на хемикалиите врз биолошките системи.

методите, предвидување на токсичноста и квантитативна врска меѓу структурата и активноста на супстанците.

In silico методи. Компјутерските модели и машинското учење се составен дел од *in silico* методологијата со цел предвидување на токсичноста на супстанците. AI помага во развој на предвидувачки модели за проценка на токсичноста на супстанции присутни во храната, како што се адитиви, пестициди и контаминенти. Со користење на историски податоци од постоечките студии, AI-алгоритмите можат да ги утврдат врските меѓу хемиската структура и токсичните ефекти, овозможувајќи рано откривање на потенцијалните ризици.

Предвидување на токсичност. Техниките на машинско учење, како што се невронските мрежи и векторските машини за поддршка¹⁶⁰ (*Support Vector Machine, SVM*) предвидуваат потенцијална токсичност на нови, непознати хемикалии во храната. Ова е особено корисно во раните фази од развојот на производите, бидејќи овозможува проценка без потреба од скапи и долготрајни испитувања на животински модели.

Квантитативна врска структура – активност (QSAR). AI може да ги подобри QSAR-моделите преку интеграција на големи и разновидни бази на податоци, зголемувајќи ја точноста во предвидувањето на врската помеѓу хемиската структура и токсичните својства на супстанците (пр. прехранбени адитиви, контаминенти). Притоа, AI може да идентификува клучни структурни карактеристики на молекулите поврзани со специфични токсични ефекти, овозможувајќи поефикасна проценка на токсичност и ризик.

Токсикологијата на предвидување и проценката на ризик овозможуваат побрзо, поефикасно и етички прифатливо утврдување на токсичните својства на супстанците, со што се намалува потребата од тестирања врз животни, во контекст на унапредување на заштитата на човековото здравје и животната средина.

Б. Скрининг со висока пропустливост (*High-Throughput Screening, HTS*). Претставува автоматизиран процес кој овозможува брзо и истовремено испитување на голем број хемикалии со цел откривање на нови потенцијално активни супстанции, како и предвидување на нивната токсичност и биолошка активност на ниво на ензими, клетки или молекули. Оваа технологија има важна улога во идентификацијата на штетните ефекти на хемикалиите кои можат да влијаат врз здравјето на потрошувачите, како што се пестициди, адитиви, микотоксини и контаминенти од растително или животинско потекло. Клучните карактеристики на HTS, како што се виртуелен

¹⁶⁰ Векторски машини за поддршка е тип на алгоритам за надгледувано учење што се користи во машинското учење за решавање задачи за класификација и регресија.

скрининг на токсичност на супстанците, автоматизирана анализа на добиените податоци, развивање на модели на клетки и ткива, како и утврдување на биомолекуларните патишта се прикажани во Табела 48.

Табела 48. Примена на HTS во токсикологијата на храна

Виртуелно испитување на токсичност
- AI овозможува употреба на компјутерски техники за виртуелно испитување на големи библиотеки на супстанции. - AI-системите симулираат дејство на супстанции врз биолошките цели, што овозможува брза идентификација на потенцијално токсични супстанции, наместо традиционално физичко испитување на секоја поединечна супстанца врз биолошки системи.
Автоматизирана анализа на податоци
- AI може брзо и ефикасно да ги обработува резултатите од испитувањата со висока пропустливост, откривајќи обрасци и корелации во големи бази на податоци, како што се одговорите на клетки или ткива по изложеност на различни супстанции. - Овој пристап значително го забрзува процесот на идентификација на потенцијално штетни супстанции, придонесувајќи за побрза проценка на ризикот и донесување регулаторни одлуки.
Модели на клетки и ткива
- HTS може да се користи за испитување на ефектите на различни супстанции врз клеточни линии или експериментални модели на животни кои ги имитираат физиолошките услови во човековиот организам. - Овој пристап овозможува рано откривање на токсични супстанции, како и проценка на нивните потенцијални ефекти врз здравјето на луѓето.
Биомолекуларни патишта
- HTS овозможува испитување на влијанието на хемикалиите врз биотрансформациските процеси, ензимската активност и метаболизмот во организмот. - Овие податоци се клучни за идентификација на потенцијални токсични ефекти, особено при долготрајна или хронична изложеност на хемикалии.
Токсичност на пестициди и адитиви
- Со HTS се испитуваат нови пестициди, адитиви и конзерванси во храната, со цел проценка на нивната безбедност за човековото здравје. - Овој пристап овозможува брза и систематска идентификација на потенцијално штетни супстанции, пред нивна широка употреба.

Примената на HTS во токсикологијата на храна произлегува од бројни предности, како што се: брзо откривање на токсични супстанции, ефикасна идентификација на здравствените ризици, намалување на потребата од испитувања врз експериментални животни и откривање на нови потенцијални опасности од современи методи на производство или контаминација, кои не се откриваат со традиционални методи. HTS е моќна алатка во модерната токсикологија на храна, која овозможува брзо, ефикасно и безбедно

испитување на хемикалии присутни во храната и помош во проценката на ризиците за здравјето на луѓето.

В. Токсикогеномика и интеграција на омика-податоци.

Токсикогеномиката претставува важен дел од токсикологијата која овозможува подлабоко разбирање за влијанието на токсичните хемикалии врз клеточните и молекуларните процеси. Таа се потпира на омика-технологиите, како што се геномика, протеомика, метаболомика и транскриптомика¹⁶¹ кои овозможуваат генерирање и анализа на огромно количество податоци за молекулите во клетките и организмите, кои се користат за проучување на биолошките ефекти и токсичното дејство на хемикалиите. Интеграцијата на омика-податоците овозможува сеопфатен преглед на токсичните ефекти и придонесува за идентификација на нови биомаркери за проценка на безбедноста на хемикалиите. Клучни аспекти на токсикогеномика и интеграција на омика-податоците се профилирање на генска експресија¹⁶² и интеграција на мултиомика-податоци¹⁶³.

Профилирање на генска експресија. AI се користи за анализа на комплексни податоци од генска експресија, добиени од токсикогеномски студии, кои ги истражуваат ефектите на токсичните супстанции во храната врз експресијата на гени кај луѓето и животните. Преку AI-алгоритми на машинско и длабоко учење можат да се идентификуваат биомаркери на токсичност, молекуларните механизми на токсични реакции и да се предвидат потенцијалните здравствени ризици поврзани со изложеност на специфични хемикалии.

Интеграција на мултиомика-податоци. AI-технологиите можат да интегрираат различни омика-податоци од геномика, протеомика и метаболомика за да обезбедат подетален и севкупен поглед како токсичните супстанции во храната влијаат врз организмот на молекуларно и клеточно ниво. Овој пристап овозможува подлабоко разбирање на токсиколошките ефекти на супстанците и помага во

¹⁶¹ Истражува RNA-молекули кои се производ на гени, како и нивното учество во процесот на синтеза на протеини. Оваа технологија ја анализира експресијата на гените како одговор на токсичните хемикалии.

¹⁶² Процес преку кој информацијата содржана во генот се претвора во функционален производ (пр. протеини или RNA-молекули). Овој процес овозможува клетките да произведуваат различни протеини во зависност од нивната функција и условите во околината, што е клучно за развојот, адаптацијата и одговорот на организмот на различни фактори, како што се токсични хемикалии, болести или стрес.

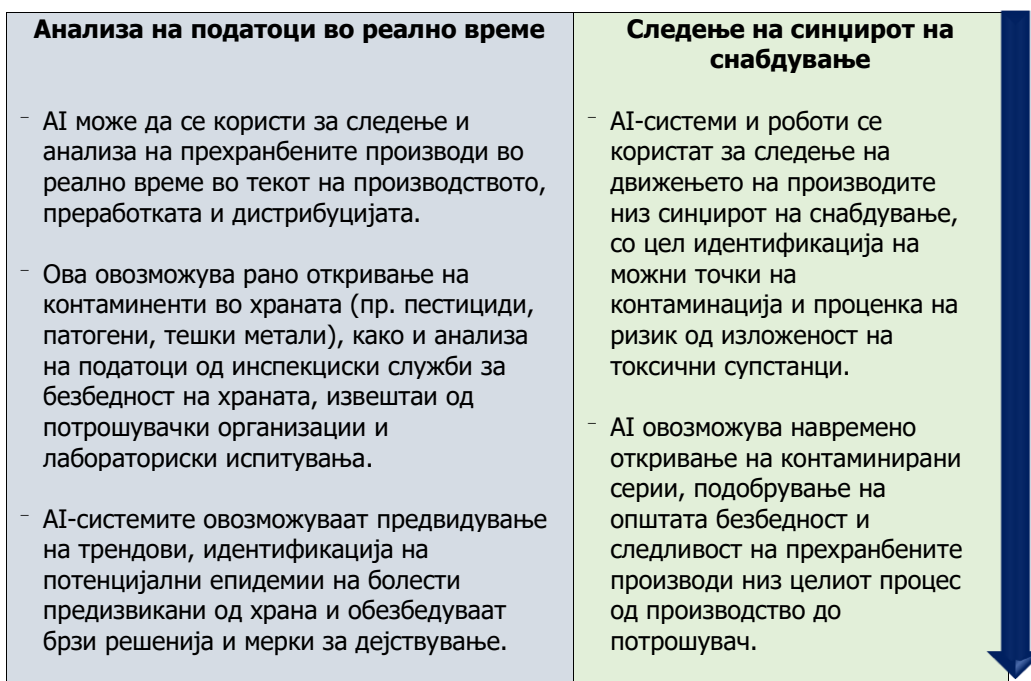
¹⁶³ Омика-податоците се големи и комплексни биолошки податоци кои се генерираат преку различните омика-дисциплини, како што се геномика, протеомика и метаболомика. Тие се користат за темелно разбирање на биолошките процеси, како и за анализа на фактори кои влијаат врз организмот на молекуларно и клеточно ниво (пр. болести, изложеност на хемикалии и/или контаминирана животна средина).

идентификација на нови биомаркери за мониторинг на безбедноста на храната.

Токсикогеномиката и интеграцијата на омика-податоците претставуваат паметни и иновативни алатки кои овозможуваат подлабоко разбирање на механизмите на токсичност на хемикалиите на молекуларно ниво, намалување на употребата на животни во испитувањата и поинформирани одлуки во дизајнот на лекови и безбедноста на храната. Овие технологии се клучни за иднината на токсикологијата, подобрувајќи ги процесите на проценка на ризик, откривањето нови биомаркери и развојот на нови и безбедни супстанции во прехранбената и фармацевтската индустрија.

Г. AI во мониторинг и надзор на безбедноста на храната.

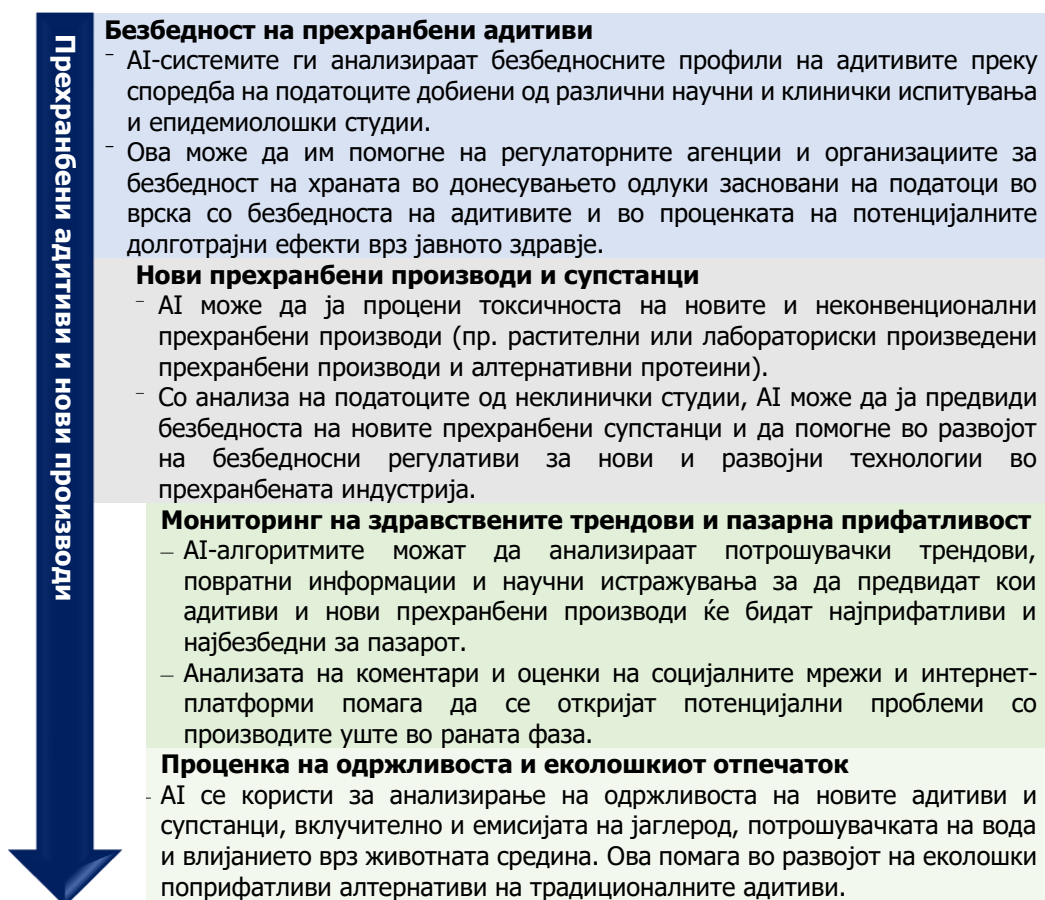
Вештачката интелигенција има клучна улога во мониторингот и надзорот на безбедноста на храна, помагајќи во раното откривање на потенцијалните ризици и оптимизацијата на процесите на испитување и проценката на безбедност. Со комбинирање на машинско учење, големи податоци и анализа на слики, AI обезбедува брзо и ефикасно следење на контаминенти и токсични хемикалии во храната. Анализата на податоците во реално време и следење на синџирот на снабдување се основните, но значајни аспекти на AI во мониторингот и надзорот на безбедноста на храна, прикажани на Слика 41.



Слика 41. Мониторинг и надзор на безбедност на храна со AI

Вештачката интелигенција значително ја подобрува безбедноста на храната преку брзо откривање и проценка на ризикот и намалување на човечката грешка. AI овозможува развој на поефикасни стратегии за мониторинг на храната, што ја прави индустријата подготвена за идентификување и решавање на проблеми пред да се претворот во големи здравствени или безбедносни инциденти.

Д. AI во проценка на адитиви и нови прехранбени производи. Вештачката интелигенција има сè позначајна улога во проценката на безбедноста и ефикасноста на прехранбените адитиви и новите производи. Преку анализа на големи количества податоци, моделирање на ефектите на супстанците врз организмот и предвидување на потенцијалните ризици, AI овозможува побрз, поефикасен и поточен пристап во оваа област. На Слика 42 се прикажани клучните аспекти поврзани со мониторингот и надзорот на безбедноста на храната со примена на вештачката интелигенција.



Слика 42. Мониторинг и надзор на безбедност на храна со примена на AI

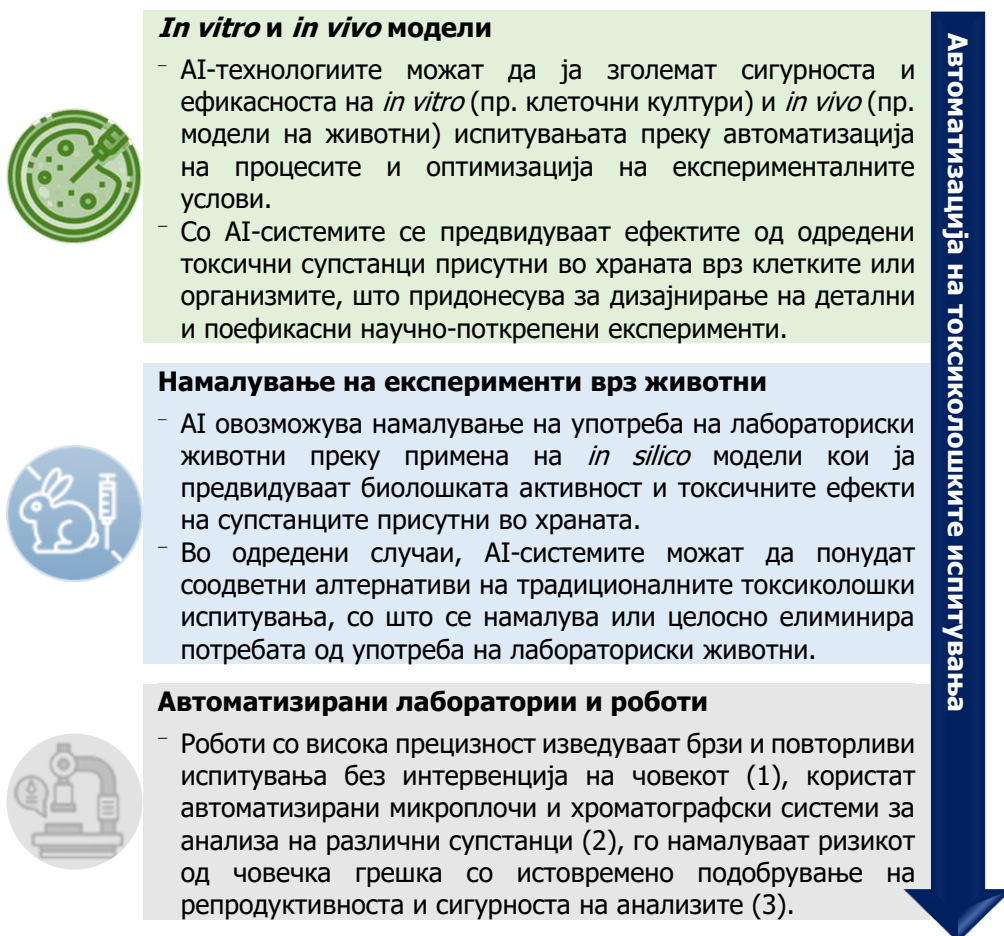
AI претставува револуционерна алатка во проценката на прехранбени адитиви и развојот на нови производи. Со способноста да анализира хемиски, биолошки и нутритивни податоци, AI овозможува побрза, побезбедна и поефикасна проценка на потенцијалните ризици во однос на очекуваните придобивки. Притоа, овозможува рано откривање на супстанции со потенцијално штетно дејство уште во фазата на развој на производот. Исто така, AI може да ги интегрира потрошувачките навики и желби, придонесувајќи кон развој на персонализирани и нутритивно оптимизирани производи. Таквиот пристап не само што ги зајакнува безбедносните стандарди, туку и ја поттикнува иновацијата во прехранбената индустрија. На тој начин, индустријата за храна станува поподготвена за идните предизвици, обезбедувајќи подобра безбедност, нутритивна вредност и одржливост на новите прехранбени производи.

Ѓ. Автоматизација на токсиколошките испитувања.

Автоматизацијата претставува револуционерен напредок во начинот на кој се идентификуваат, анализираат и предвидуваат токсичните ефекти на различни хемикалии (пр. адитиви и лекови). Примената на роботизирани системи, вештачка интелигенција, машинско учење и технологии за скрининг со висока пропустливост овозможува побрзи, поточни и поефикасни токсиколошки проценки. Како што е прикажано на Слика 43, автоматизацијата придонесува за унапредување на *in vitro* и *in vivo* моделите, намалување на бројот на експерименти врз животни, како и развој на автоматизирани лаборатории и роботски системи за изведување анализи. Овие иновации ја зголемуваат ефикасноста и точноста на испитувањата и овозможуваат подобро предвидување на ризиците по човековото здравје и животната средина.

Автоматизацијата на токсиколошките испитувања го забрзува и унапредува процесот на проценка на безбедноста на супстанциите, намалувајќи ја зависноста од традиционални методи, како што се испитувањата врз животни. Примената на автоматските системи овозможува брза идентификација на токсичните супстанции пред да стигнат до напредни фази на развојот, што води кон побезбедни фармацевтски, прехранбени и хемиски производи. Овие системи истовремено овозможуваат континуирано следење и ажурирање на податоците во реално време, што дополнително ја зголемува доверливоста на резултатите. Покрај тоа, автоматизацијата овозможува стандардизација на протоколите и намалување на човечките грешки при експерименталните процеси. На тој начин, таа има клучна улога во современата токсиколошка наука, овозможувајќи

одржлив, ефикасен и етички прифатлив пристап кон проценката на ризикот.



Слика 43. Автоматизација на токсиколошките испитувања со примена на AI

Е. Толкување на токсиколошки податоци и комуникација на ризик. Клучна фаза во проценката на ризикот од изложеност на токсични хемикалии е толкувањето на токсиколошките податоци преку соодветна анализа на експерименталните и епидемиолошките податоци за утврдување на потенцијалната токсичност, односот доза – одговор и механизмите на дејство на супстанците. Комуникацијата на ризик е подеднакво важна, бидејќи овозможува пренесување на сложени научни информации до различни целни групи, како што се здравствените професионалци, регулаторните институции и пошироката јавност. Ефективната комуникација треба да биде јасна, транспарентна и приспособена на нивото на разбирање на целната група, со цел намалување на

несигурноста и поддршка во донесувањето информирани и одговорни одлуки во однос на управувањето со ризикот. Во оваа насока, AI се применува за синтеза на податоците, при донесување одлуки и во проценката на ризикот кај потрошувачите, како што е прикажано на Слика 44.

Синтеза на токсиколошки податоци и поддршка при донесување одлуки	Перцепција на ризик кај потрошувачите
- AI синтетизира голем број податоци од различни извори (пр. научни трудови, регулаторни извештаи и клинички студии), што им овозможува на експертите за безбедност на храна и регулаторните институции да донесат одлуки засновани на точни, релевантни и детални информации и проценки. - AI-системите помагаат во идентификација на важни информации и предлагаат конкретни мерки, со што се подобрува процесот на донесување одлуки и се олеснува комуникацијата на ризикот¹⁶⁴.	- AI може да помогне во проценка на перцепцијата на ризик кај потрошувачите преку анализа на податоци од социјалните медиуми, потрошувачки анкети и извештаи за јавно здравје. - AI овозможува надлежните агенции да ги приспособат стратегиите за комуникација на ризик и да го зголемат јавниот интерес и свесноста за безбедноста на храната поврзани со присуство на токсични супстанции.

Слика 44. Улогата на AI во синтеза на токсиколошки податоци, донесување одлуки и комуникација на ризик

Толкувањето на токсиколошките податоци е клучно за проценката на ризикот од изложеност на токсични супстанции. Соодветната комуникација на ризикот им помага на научниците, регулаторните институции и јавноста да донесат информирани одлуки за заштита на здравјето и животната средина.

Ж. AI во регулаторна усогласеност и законодавство за безбедност на храна. Вештачката интелигенција сè повеќе се користи за унапредување на регулаторната усогласеност и безбедноста на храната, помагајќи во автоматизација, анализа на податоци и предвидување ризици. Оваа технологија им овозможува на регулаторните агенции, производителите на храна и инспекциските служби да ги подобрат процесите на следење, контрола и усогласеност со законските прописи преку мониторинг на регулаторната усогласеност и предвидувањето на влијанието врз законодавството, коишто се прикажани на Слика 45.

¹⁶⁴ Се однесува на процесот на пренос на информации за ризиците и опасностите, со цел информирање на јавноста или засегнатите страни и помагање во донесување одлуки за управување со тие ризици.



Мониторинг на регулаторна усогласеност

- AI им овозможува на регулаторните агенции да го следат усогласувањето на стандардите за безбедност на храната со националното или меѓународното законодавство.
- Со анализа на податоците добиени од инспекцискиот надзор врз безбедноста на храната, лабораториските испитувања и надзор врз процесот на следење и контрола на трговијата, продажбата и дистрибуцијата на прехранбените производи на пазарите, AI може да помогне во идентификацијата на потенцијални неправилности и ризици поврзани со прехранбените производи кои не ги исполнуваат утврдените безбедносни критериуми.



Предвидување на влијанието врз законодавството

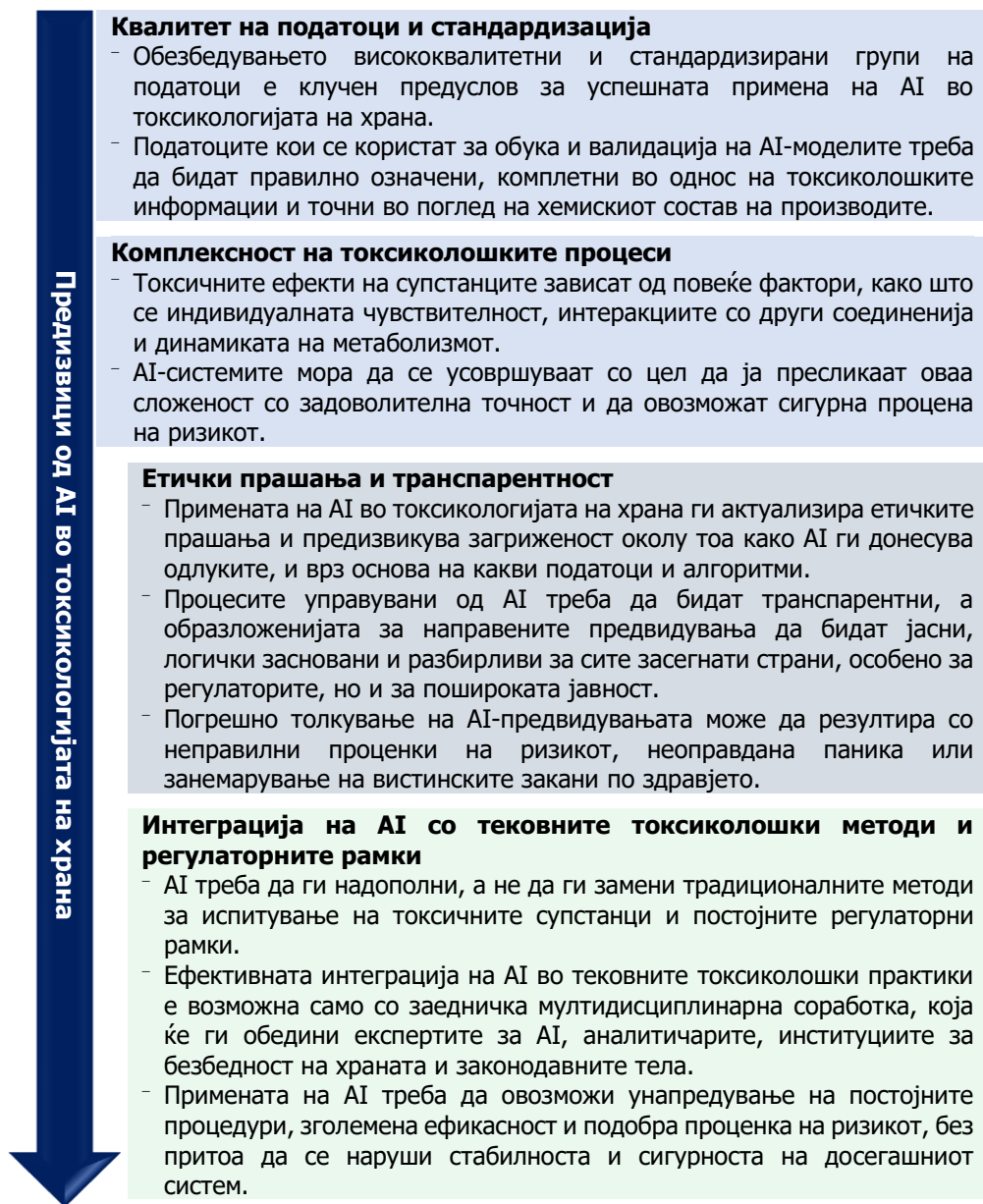
- AI се користи за моделирање на потенцијалните ефекти од промените во законодавството за безбедност на храната, помагајќи им на креаторите на политики да ги разберат пошироките последици од воведувањето нови регулативи или безбедносни стандарди.
- AI-системите го симулираат влијанието на регулаторните промени врз ризиците од болести предизвикани од храна, ефектите врз јавното здравје и адаптацијата на индустриските практики.

Слика 45. Улогата на AI во мониторинг на регулаторна усогласеност и предвидување на влијанието врз законодавството

AI претставува револуција во регулаторната усогласеност и безбедноста на храната, овозможувајќи брзи, точни и ефикасни начини за следење на ризиците. Со соодветна интеграција, оваа технологија значително го подобрува квалитетот на храната и истовремено ја зголемува довербата кај потрошувачите.

3. Предизвици и идни насоки. Вештачката интелигенција сè повеќе се применува во токсикологијата на храна, каде што овозможува побрзи и поточни анализи на ризиците од синтетички и природни контаминенти. Со способноста да обработува огромни количества на податоци и да ги предвидува потенцијалните токсични ефекти, AI може да ја трансформира проценката на безбедноста на храната. Таа трансформација се остварува преку неколку клучни механизми, како што се: предвидување на токсичност на нови супстанции со *in silico* модели, автоматска анализа на големи бази на токсиколошки и епидемиолошки податоци, откривање на неочекувани интеракции меѓу различни супстанции, како и примена на персонализирана проценка на ризик базирана на индивидуални биолошки параметри. Исто така, AI овозможува подобрување на регулаторните процеси преку побрзо прегледување и оценка на

податоци, како и симулација на долготрајните ефекти од изложеност на контаминенти. Сепак, нејзината примена носи и бројни предизвици, како што се: квалитет на податоците, комплексност на токсиколошките процеси, етичките прашања и транспарентност на системите, како и регулаторната усогласеност, кои се прикажани на Слика 46.



Слика 46. Предизвици од примената на AI во токсикологијата на храна

Идните насоки на примена на вештачка интелигенција во токсикологијата на храната се прикажани на Слика 47.

Напредни AI-системи за предвидување на токсичност

- Напредокот во машинското и длабокото учење овозможува подобра симулација на токсичните ефекти врз клеточните модели, со што се намалува потребата од експериментални испитувања врз животни.

Интеграција на големи податоци („Big Data“) и биоинформатика

AI може да обработува огромни бази на податоци од токсиколошки студии, геномика, метаболомика и епидемиологија со цел да обезбеди поточни и поцелосни проценки на ризикот.

Користење на AI во молекуларно моделирање

- AI овозможува предвидување на тоа како нови хемиски супстанции ќе влијаат врз организмот на молекуларно ниво. Ова овозможува развој на побезбедни адитиви и материјали за пакувања за храна, со намалување на потребата од традиционални експериментални пристапи.

Автоматизирана анализа на регулаторни податоци

- AI-системите овозможуваат побрза и поефикасна обработка на податоци од научни студии, токсиколошки извештаи и регулаторна документација.
- AI може да придонесе кон навремено идентификување на нови ризици и потреби за ажурирање и ревизија на постојните регулаторни политики.

Поголема транспарентност и објасливост на AI-системите

- Идните AI-системи ќе користат пристапи кои го прават процесот на донесување одлуки транспарентен и човечки разбирлив (Explainable AI, XAI) со цел да обезбедат јасни, логично образложени и проверливи проценки на ризикот.

Регулаторна адаптација и соработка со AI

- За ефективна примена на AI во токсикологијата на храна, неопходна е адаптација на постојните или развој на нови меѓународни регулативи кои треба да ја стандардизираат употребата на машинско учење во проценката на безбедноста на токсичните супстанции.

Слика 47. Идни насоки на AI во токсикологијата на храна

Вештачката интелигенција има значаен потенцијал да направи револуционерни промени во токсикологијата на храна, пред сè преку подобрување на ефикасноста, точноста и способноста за предвидување на потенцијалните токсични ефекти на супстанците врз човековото здравје и животната средина. Со анализа на голем број релевантни податоци, AI овозможува поинформирани одлуки и посигурна идентификација на ризиците и контаминентите во храната.

Примената на напредни модели за предвидување и спречување на токсиколошките ризици пред тие да ескалираат во реална закана претставува клучен чекор кон зголемување на безбедноста на храната и заштитата на јавното здравје. AI-технологиите, со својата способност за интегрирање на податоците од различни извори и генерирање на проверливи предвидувања, отвораат нови можности за модернизација на токсиколошките проценки.

Понатамошниот развој и одговорната примена на AI ќе имаат суштинска улога во обликување на иднината на токсикологијата на храна и ќе придонесат кон создавање на поодржлив, побезбеден и поефикасен систем за процена и управување со ризици.

10.2. AI во контрола на квалитет и безбедност на храна

Вештачката интелигенција има сè позначајна улога во модернизацијата на процесите за контрола на квалитетот и безбедноста на храната. Со напредокот на машинското учење и обработката на големи податоци, AI овозможува поефикасно управување со ризиците, рано откривање на контаминации и оптимизација на производните процеси во прехранбената индустрија. Примената на AI во оваа област значително ја зголемува ефикасноста, точноста и брзината на контролните механизми и аналитичките процеси, што е од суштинско значење за заштита на потрошувачите и намалување на потенцијалните здравствени ризици.

Интеграцијата на AI во контролата на квалитет и безбедноста на храната опфаќа повеќе клучни фази, како што се: детекција и класификација на контаминенти, предвидување на токсиколошки ризици и појава на болести поврзани со храна, оптимизација на процесите во производството и складирањето на храната, автоматска визуелна инспекција на производи, интелигентна проценка и прогноза на рокот на траење на производите, мониторинг во реално време и контрола на квалитет, следливост на храната и управување со синџирот на снабдување, проценка на ризик и донесување одлуки за безбедност на храната, како и подобрување на заштитата на потрошувачите и комуникација за ризик. Овој мултифазен пристап овозможува посигурен, побрз и поодржлив систем за контрола кој придонесува кон повисок стандард во безбедноста на храната и заштитата на јавното здравје.

A. Детекција и класификација на контаминенти. AI-системите овозможуваат автоматизирано препознавање на физички, хемиски и биолошки контаминенти во храната, користејќи сензорски податоци, спектроскопија и анализа на слики. Преку алгоритми за

машинско учење, AI-технологиите можат да идентификуваат минимални отстапувања од стандардниот состав на производите. Овие технологии се особено корисни за рана детекција на патогени микроорганизми, пестициди, тешки метали и алергени. Примената на AI го намалува времето потребно за анализа, ја зголемува прецизноста и точноста и ја намалува човечката грешка. На тој начин се овозможува побрза реакција и отстранување на небезбедни производи од синцирот на снабдување. AI-технологиите можат да се користат за брзо откривање на контаминенти во храната, на пример, хемиски и микробиолошки контаминенти, како и откривање измами со храна.

- **Хемиски контаминенти.** AI-моделите можат да анализираат податоци од лабораториските испитувања на храната и да идентификуваат присуство на токсични хемикалии, како што се пестициди, тешки метали и остатоци од ветеринарни лекови. Алгоритмите за машинско учење исто така можат да ја предвидат можноста за присуство на недозволен адитиви или нови хемикалии.
- **Откривање на патогени микроорганизми.** Комбинација на AI-системи, PCR¹⁶⁵, NGS¹⁶⁶ и микробиолошки испитувања овозможува брза детекција на патогени микроорганизми, како што се *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* AI ја зголемува точноста и ефикасноста на нивното откривање во храната, со што се намалува времето за добивање лабораториски резултати и се обезбедува побрза реакција.
- **Откривање измами со храна.** Вештачката интелигенција може да помогне во откривање измами со храна (пр. фалсификување или погрешно означување), со што се обезбедува автентичност, безбедност и висок квалитет на храната која се консумира.

Б. Предвидување на токсиколошки ризици и појава на болести поврзани со храна. Со обработка на податоци од токсиколошки студии, геномски анализи и епидемиолошки извештаи, AI може да предвиди потенцијални здравствени ризици поврзани со одредени супстанции или контаминенти. Овие системи моделираат

¹⁶⁵ Полимераза верижна реакција (Polymerase Chain Reaction, PCR) е молекуларна техника која овозможува брзо и специфично умножување на DNA. Во контекст на безбедноста на храната, PCR се користи за откривање присуство на патогени микроорганизми, ГМО и алергени во реално време.

¹⁶⁶ Секвенционирање од нова генерација (Next Generation Sequencing, NGS) е напредна техника која овозможува истовремено читање на илјадници до милиони DNA-секвенци во рамките на една анализа. Во контекст на безбедноста на храната, NGS се користи за сеопфатна анализа на микробиомот, идентификација на нови или непознати патогени и за следење на болести пренесени преку храна со помош на геномско профилирање.

интеракции помеѓу хемиските супстанции и биолошките процеси, што овозможува подобра проценка на ризик. AI може да го идентификува и прагот на токсичност за различни категории на потрошувачи (пр. деца, бремени жени, постари лица). Покрај тоа, се користи и за моделирање на можните здравствени исходи од долготрајната изложеност. Ваквите предвидувања се корисна алатка во донесувањето регулаторни одлуки и рано предупредување на јавноста.

AI-системите можат многу брзо да анализираат огромни бази на податоци од епидемии на болести предизвикани од храна, извештаи од организации на потрошувачи, лабораториски резултати и јавноздравствени надзори за да предвидат и детектираат патогени микроорганизми во храната. Преку анализа на шаблоните и аномалиите во податоците, AI-системите можат да идентификуваат нови ризици за појави на епидемии и да го утврдат нивното потекло, кои се прикажани на Слика 48.



Идентификација на нови ризици поврзани со храна

- AI може да предвиди појави на епидемии пред тие да станат широко распространети, преку откривање на рани почетни сигнали во здравствените податоци (пр. зголемен број случаи на заболувања преносливи преку храна).



Следење на изворите на патогени микроорганизми

- Со анализа на податоците од животната средина и безбедност на храната, AI може да го утврди потеклото на епидемиите и да ги идентификува контаминираниите извори на храна, овозможувајќи побрзи и поефикасни мерки за повлекување на ризичните производи од пазарот.

Слика 48. Улогата на AI во предвидување и рана детекција на болести поврзани со храната

Исто така, AI може да ги следи еколошките услови во реално време (пр. температура, влажност), кои можат да влијаат врз растот на патогените микроорганизми (пр. *Salmonella*, *Listeria* и *E. coli*). Со предвидување на ризичните услови и препорака за превентивни мерки, AI може да помогне во спречување епидемии предизвикани од храна.

В. Оптимизација на производни и складишни процеси.

AI се користи за следење и оптимизирање на критични параметри во производниот процес, како што се температура, влажност, pH и време

на обработка. Преку анализа на податоците во реално време, се намалуваат загубите и се зголемува ефикасноста на производството. Во складовите, AI-системите управуваат со условите на складирање за да се спречат промените кои можат да влијаат врз квалитетот и безбедноста на храната. Аналитичките модели за предвидување ризици овозможуваат рана детекција на дефекти или расипување, што придонесува за поефикасно логистичко планирање. На тој начин се намалува отпадот и се поттикнува економска и еколошка одржливост.

Г. Автоматска визуелна инспекција на производи. AI базирана на компјутерска визија овозможува автоматска визуелна проверка на квалитетот, формата, бојата и површинските дефекти на храната. Системите се калибрирани и подготвени да препознаат отклонувања од стандардот со многу поголема брзина и точност отколку физичкиот надзор од страна на човекот. Ова е особено корисно во големите производни капацитети, каде што мануелната инспекција е временски и финансиски неисплатлива. Инспекцијата може да биде интегрирана со линии за пакување, при што производите кои не ги исполнуваат критериумите автоматски се отстрануваат. Ова значително го подобрува квалитетот на финалниот производ и ја зголемува безбедноста за потрошувачите.

Д. Интелигентна проценка и прогноза на рокот на траење на производите. AI-системите може да го предвидат реалниот рок на траење на храната врз основа на повеќе параметри, како што се: нејзиниот хемиски состав, условите на производство, типот на пакување и условите при складирање. Преку моделирање на податоци добиени од реални примероци, овие системи овозможуваат пообјективни, динамични и адаптивни прогнози во споредба со традиционалните методи на одредување рок на траење. Ваквиот пристап овозможува поефикасно управување со залихите и значително намалување на количеството расипана и фрлена храна. Покрај тоа, AI се применува во развој на т.н. динамички етикети, кои во реално време го прикажуваат вистинскиот статус на свежината и безбедноста на производот, наместо фиксна календарска ознака. Овој пристап претставува важен чекор кон персонализирана, одржлива и потрошувачки ориентирана безбедност на храната.

Ѓ. Мониторинг во реално време и контрола на квалитет. AI-системите овозможуваат континуиран мониторинг на квалитетот и безбедноста на храната низ целиот синџир на снабдување од сировини и производство до складирање и дистрибуција. Некои од главните примени на AI-системите вклучуваат анализа на податоци добиени од различни сензори за следење на критични параметри (пр.

температура, влажност, pH-вредност, испарливи органски соединенија и други индикатори), идентификација на квалитетните карактеристики на храната (пр. боја, текстура, форма, степен на зрелост, присуство на оштетувања, свежина, органолептички својства), откривање на контаминации и фалсификати, како и предвидување на дефекти во производствениот процес. Главните области на примена со детално објаснување се прикажани на Слика 49.



Анализа на сензорски податоци

- AI овозможува напредна обработка на податоци добиени од различни сензори кои ги следат квалитетот и безбедноста на храната, вклучително и присуство на контаминенти, почеток на процесот на расипување, несоодветни услови на складирање на храната, како и присуство на опасни супстанции (пр. пестициди, тешки метали) и патогени микроорганизми.



Компјутерска визија

- Оваа технологија, интегрирана со AI, овозможува автоматизирана визуелна инспекција на прехранбените производи за време на процесите на производство и пакување.
- Преку анализа на слики во реално време, AI-системите можат да откријат структурни дефекти, површинска контаминација и знаци на фалсификување.
- AI-системите можат да откријат физички контаминенти, како што се фрагменти од стакло, метал, пластика и други туѓи предмети во пакуваната храна.



Одржување на опремата и предвидување на дефекти

- AI-системите овозможуваат рано откривање на потенцијални дефекти во производната опрема, со што се обезбедува нејзино непречено функционирање и намалување на ризикот од вкрстена контаминација.

Слика 49. Примена на AI во мониторинг и контрола на квалитет на храната

Вкрстена контаминација претставува пренос на опасни хемикалии, патогени микроорганизми или алергени од едно место, производ или опрема на друго, најчесто на ненамерен начин. Таа е особено критична во прехранбената индустрија, фармацијата и лабораториската практика, каде што може да доведе до контаминирање на безбедни производи и да предизвика сериозни здравствени ризици. Вкрстената контаминација се јавува при користење на иста опрема за сечкање сурово месо и зеленчук без соодветно чистење, при пренос на алергени од еден производ на друг

поради недоволна хигиена на производната линија, како и поради несоодветна лична хигиена кај операторите (пр. контаминирани раце, ракавици или облека). Избегнувањето на ваков тип контаминација е од суштинско значење, бидејќи може да предизвика здравствени проблеми кај потрошувачите (пр. инфекции, алергиски реакции), да доведе до неусогласеност со регулаторните стандарди за безбедност на храна и лекови, како и до значајни економски загуби поради повлекување на производи, казни и нарушување на репутацијата на производителот.

Примената на AI во мониторингот и контролата на квалитетот претставува значаен чекор напред во обезбедувањето безбедна и висококвалитетна храна. Овие технологии овозможуваат навремено откривање на отстапувања и брза интервенција, со што се намалуваат ризиците од небезбедни производи и се зголемува општата сигурност и ефикасност на системот за безбедност на храната.

Е. Следливост на храната и управување со синџирот на снабдување. Вештачката интелигенција има клучна улога во подобрувањето на следливоста на храната низ целиот синџир на снабдување од фарма до трпеца. Преку анализа на податоци во реално време, AI-системите овозможуваат ефикасно следење на потеклото, условите на производство, складирање и транспорт на секој производ. Со интеграција на AI, *blockchain*-технологијата и IoT се создаваат непроменливи и транспарентни дигитални записи за секоја фаза во производството и дистрибуцијата на храната. Ова овозможува брза идентификација и спроведување на процесот на повлекувања на контаминирани серии, со намалување на ризиците по јавното здравје и економските загуби. Исто така, AI-алгоритмите овозможуваат оптимизација на логистиката преку управување со условите за транспорт и складирање, со што се намалуваат шансите за расипување и контаминација. Таквиот пристап значително ја зголемува довербата на потрошувачите и ја поддржува регулаторната усогласеност со стандардите за безбедност на храна.

Ж. Проценка на ризик и донесување одлуки за безбедност на храната. Вештачката интелигенција има сè поважна улога во современите системи за безбедност на храната, особено во процесите на проценка на ризик и донесување одлуки. Со можност за обработка на огромни и разновидни податоци, вклучително и токсиколошки, еколошки, геномски и епидемиолошки извештаи, AI-системите овозможуваат побрзо, потемелно и подинамично идентификување на потенцијални ризици поврзани со патогени микроорганизми, хемиски контаминанти и други опасни супстанции. AI-технологиите придонесуваат кон:

- **Проценка на ризик заснована на податоци.** AI може да анализира и интегрира информации од различни извори, како што се податоци за потекло на храната, климатски услови и здравствени извештаи од потрошувачи за да предвиди појава на контаминација или други ризици. Во споредба со традиционалните методи, ваквиот пристап овозможува поточна и поефикасна проценка на ризикот.
- **Симулација и моделирање.** AI-системите можат да симулираат ефекти од изложеност на различни токсични хемикалии (пр. пестициди, адитиви, остатоци од лекови) и да моделираат интеракции со биолошките процеси во организмот. Врз основа на овие симулации, може да се предвидат долготрајните здравствени последици и да се дефинираат соодветни гранични вредности за различни групи потрошувачи (пр. деца, бремени жени, постари лица).
- **Динамична регулатива и флексибилно донесување одлуки.** AI овозможува развој на регулаторни системи кои се ажурираат во реално време, врз основа на нови научни сознанија, оперативни податоци од синџирот на снабдување и климатски промени. Наместо фиксен нормативен пристап, динамичната регулатива им овозможува на институциите побрзо да реагираат на нови ризици, како што се појава на нови патогени, идентификација на штетни супстанции или случаи на труење со храна.

Ваквиот интегриран, аналитички воден пристап кон проценка на ризикот и донесување одлуки ја зајакнува превенцијата на болести предизвикани од храна, го подобрува јавноздравствениот одговор и овозможува развој на транспарентен, флексибилен и превентивно ориентиран систем за безбедност на храната, во кој научните истражувања, технолошките иновации и политиките се споени во заедничка рамка.

3. Подобрување на заштитата на потрошувачите и комуникација за ризик. Заштитата на потрошувачите и ефикасната комуникација за ризик се клучни компоненти на безбедноста на храната, неопходни за спречување здравствени ризици и зајакнување на довербата во прехранбените производи. Вештачката интелигенција овозможува развој на иновативни алатки за персонализирано информирање на потрошувачите преку мобилни апликации, платформи за следење и системи за предупредување.

Апликациите базирани на AI можат континуирано да испраќаат персонализирани известувања за повлечена или небезбедна храна,

земајќи ги предвид локацијата, здравствената состојба, диететските навики и историјата на купување на корисникот. Овој пристап помага потрошувачите да избегнат потенцијални здравствени ризици и ја зголемува нивната информираност. Анализата на однесувањето на потрошувачите овозможува предвидување на трендови, рана идентификација на проблеми, како и препознавање паники кај потрошувачите или ширење неточни информации. Исто така, автоматизираните помошници (*chatbots*) и виртуелните асистенти користат AI за интеракција со потрошувачите, нудејќи точни, разбирливи и навремени одговори за ризиците од контаминенти, правилата за складирање и правилното ракување со храната, што го подигнува нивото на едукација и ја зајакнува довербата во безбедносните системи.

Овие технологии исто така ја подобруваат комуникацијата помеѓу јавноста, регулаторните институции и индустриските субјекти, овозможувајќи навремено информирање и побрзо преземање мерки за намалување на ризиците поврзани со безбедноста на храната.

10.3. Клучни придобивки од примена на вештачка интелигенција во безбедноста на храната

Вештачката интелигенција има значаен потенцијал да трансформира голем број аспекти поврзани со управувањето со безбедноста на храната. Со својата способност за обработка на големи количества податоци, откривање скриени обрасци и адаптивно учење, AI-технологијата нуди конкретни придобивки кои ја зголемуваат ефикасноста, сигурноста и одговорноста на прехранбените системи. Меѓу најзначајните придобивки се: зголемена ефикасност, точност, предвидување на ризици, намалување на трошоци, подобра усогласеност со регулативи, донесување одлуки во реално време, намалување на отпад и подобрување на одржливоста, како и поддршка при едукација и тренинг.

- **Зголемена ефикасност.** AI-системите можат да обработуваат податоци од сензори, бази на податоци, камери и уреди во реално време, што овозможува брза реакција и донесување одлуки без учество на операторите. На пример, во модерните производствени погони, AI-системите автоматски го идентификуваат отстапувањето на температурата или влажноста и иницираат корективни мерки пред да настане штета. Истражувањата покажуваат дека автоматизираните AI-модели можат да го скратат времето за анализа до 80 % во споредба со традиционалните методи.

- **Подобра точност.** Преку алгоритми за машинско учење и длабоки невронски мрежи, AI-системите можат да ги откријат најмалите девијации во сензорски или лабораториски податоци кои човекот не би ги забележал. На пример, AI-системи кои анализираат слики можат да разликуваат фини промени во бојата или текстурата на производите, коишто претставуваат рани знаци на расипување или контаминација. Ова води до намалување на лажно позитивни и лажно негативни резултати, што е од особено значење за производи со краток рок на траење.
- **Предвидување на ризици.** AI-системите имаат клучна улога во проактивната идентификација и предвидување на ризиците поврзани со безбедноста на храната, уште пред тие да се појават. Овие системи користат напредни алгоритми за анализа на историја на податоци, метеоролошки информации, сензорски извештаи и локациски фактори, за да моделираат потенцијални закани во синџирот на снабдување. На пример, AI може да предвиди можна појава на *Salmonella* во пилешко месо врз основа на климатски услови, влажност, хигиенски параметри во складиштата и сезонски варијации. Ваквите предвидувачки модели веќе се применуваат од агенции, како што се FDA и EFSA како дел од дигиталната трансформација на системите за проценка и управување со ризик. Оваа способност за предвидување на ризици овозможува здравствените служби и регулаторните институции навремено да преземат превентивни мерки, како што се дополнителни проверки на квалитетот, ажурирање на безбедносните стандарди, вонредни инспекции и предупредување на потрошувачите. Со тоа значително се намалува ризикот од појава и ширење на болести пренесени преку храна, како и дистрибуција на контаминирани производи.
- **Намалување на трошоците.** Со автоматизација на производните процеси преку интеграција на сензори и компјутерска визија, се овозможува контрола на критични точки, автоматизирано документирање, контрола на квалитет и следење на релевантни параметри. Примената на AI на овој начин значително ги намалува трошоците поврзани со работна сила, лабораториски анализи и отфрлање на несоодветни производи. Според оценките на водечки глобални консултантски компании, примената на AI-технологии во прехранбениот сектор може да доведе до намалување на оперативните трошоци за 10–15 % годишно, зависно од степенот на дигитализација и автоматизација на процесите.

- **Подобра усогласеност со регулативи.** AI може автоматски да следи дали производите и процесите се во согласност со националните и меѓународните стандарди (пр. ISO 22000¹⁶⁷, HACCP¹⁶⁸, FSMA¹⁶⁹). Автоматската документација и генерирање извештаи од страна на AI-системите овозможуваат полесна подготовка за инспекции и процеси на сертификација. На овој начин се намалува потребата од рачна обработка на податоци, што го намалува административниот товар и ја минимизира можноста за човечки грешки. Исто така, AI-системите можат навремено да алармираат за отстапувања или нови регулаторни барања, овозможувајќи побрза адаптација. Ова води кон зголемена правна усогласеност, подобра репутација и конкурентска предност на пазарот.
- **Донесување одлуки во реално време.** Системите базирани на AI можат веднаш да алармираат ако некој од критичните параметри излезе од безбедносен опсег. Ова овозможува инстант корективни мерки и спречување на сериозни дефекти во производствениот процес. AI-системите можат автоматски да иницираат одредени интервенции, на пример, при прекин на линија или приспособување на условите, без потреба од интервенција на операторот. Таквата брза реактивност ја подобрува оперативната ефикасност и значително ги намалува потенцијалните загуби и ризикот од небезбедни производи.
- **Намалување на отпад и подобрување на одржливоста.** Со подобро предвидување на рокови, услови на складирање и потрошувачка, AI-системите помагаат да се избегне расипување на храна. Ова директно придонесува кон одржливи практики и намалување на загуби. Исто така, AI може да препорача оптимални дистрибутивни рути за побрза испорака и подобра ротација на залихите. Преку анализа на податоци за побарувачка, сезонски трендови и навики на потрошувачите, се овозможува поефикасно планирање на производството и намалување на вишокот.
- **Поддршка при едукација и тренинг.** AI-базирани симулатори, интерактивни системи или *chatbot*-платформи сè почесто се користат за обука на вработени во прехранбената

¹⁶⁷ Интегриран меѓународен стандард за управување со безбедноста на храна, издаден од Меѓународната организација за стандардизација (ISO).

¹⁶⁸ HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points), превентивен систем за безбедност на храната кој се фокусира на идентификација, оценка и контрола на потенцијални опасности (пр. хемиски, физички, биолошки) во текот на процесот на производство.

¹⁶⁹ FSMA (Food Safety Modernization Act) е закон усвоен во 2011 година од FDA, со кој се ревидира и модернизира регулативата за безбедност на храна.

индустрија за правилни практики на безбедност на храна. Ова придонесува за постојано подобрување на човечкиот фактор и усогласување со стандардите. Ваквите алатки овозможуваат персонализирано учење, следење на напредокот и автоматско ажурирање на содржината според новите регулативи. Покрај тоа, AI може да идентификува слаби точки кај вработените и да препорача соодветни обуки за зголемување на нивото на компетентност.

Овие придобивки се од суштинско значење за современите системи за храна кои се стремат кон поголема безбедност, одговорност, доверба и долготрајна одржливост. Примената на AI не само што ги подобрува процесите на следење и контрола, туку овозможува проактивно управување со ризици и донесување одлуки засновани на податоци.

10.4. Предизвици и ограничувања во примена на вештачката интелигенција во безбедноста на храна

И покрај големиот потенцијал, примената на AI во контролата на квалитетот и безбедноста на храната се соочува со сериозни предизвици кои мора да се земат предвид при нејзината имплементација. Овие предизвици се однесуваат на технички, регулаторни, етички и економски аспекти, кои треба да се надминат за да се обезбеди целосна функционалност и доверба во AI-системите. Главните ограничувања ги вклучуваат: квалитетот и достапноста на релевантни податоци, регулаторното прифаќање на AI-технологии, етички прашања и заштита на приватноста, потребата од значителни финансиски инвестиции за воведување на AI-базирани системи, сложеноста на интеграцијата со постојните технолошки платформи, како и зголемениот ризик од сајбер-напади.

- **Квалитет и достапност на податоци.** AI-системите бараат големи количества висококвалитетни, структурирани и разновидни податоци, кои се неопходни за нивно ефикасно функционирање. Неконзистентни, нецелосни или пристрасни податоци можат да доведат до неточни предвидувања и погрешни одлуки. За да се постигне висока точност и доверливост, податоците мора да бидат ажурирани, валидирани и репрезентативни за реалните услови.
- **Интеграција со постојни системи.** Многу институции сè уште користат традиционални бази на податоци и лабораториски информации, кои често не се компатибилни со AI-системите. За интеграција на овие алатки во системите за безбедност на храната,

потребно е ажурирање на постојните регулативи и стандарди. Ова може да доведе до развој на нови регулаторни рамки и процедури, усогласени со технолошките иновации.

- **Регулаторна несигурност.** Постојат нејаснотии околу тоа како регулаторните институции треба да ги проценат и одобрат AI-базираните системи во областа на храна и здравје. Недостатокот од соодветни насоки и стандарди може да ја забави примената.
- **Интелектуална сопственост и пристап до технологии.** Развојот на AI-технологиите често е резултат на приватни инвестиции и е заштитен со механизми на интелектуална сопственост, како што се патенти, авторски права и трговски тајни. Ова може да го ограничи пристапот до напредни алатки за помалите организации, истражувачки институции или регулаторни органи, особено ако не постојат отворени или достапни алтернативи. Исто така, затвореноста (*black-box*) на некои AI-системи го отежнува нивното тестирање, верификација и регулаторно одобрување, што претставува бариера за нивна поширока и безбедна примена.
- **Трошоци за имплементација.** Воведувањето на AI-базирани системи во контролата на квалитет и безбедност на храната бара значителни финансиски инвестиции за развој, одржување и обука на персоналот, што може да биде пречка за мали и средни претпријатија кои имаат ограничен буџет за нови технологии.
- **Недостаток на експертиза.** Постојаната потреба од обучени професионалци со интегрирано знаење од токсикологија, безбедност на храна и вештачка интелигенција претставува значаен предизвик за ефективна примена на овие системи.
- **Етички прашања и приватност.** Користењето на AI за следење на прехранбените производи и однесувањето на потрошувачите за да се идентификуваат трендовите и можните ризици отвора прашања за заштита на личните податоци и согласност за нивна употреба во комерцијални цели. Поради тоа, потребно е внимателно управување со податоците и обезбедување транспарентност во врска со начинот на кој се собираат, користат и штитат личните информации на потрошувачите за да се зачува нивната доверба.
- **Безбедност и сајбер-напади.** Со зголемената употреба на AI и дигиталните технологии, расте и ризикот од сајбер-напади врз системите за мониторинг на храна, што може да доведе до компромитација на податоците и нарушување на процесите.

Надминувањето на овие пречки бара мултидисциплинарен пристап, развој на соодветни регулативи, унапредување на инфраструктурата за управување со податоци, како и обезбедување транспарентност и градење доверба во AI-системите, со цел успешно искористување на потенцијалот на AI во безбедноста на храната.

10.5. Идни перспективи на вештачката интелигенција во безбедноста на храна

Безбедноста на храната во иднина не може да се замисли без интеграција на технологии засновани на AI, особено поради континуираниот напредок во машинското учење, обработката на големи податоци и употребата на сензори во реално време. Овие технолошки решенија ќе продолжат да ја трансформираат прехранбената индустрија, овозможувајќи побрзо откривање на ризици, поефикасна проценка и автоматизирана контрола на квалитетот.

Примената на AI овозможува предвидување на идни настани или ризици кои можат да се идентификуваат уште пред тие да се манифестираат, што создава услови за проактивен пристап во управувањето со безбедноста на храната. Со користење на напредни аналитички модели, можат да се идентификуваат трендови кои укажуваат на зголемена веројатност за појава на патогени, технолошки дефекти, нестабилни услови за складирање или проблеми со квалитетот во синџирот на снабдување.

Некои од клучните идни насоки на развој и примена на AI, прикажани на Слика 50, вклучуваат поврзување на паметни уреди и сензорски технологии за континуиран мониторинг и навремено автоматско алармирање за појава на ризици, развој на напредни системи за детекција на патогени микроорганизми, како и унапредување на интернационалната соработка преку размена на релевантни информации меѓу различни земји и институции. Исто така, AI ќе има клучна улога во глобалното следење на безбедносни ризици, овозможувајќи побрзо препознавање на епидемии, подобра заштита на јавното здравје и поголема усогласеност со меѓународните регулативи.

Идниот развој на AI во безбедноста на храната ќе се движи кон интеграција со други напредни технологии. На пример, комбинирањето на AI со *blockchain*-технологијата ќе овозможи секој податок да биде верифициран, непроменлив и лесно проверлив, со што ќе се зајакне транспарентноста и довербата во синџирот на храна. За ефикасна имплементација на овие системи ќе биде потребна адаптација на постојните регулативи, како и континуирана едукација на кадарот во прехранбената индустрија и инспекциските служби. Само преку мултидисциплинарен пристап, каде што експертите и законодавците ќе соработуваат, може да се искористи целиот потенцијал на AI за унапредување на безбедноста на храната.



Паметни кујни со AI

- Кујнските уреди и сензорите со вградена AI ќе детектираат присуство на контаминенти или хемикалии и ќе ги предупредуваат потрошувачите за потенцијалните ризици во реално време преку мобилни апликации или гласовни асистенти.
- AI-системите можат автоматски да анализираат температура, мирис и боја на храната, користејќи сензори, со цел навремено да алармираат за расипаност или потенцијално небезбедни производи.
- AI-системите ќе обезбедуваат препораки за соодветно чување, подготовка и консумирање, врз основа на навиките на корисникот и тековните здравствени упатства.



Глобални мрежи за безбедност на храната

- AI-системите ќе овозможат интернационална соработка преку интеграција на податоци за безбедноста на храната од различни земји и региони, со што ќе го подобри одговорот при појава на болести поврзани со храната или инцидентите со контаминација.
- Овие мрежи ќе овозможат рано предупредување, автоматско следење на географско ширење на ризици во реално време и координирани интервенции помеѓу надлежните институции.
- Преку стандардизирана размена на информации, AI ќе придонесе за поголема транспарентност, побрзо донесување одлуки и подобра глобална усогласеност во системите за безбедност на храната.



Напредни системи за детекција на патогени микроорганизми

- Комбинирање на AI-технологии со напредни биосензори и микроелектронски уреди (*Lab-on-a-chip*, LoC)¹⁷⁰ ќе овозможи брза и точна идентификација на опасни микроорганизми во храна и животна средина при многу ниски концентрации.
- Овие преносливи системи ќе се користат директно во теренски услови, при инспекции, транспорт или продажба, без потреба од лабораториски анализи, што значително го намалува времето за интервенција и го зголемува степенот на контрола.
- AI ќе овозможи автоматизирано толкување на резултатите и во реално време ќе предлага корективни мерки, како што се карантин, дезинфекција или повлекување на производи.

Слика 50. Идни перспективи на AI во безбедност на храната

¹⁷⁰ LoC се микроелектронски уреди кои интегрираат еден или повеќе лабораториски процеси на еден чип со големина од неколку mm² до неколку cm². Овие уреди овозможуваат вршење на различни биохемиски тестови или анализа со користење на многу мало количество на примероци, што ги прави ефикасни, брзи и економични. Се користат за детекција на патогени микроорганизми, анализа на контаминенти и брзо испитување на хемиски или биолошки својства на храната. Клучната придобивка на овие технологии е нивната способност да вршат анализи на мал простор, со голема точност и во кратко време, што ги прави погодни за употреба во контрола на квалитетот и безбедноста на храната, во лабораториски или теренски услови.

Исто така, интеграцијата на зголемена реалност (*Augmented Reality, AR*)¹⁷¹ со AI овозможува инспекциските тимови да имаат пристап до визуелни податоци и анализа на ризици во реално време, директно на терен, со што значително се зголемува ефикасноста на контролите. Додека AR обезбедува технолошка поддршка на терен, вградените AI-решенија во биоинформатиката отвораат нови можности за напредно разбирање на биолошките процеси и индивидуалните одговори на хемикалиите. Примената на AI во токсикологијата на предвидување и нутригеномиката¹⁷² овозможува перспективен развој на системите за персонализирани предупредувања, засновани на индивидуалниот генетски профил и потенцијалните биолошки реакции на одредени хемикалии или контаминенти. Со тоа се постигнува повисоко ниво на индивидуализирана заштита на потрошувачите, при што AI има суштинска улога во унапредувањето на анализата на ризикот.

Понатаму, AI значително ги зајакнува капацитетите за идентификација, следење и управување со ризиците поврзани со храната. Преку автоматизација на контролните процеси, подобрување на следливост во синцирот на снабдување и поефикасна употреба на ресурсите, прехранбената индустрија добива поефикасни механизми за заштита на потрошувачите и усогласување со строгите регулаторни барања. Сепак, за целосно искористување на потенцијалот на AI, потребно е да се надминат постојните предизвици, како што се недостаток на висококвалитетни и стандардизирани податоци, транспарентност во алгоритамското донесување одлуки, високи трошоци за имплементација и непостоење на соодветна регулаторна рамка. Затоа, идните насоки треба да биде насочени кон зајакнување

¹⁷¹ Augmented Reality (AR) или зголемена реалност е технологија која го надградува реалниот свет со дигитални информации, како што се слики, текст, звук или 3D-моделите прикажани во реално време преку различни уреди (пр. паметни очила, смартфони или таблети). AR додава виртуелни елементи во реалниот простор, овозможувајќи корисникот да ги гледа и интерактивно да комуницира со нив додека се наоѓа во својата вистинска околина. Во контекст на безбедноста на храната, AR може да помогне инспекторите или операторите да добијат визуелни информации и упатства за ризици, контрола и одржување, прикажани директно врз производите, опремата или работното место, што ја зголемува ефикасноста и брзината на процесите.

¹⁷² Нутригеномика (лат. *nutria*=исхрана и *genomics*=геномика) е интердисциплинарна научна област која ги проучува заемните односи помеѓу исхраната и генетскиот состав на организмот, односно како храната влијае на експресијата на гени, и обратно, како генетските варијации влијаат врз реакцијата на организмот на хранливи супстанции. Нутригеномика наоѓа примена во диетотерапија и превентивна медицина, особено при развој на персонализирани препораки за исхрана кај пациенти со хронични заболувања (пр. дијабетес, срцеви болести), како и во формулирање на функционална храна и додатоци приспособени на индивидуалните генетски predispozicii.

на инфраструктурата за податоци, градење доверба и подигање на свесноста кај корисниците, како и на усогласување со глобалните регулативи и стандарди за безбедност на храната.

Во целина, AI претставува клучен инструмент за понатамошниот напредок на безбедноста на храната, со потенцијал значајно да ја подобри ефикасноста, одржливоста и заштитата на потрошувачите во рамките на современата прехранбена индустрија. Преку примена на напредни аналитички техники и машинско учење, AI овозможува навремено предвидување и спречување на потенцијални ризици, при што се зајакнува контролата и довербата во синџирот на исхрана, со цел заштита на јавното здравје и подобрување на квалитетот на живот.

Поглавје 11. Нанотоксикологија на храна

Современите достигнувања во нанотехнологијата сè почесто наоѓаат примена во прехранбената индустрија, особено во унапредувањето на квалитетот, безбедноста, трајноста и функционалноста на храната. Наноматеријалите се применуваат во различни фази од производствениот процес, складирањето и пакувањето на храна, овозможувајќи низа иновации, од подобрување на вкусот и текстурата, до интелигентно пакување кое реагира на промени во состојбата на производот. Покрај овие технолошки придобивки, се отвораат и нови прашања и предизвици поврзани со безбедноста и потенцијалните токсиколошки ризици од наноматеријалите, кои можат да се внесат во организмот на луѓето преку храната.

11.1. Основи на нанотехнологија и нанотоксикологија

Нанотехнологија. Претставува мултидисциплинарна научна област која се занимава со проучување, манипулација¹⁷³ и примена на материјали и уреди во нанометарскиот опсег од 1 до 100 нанометри (nm). Таа наоѓа широка примена во различни сектори и научни дисциплини, како што се прехранбената индустрија, фармацијата, медицината, козметиката, електрониката и заштитата на животната средина. Во практична примена се користат наночестички за насочена испорака на лекови или нутриенти, наносензори за детекција на контаминенти во храната, како и наноматеријали со зголемена механичка, термичка или бариерна издржливост. Нанотехнологијата отвора широки можности за развој на иновативни производи и технологии, особено во прехранбената индустрија, каде што може значително да придонесе за подобрување на безбедноста, квалитетот и рокот на трајност на храната. Во овој контекст, нанотехнологијата се применува при развој на храна со подобрени функционални својства и здравствени ефекти, како и за зголемена сензорна стабилност и повисок квалитет на производите. Посебно значајна е нејзината примена во паметното пакување, кое ги опфаќа и активните и интелигентните системи. Активното пакување, со помош на

¹⁷³ Во нанотехнологијата, манипулација значи прецизно управување, преместување, организирање или модифицирање на атоми, молекули или наночестички, најчесто со цел да се добијат соодветни својства или структури на материјалите. Манипулацијата е клучна алатка со која научниците и инженерите дизајнираат наноматеријали со специфична функција (пр. електрична спроводливост, механичка цврстина, биорасположливост или токсичност).

наноматеријали, може директно да влијае на микросредината во пакувањето, на пример, преку апсорпција на кислород или ослободување на антимикробни супстанции. Од друга страна, интелигентното пакување овозможува следење и индикација на состојбата на храната (пр. свежина, температура или контаминација) преку интегрирани сензори или индикатори. На овој начин, нанотехнологијата придонесува за подобрување на безбедноста, ефикасно управување со ресурсите и значително намалување на прехранбениот отпад (Слика 51).

Примена	Опис	Примери
Функционална храна	зголемена стабилност и биорасположливост на хранливи супстанции	наноструктурирани или инкапсулирани супстанции (пр. витамини)
Храна со подобрени органолептички својства	подобрување на вкус, изглед и текстура	наноемулзии, наногелови за подобрен изглед и стабилност на кремове или бои во пијалаци
Намалување на штетни супстанции	наноструктурирани супстанции (пр. сол, шеќер и масти)	храна со ист квалитет, но без штетни ефекти по здравјето
Следливост на квалитет и безбедност во реално време	детекција на микроорганизми, микотоксини и контаминенти	наносензори за свежина, патогени (пр. <i>E. coli</i>) и хемиски контаминенти
Паметно и активно пакување	пакување со заштитни и функционални својства	наночестички со антимикробен ефект, пакување чувствително на промени, температура и pH
Одржливост и ефикасност	ефикасно користење на ресурси и намалување на отпад	биоразградливи пакувања, зголемена стабилност на производи

Нанотехнологијата во индустријата за храна



Слика 51. Примена на нанотехнологија во прехранбената индустрија

Наноматеријал (НМ). Со овој термин се означуваат сите материјали кои содржат честички или структури со најмалку една димензија, како што се должина (L), ширина (W) или висина/дебелина

(H)¹⁷⁴ во нанометарскиот опсег од 1 nm до 100 nm. Поради нивната сложеност, тие се класифицираат според различни критериуми, меѓу кои најзначајни се морфологијата (димензионалноста), хемискиот состав, потеклото, внатрешната структура и функционалната намена.

1. Според морфологијата (Слика 52), наноматеријалите се делат на четири категории:

- *нултадимензионални* (0D), кај кои сите три димензии (должина, ширина, висина) се во наноопсег (пр. квантни точки¹⁷⁵, фулерени и наночестички);
- *еднодимензионални* (1D), кај кои само една димензија е надвор од наноопсегот (пр. наножици, наноцевки, наноконуси и нановлакна);
- *дводимензионални* (2D), кои се со дебелина во наноопсег, додека должината и ширината се надвор од наноопсегот (пр. нанолистови, нанофилмови и нанослоеве); и
- *тридимензионални* (3D) наноматеријали, кои имаат наноструктура низ целиот волумен или ограничена на површината (пр. дисперзии на наночестички, структурирани низи од наноцевки и наножици, нанопорозни материјали и нанокомпозити).

2. Според хемискиот состав, наноматеријалите се класифицираат на неколку главни групи:

- *метални* наноматеријали, кои содржат чисти метали или нивни оксиди (пр. наночестички од сребро или титан диоксид);
- *неоргански неметални* наноматеријали, составени од неметали и нивни соединенија (пр. силициум диоксид или алуминиум оксид);
- *карбонски* наноматеријали, базирани на алотропи на јаглерод (пр. графен, фулерени и јаглеродни наноцевки);
- *органски* наноматеријали, изградени од органски молекули или полимери, најчесто биоразградливи и биокомпатибилни (пр. липозоми, дендримери, PLA/PLGA наночестички);
- *хибридни* наноматеријали, кои комбинираат органски и неоргански компоненти, за да се добијат материјали со синергистички својства.

3. Според потеклото, наноматеријалите се делат на:

- *природни*, кои постојат во животната средина (пр. вулкански пепел, прашина, биолошки и морски аеросоли);

¹⁷⁴ Терминот дебелина најчесто се употребува како синоним за „висина“ во случаи кога материјалот има форма на: а/филм, со две доминантни димензии—должина (length, L) и ширина (width, W), и една многу помала – дебелина (height/thickness, H); б/лист; в/слој; или г/други тенки структури. Во овие случаи, „дебелината“ всушност ја претставува третата и најмала димензија – H. Оваа формулација се користи за доследно опишување на сите типови наноматеријали, било да се тродимензионални (пр. наночестички), дводимензионални (пр. нанофилмови) или еднодимензионални (пр. нановлакна).

¹⁷⁵ Синтетички наноструктури со полупроводнички својства и дијаметар од 2 до 10 nm.

- *инцидентни*, кои се создаваат ненамерно како нуспроизводи од индустријата или процеси на согорување; и
- *индустриски* (синтетички), намерно дизајнирани и произведени за специфични апликации со строго контролирани својства.

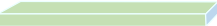
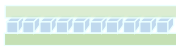
4. Според структурата, наноматеријалите може да бидат:

- *кристални*, со правилно уредени атоми, или *аморфни*, без јасна кристална решетка;
- наноматеријали со *јадро-обвивка структура* (core-shell), кај кои јадрото и обвивката се составени од различни материјали, како што се магнетни наночестички од железо оксид (Fe_2O_3 или $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) обвиени со силициум диоксид, квантни точки со заштитна обвивка од цинк сулфид (ZnS) или наночестички од злато инкапсулирани со биополимер за биомедицинска примена; и
- *нанопорозни структури* со висок специфичен однос површина/волумен.

5. Според функционалната намена, наноматеријалите се применуваат во:

- *биомедицината* (испорака на лекови, дијагностика и терапија);
- *енергетиката* (соларни ќелии, батерии и суперкондензатори);
- *електрониката* (сензори, нанотранзистори, проводници);
- *екологијата* (отстранување на контаминенти, катализатори, филтрација); и
- *прехранбената индустрија* (активно и интелигентно пакување, сензори за квалитет и антимицробни облоги).

Оваа широка и разновидна класификација овозможува систематско разбирање и рационален избор на наноматеријали во зависност од безбедносните, технолошките и апликативните аспекти на нивната употреба.

	Сите три димензии се во наноопсегот, < 100 nm (пр. сферични, кубични или неправилно обликувани честички)
Нултадимензионални	
 Еднодимензионални	Две димензии се во наноопсегот, а третата е значително подолга (пр. наножици и нанотуби)
 Дводимензионални	Една димензија (дебелина) е во наноопсегот, додека другите две се значително поголеми (пр. нанофилмови и нанолистови)
 Тридимензионални	Материјали составени од две или повеќе компоненти, од кои барем една е со наноструктура распоредена во трите просторни димензии, со цел подобрување на функционалните својства (пр. полимерни нанокомпозити)

Слика 52. Класификација на наноматеријали според морфологијата

Во контекст на развој и примена на законодавство, политики и истражувачки програми кои се однесуваат на нанотехнологијата и производите добиени од неа, Европската комисија во 2011 година предложи стандардизирана дефиниција на терминот „наноматеријал“. Оваа дефиниција има цел да обезбеди униформност и правна сигурност при идентификација, класификација и регулаторен надзор на материјалите кои содржат наночестички. Според Препораката 2011/696/EУ, наноматеријалот е дефиниран како „природен, случаен или индустриски произведен материјал кој содржи честички¹⁷⁶ во слободна форма или во облик на агрегати¹⁷⁷ или агломерати¹⁷⁸, при што најмалку 50 % од честичките (според дистрибуцијата по големина) имаат една или повеќе надворешни димензии во опсег од 1 nm до 100 nm“. Во одредени случаи, особено кога постојат загрижености за животната средина, здравјето, безбедноста или економската конкурентност, прагот од 50 % може да се намали и да изнесува помеѓу 1 % и 50 %.

Некои наноструктурирани супстанции се сметаат за наноматеријали дури и кога нивните димензии се под 1 nm. Такви се фулерени, графенски ливчиња или плочки, како и јаглеродни наноцевки со еден сид. Во случаи кога е технички изводливо и предвидено со релевантното законодавство, усогласеноста со дефиницијата може да се оцени и преку специфичната површина по волумен. Материјалот се смета за наноматеријал доколку неговата специфична површина е над 60 m²/cm³. Сепак, ако материјалот според бројната распределба веќе е класифициран како наноматеријал, тој останува во таа категорија дури и ако има специфична површина по волумен под оваа граница.

Во 2010 година, OECD во своите насоки за испитување на произведени наноматеријали не дава строго нумеричка дефиниција, туку предлага општ опис кој ја нагласува важноста на димензијата и функционалните својства. Според OECD, „наноматеријал“ е материјал

¹⁷⁶ Честичка претставува мало количество материја кое има јасно дефинирани физички граници и може да постои како поединечна единица. Во контекст на нанотехнологијата, овие честички обично имаат барем една димензија во наноопсегот (1–100 nm).

¹⁷⁷ Агрегат е честичка што настанала со спојување на повеќе поединечни честички, кои се силно врзани или стопени, така што тие не можат лесно да се раздвојат без промена на структурата на материјалот. Таквите честички често се однесуваат како една целина.

¹⁷⁸ Агломерат претставува збир од слабо врзани поединечни честички или агрегати, кои се држат заедно преку слаби интеракции (пр. Вандервалсови сили или електростатски врски). При тоа, вкупната надворешна површина на агломератот е приближно еднаква на збирот на површините на поединечните честички, што значи дека тие не се структурно споени и можат да се раздвојат без значително нарушување на нивната форма.

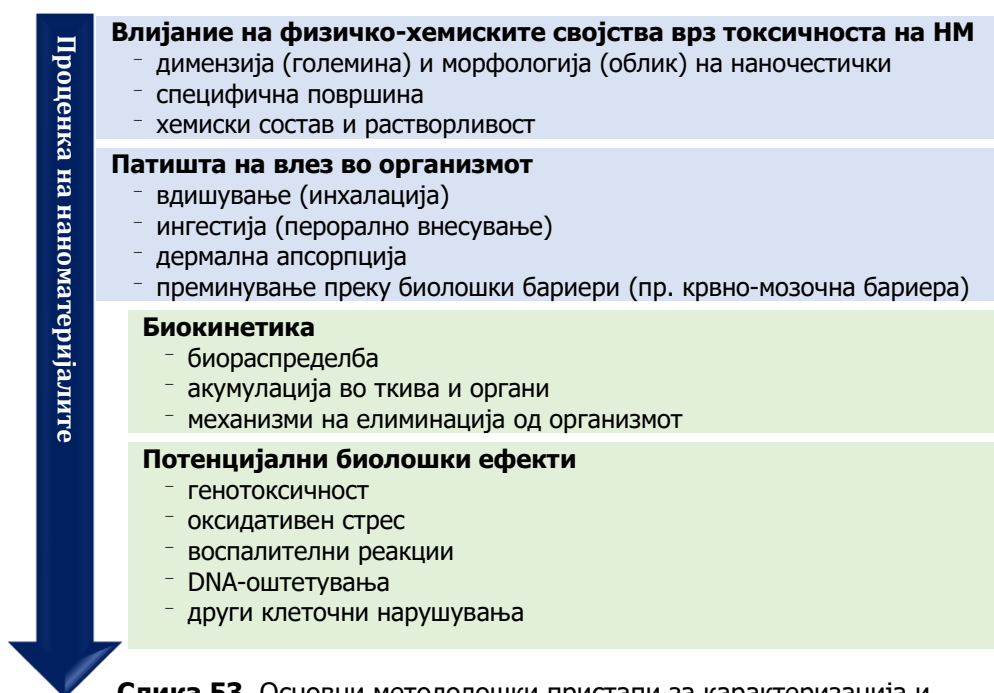
кој има надворешни димензии или внатрешна структура во рамките на наноопсегот, приближно од 1 nm до 100 nm, и кој покажува својства различни од оние на истата супстанца во поголеми димензии.

Меѓународната организација за стандардизација (ISO), преку стандардот ISO 80004-1:2023, обезбедува ажурирани дефиниции за основните поими во областа на нанотехнологијата, со цел олеснување на комуникацијата и разбирањето меѓу различните заинтересирани страни. Според оваа дефиниција „наноматеријал“ е материјал со која било надворешна димензија, или со внатрешна или површинска структура во наноопсегот на должини, приближно од 1 nm до 100 nm. Оваа дефиниција опфаќа различни видови наноматеријали, како што се нанообјекти и наноструктурирани материјали.

- *Нанообјекти* се материјали кои постојат како мали, одделни структури со една или повеќе надворешни димензии во наноопсегот, како што се *наночестички* со три димензии, *нановлакна* со две димензии и *наноплочи* со една димензија во наноопсегот.
- *Наноструктурирани материјали* се материјали кои можат да имаат надворешни димензии поголеми од 100 nm, но содржат внатрешна или површинска наноструктура, која може значајно да влијае врз нивните физички, хемиски или биолошки својства.

Нанотоксикологија. Претставува современа и специјализирана поддисциплина на токсикологијата која се фокусира на проучување на потенцијалните токсични ефекти од изложеност на наноматеријали¹⁷⁹ врз живите организми и животната средина. Таа се појави како одговор на брзиот развој и зголемената употреба на нови наноматеријали чии уникатни својства, пред сè нивната наноголемина и висока површинска реактивност, можат да предизвикаат неочекувани биолошки реакции, оштетувања или долготрајни здравствени последици, дури и кога истата супстанца во макроскопска форма се смета за безбедна. Клучни аспекти на нанотоксикологијата се испитувањата на наноматеријалите во однос на нивните физичко-хемиски својства, патишта на влез во организмот, биокинетика и потенцијални биолошки ефекти (Слика 53).

¹⁷⁹ Наноматеријали кои се користат во производството, пакувањето, складирањето или обработката на храната, вклучително: а/ наноматеријали во храна, како додатоци (пр. наночестички од TiO₂ или Ag), инкапсулирани нутриенти и бои; б/ наноматеријали во контакт со храна, како дел од паметна амбалажа, антимикробни површини и заштитни бариери за гасови, кои можат да мигрираат во храната.



Слика 53. Основни методолошки пристапи за карактеризација и токсиколошка проценка на наноматеријали

Методолошкиот пристап во нанотоксикологијата вклучува комбинација на *in vitro* испитувања (клеточни култури), *in vivo* студии (животински модели) и *in silico* моделирање (компјутерски симулации) со цел предвидување, проценка и управување со ризиците поврзани со наноматеријалите. Нанотоксикологијата има клучно значење за јавното здравје поради следниве причини:

- *Сè поголема изложеност на населението.* Употребата на наноматеријали експоненцијално се зголемува во сектори, како што се фармацевтијата, козметиката, прехранбената индустрија, текстилот и електрониката. Тоа значи дека луѓето сè почесто доаѓаат во контакт со потенцијално токсични наночестички, свесно или несвесно.
- *Уникатни биолошки интеракции на нанообјектите.* За разлика од микрочестичките, нанообјектите можат да навлезат во клетките, ткивата и органите преку механизми кои бараат нови пристапи во проценката на ризикот. Овие својства можат да доведат до неочекувани токсиколошки ефекти.
- *Зголемени регулаторни барања.* Регулаторните институции, како што се EFSA, OECD и FDA, сè почесто бараат податоци од нанотоксиколошките истражувања пред одобрување на производи кои содржат наноматеријали, како дел од политиките за заштита на здравјето на потрошувачите.

- *Превентивна здравствена заштита.* Раната идентификација на потенцијалните ризици овозможува формулирање на безбедносни стандарди и протоколи за заштита на населението, особено за работниците изложени на наноматеријали во индустриски услови.
- *Одговорно управување со нанотехнологијата.* Нанотоксикологијата претставува основа за балансиран пристап кон користењето на придобивките од нанотехнологијата, без загрозување на здравјето на луѓето и животната средина.

11.2. Својства и биолошки ефекти на наноматеријалите

Наноматеријалите покажуваат нови или значајно изменети физички, хемиски и биолошки својства во споредба со истите супстанции во поголеми димензии. Овие својства произлегуваат од зголемениот однос површина/волумен, квантните ефекти и, пред сè, од засиленото влијание на површинските ефекти и интеракции во споредба со волуменските својства. Ова сознание е клучно за разбирање на уникатното однесување на материјалите во нанодимензии.

Кога материјалот се наоѓа во макроскопски димензии, неговиот волумен значително ја надминува површината. Поради тоа доминираат внатрешните, односно волуменски својства, како што се густината или масата. Со намалување на големината на честичките до нанодимензии, значително се зголемува односот површина/волумен. Тоа значи дека сè поголем број атоми се наоѓаат на површината на самата честичка или во нејзината непосредна близина. Во такви услови, површинските ефекти стануваат доминантни, а волуменските својства добиваат секундарно значење. Поради тоа, однесувањето на материјалот во голема мера зависи од атомите изложени на надворешната средина, а не од оние кои се наоѓаат во неговата внатрешност¹⁸⁰. Како последица, наночестичките покажуваат карактеристични својства кои значително се разликуваат од оние на микрочестичките со идентична хемиска природа.

¹⁸⁰ За подобро разбирање, може да се искористи едноставен визуелен пример: замислете коцка со страна од 10 cm. Нејзината површина изнесува 600 cm², а волуменот 1000 cm³. Ако истата коцка ја исечеме на 1000 помали коцки со страна од 1 cm, вкупниот волумен останува ист (1000 cm³), но вкупната површина драстично се зголемува на 6000 cm². Иако волуменот не се менува, кај малите коцки значително се зголемува површината која е изложена на надворешната средина. Ако оваа аналогија ја пренесеме во светот на наночестичките, ќе забележиме дека нивната површина во однос на волуменот расте експоненцијално. Кај честички со дијаметар од неколку нанометри, повеќе од 50 % од сите атоми се наоѓаат на или во непосредна близина на површината. Токму оваа површинска доминација претставува клучен фактор за изменетите физички, хемиски и биолошки својства на материјалите во нанодимензии.

Освен доминантната површинска активност, кај наночестичките се јавува и феноменот на квантно ограничување, појава при која класичните закони на физиката не се доволни за да го објаснат нивното однесување. Имено, поради екстремно малите димензии, движењето на електроните во просторот е ограничено, што доведува до појава на дискретни, строго дефинирани и квантизирани енергетски нивоа. За разлика од материјалите со макроскопски димензии, каде енергетските нивоа се континуирани, кај наноматеријалите електронските, оптичките и магнетните својства стануваат зависни од нивната големина, облик и кристална структура. Овие специфични квантни и површински ефекти придонесуваат за зголемена хемиска реактивност, подобрена каталитичка активност и интензивни биолошки интеракции со клетки, ензими и протеини. Благодарение на овие уникатни својства, наноматеријалите се наметнуваат како исклучително привлечна платформа за примена во прехранбената индустрија, фармацијата, биомедицината, козметиката, енергетиката и електрониката.

Разбирањето на овие појави е од суштинско значење за рационалниот дизајн на наноматеријали со контролирани својства, приспособени за употреба во специфични технолошки и биомедицински апликации. Во продолжение се прикажани неколку примери кои ја илустрираат уникатната функционалност на наноматеријалите во различни контексти.

Пример 1. Наночестичките од титан диоксид (TiO_2) покажуваат значително повисока фотокаталитичка активност во споредба со неговите микрочестички, како резултат на нивната поголема специфична површина и подобра апсорпција на UV-светлина. Поради тоа, наночестичките можат побрзо и поефикасно да ги разградуваат органските контаминенти преку генерирање на реактивни радикали (пр. $\bullet\text{OH}$ и $\bullet\text{O}_2^-$), што ги прави особено корисни во третман на вода, прочистување на воздух, како и за спречување на таложење на органски и други нечистотии на различни површини (пр. стакло, керамика).

Пример 2. Наночестичките од злато (Au) покажуваат црвена или виолетова боја, за разлика од микрочестичките кои имаат карактеристична жолтометална боја. Оваа разлика се должи на феноменот на колективна осцилација на електроните на површината на наночестичките при изложување на светлина. Овој ефект не се забележува кај микрочестичките, бидејќи нивната големина не дозволува ваква координирана интеракција помеѓу електроните и светлината.

Пример 3. Биолошките својства на наночестичките, исто така, покажуваат значајни разлики. Наночестичките од сребро можат лесно да навлезат во клетките преку нивната мембрана и да предизвикаат

оксидативен стрес и/или апоптоза. Наспроти тоа, микрочестичките најчесто се фагоцитираат¹⁸¹ и лесно се елиминираат од организмот без значително оштетување на клеточните структури.

Пример 4. Наночестичките од кадмиум селенид (CdSe), полупроводнички материјал, покажуваат јасно изразен ефект на квантно ограничување, при што нивните оптички својства, како што е фотолуминисценцијата, директно зависат од големината на наночестичките. Слични ефекти не се забележуваат кај микрочестички со идентична хемиска природа. Овие сознанија претставуваат основа за развојот на наноматеријали со уникатни својства, насочени кон иновативни решенија во различни области.

Употребата на наночестички овозможува подобра стабилност, биорасположливост и контролирано ослободување на биоактивните супстанции. Поради нивната исклучителна наноголемина, специфичните физичко-хемиски својства и способноста да преминуваат биолошки бариери, тие лесно навлегуваат во клетките и можат да предизвикаат несакани ефекти, како што се оксидативен стрес, воспалителни реакции, инхибиција на ензими и клеточна апоптоза. Затоа, овие карактеристики значително влијаат врз токсикокинетиката (ADME) на наночестичките и го дефинираат нивниот безбедносен профил.

11.3. Интеракции на наноматеријали со биолошки системи – механизми и значење

Современите наноматеријали претставуваат суштинска алатка во прехранбената индустрија и медицината поради нивната способност за насочена испорака на нутриенти и фармацевтски активни супстанции во организмот. Сепак, за целосно и безбедно искористување на нивниот потенцијал, неопходно е темелно разбирање на интеракциите меѓу наноматеријалите и биолошките системи, особено на клеточно и супклеточно ниво.

Физичко-хемиските својства на наноматеријалите, како што се големината, обликот, површинската активност, хидрофобноста и електричниот полнеж, имаат суштинска улога во нивното однесување во организмот. Овие својства директно влијаат врз механизмите на клеточен внес, интрацелуларна дистрибуција, активирање на клеточни патишта и предизвикување на потенцијални несакани ефекти. На пример, наноматеријалите со големина од 2 до 10 nm

¹⁸¹ Фагоцити се специјализирани клетки на имунолошкиот систем кои имаат способност да „голтаат“ и уништуваат туѓи честички, микроорганизми (пр. бактерии, вируси), оштетени клетки и други потенцијално штетни супстанции преку процес наречен фагоцитоза.

можат да навлезат во клетките директно преку дифузија, додека поголемите наноструктури најчесто се внесуваат преку различни механизми на ендоцитоза, како што се фагоцитоза, пиноцитоза или ендоцитоза со посредство на рецептори.

По влезот во клетката, наноматеријалите се насочуваат преку мрежата на ендозоми до различни клеточни органели, како што се митохондриите, лизозомите или клеточното јадро. Во зависност од нивната структура и површински модификации, тие можат да се задржат во везикулите, да се ослободат во цитоплазмата или да бидат трансформирани и разградени. Некои наноматеријали остануваат незабележани од имунолошкиот систем, додека други предизвикуваат проинфламаторен¹⁸² или антиинфламаторен¹⁸³ одговор. Видот и интензитетот на одговорот ќе зависи од типот на клетката и карактеристиките на наноматеријалот.

Различните типови наноматеријали покажуваат различно биолошко однесување и патишта на транспорт. Металните наночестички (пр. од сребро или титан диоксид) имаат тенденција да се акумулираат во органите, како што се црн дроб, бубрези, слезина, бели дробови и мозок, каде што можат да предизвикаат оксидативен стрес, воспалителни реакции и оштетување на ткивата. Полимерните и липидните наноматеријали, поради нивната подобра биокompatibilност и способност за разградба, генерално предизвикуваат послаб имунолошки одговор и се сметаат побезбедни за примена. Исто така, наноматеријалите можат да делуваат како носачи на биоактивни молекули, овозможувајќи нивна насочена испорака до специфични ткива или клетки. Ова е особено важно во терапевтски апликации, како што се генската терапија, молекуларната дијагностика и имуномодулацијата. Меѓутоа, нивната ефикасност и безбедност зависат од сознанијата и разбирањето на интеракциите со клетките.

Еден од најважните механизми преку кои наноматеријалите предизвикуваат биолошки одговори е продукцијата на ROS и RNS, кои можат да индуцираат оксидативен стрес, оштетување на DNA, нарушување на функцијата на митохондриите и клеточните мембрани, како и активација на сигналните патишта поврзани со воспаление, апоптоза и метаболизам. Овие процеси можат да резултираат со генотоксичност, цитотоксичност и клеточна смрт.

Со цел подобро разбирање на овие процеси, се применуваат *in vitro* тестови кои овозможуваат анализа на интеракциите на наноматеријалите со различни типови клетки. Најчесто користените *in vitro* тестови за евалуација на токсичните ефекти на наноматеријалите

¹⁸² Поттикнуваат воспаление, инфламација.

¹⁸³ Одговор кој ја ограничува, регулира или прекинува воспалителната реакција.

се насочени кон проценка на клеточна виталност, нивоа на оксидативен стрес, генотоксичност, стимулирање на имунолошкиот одговор и клеточна смрт. Овие испитувања имаат клучна улога во проценката на безбедноста, особено при развој на нови наноматеријали за прехранбени и медицински цели.

Податоците добиени од *in vitro* испитувањата овозможуваат рационален дизајн на наноматеријали со зголемена биолошка ефикасност, минимална токсичност и подобра приспособливост за различна примена. Исто така, тие обезбедуваат основа за развој на регулативи и стандарди кои ќе овозможат нивна безбедна и одржлива употреба. Посебно значајна е улогата на наноматеријалите во персонализираната медицина, каде што преку насочена испорака на лекови и контролирано ослободување се овозможува зголемена терапевтска ефикасност и намалување на несаканите ефекти. Овие сознанија претставуваат темел за идниот развој на интелигентни наносистеми со висока специфичност и безбедност.

11.4. Функционални аспекти и примена на наноматеријали во прехранбената индустрија

Употребата на наноматеријали во прехранбената индустрија претставува нова технолошка насока со значителен потенцијал за унапредување на безбедноста, квалитетот и функционалноста на храната. Тие се користат како адитиви, материјали за пакување, носачи на биоактивни супстанции во интелигентни системи за испорака на нутриенти, како и за подобрување на стабилноста на прехранбените производи и други процеси во прехранбената индустрија. Оваа функционална примена овозможува подобра контрола врз структурата, вкусот, биорасположливоста и трајноста на храната, отворајќи нови можности за развој на функционални и персонализирани прехранбени производи.

А. Наноадитиви во храна. Претставуваат наноматеријали кои намерно се додаваат во храната со цел подобрување на нејзините функционални својства. Нивната примена овозможува зголемена стабилност, подолг рок на траење и подобрување на сензорските карактеристики, како што се вкус, мирис, текстура и конзистенција. Исто така, тие се користат за подобрување на биорасположливоста на одредени нутриенти, овозможувајќи поефикасна апсорпција во организмот.

Во Табела 49 се прикажани неколку различни видови наноматеријали кои се применуваат во прехранбената индустрија за

обезбедување висок квалитет, стабилност и функционалност на храната.

Табела 49. Примена на нанoadитиви во прехранбената индустрија

Нанoadитиви	Својства кои ги подобруваат	Примена во храна
Наночестички SiO₂	проточност, текстура	прашкости мешавини, зачини
Наночестички од TiO₂ и ZnO (ограничена примена)	изглед, боја, сјај	кондиторски производи, премази
Нанолипозоми (ароми, етерични масла)	мирис, вкус	гуми за цвакање, пијалаци, десерти
Нанокapsули (од полисахариди)	задржување на арома, подобрен вкус	инстант супи, грицки, зачини
Нанопротеини (казеин, сурутка)	кремаст изглед, густина	јогурти, пудинзи, млечни сосови
Наноемулзии	стабилност, вкус, арома	сосови, додатоци, функционални пијалаци
Наноцелулоза	вискозитет, текстура	безмасни производи, пијалаци
Наночестички од липиди или скроб	освежителен вкус	чоколади, гранули, функционални барови

Наночестичките од силициум диоксид (SiO₂) се додаваат за подобрување на проточноста и обезбедување стабилен и конзистентен квалитет на прашкости производи со висока содржина на сува материја. Тие помагаат да се спречи апсорпцијата на влага од воздухот, со што се намалува ризикот од агломерација и слепување на честичките. Најчесто се користат во производи, како што се гранулиран шеќер, инстант супи, мелено кафе и сол.

Наночестичките од титан диоксид (TiO₂) и цинк оксид (ZnO) наоѓаат широка примена во заштитата на храната од UV-зрачење, со што се спречуваат фотохемиските реакции кои можат да предизвикаат промени во бојата, вкусот и нутритивниот состав на производите. Покрај тоа, овие наночестички придонесуваат за визуелната привлечност на храната, овозможувајќи посветла боја и сјај.

Наночестичките од цинк оксид (ZnO), магнезиум оксид (MgO) и бакар/бакар оксид (Cu/CuO) привлекуваат големо внимание поради

нивната изразена антимикробна активност и сè почесто се применуваат за унапредување на микробиолошката безбедност на храната.

Нанопротеините и наноцелулозата позитивно влијаат врз текстурата и густината, што е особено значајно кај нискомасни и функционални производи. Исто така, ароматичните соединенија, инкапсулирани во нанолипозоми или нанокапсули, овозможуваат контролирано ослободување, обезбедувајќи интензивен и долготраен вкус и мирис. Примената на наноадитиви во производите резултира со подобрување на квалитетот, одржување на конзистентноста и зголемена атрактивност и прифатливост кај потрошувачите.

Б. Наноматеријали во функционална храна и нутриенти. Наноматеријалите се применуваат во формулации за функционална храна, првенствено како носачи на биоактивни супстанции со контролирано ослободување. Исто така, различни нутриенти, како што се витамини (пр. D, E), минерали (пр. железо, цинк), пробиотици, полифеноли, флавоноиди, омега-3 масни киселини и антиоксиданси, можат да се инкапсулираат во наноемулзии, липозоми или наночестички од биополимери и липиди. Примената на овие наносистеми овозможува заштита на активните супстанции од надворешни влијанија (пр. ензими, киселини, светлина, кислород), подобрување на растворливоста на хидрофобните супстанции, зголемена стабилност и биорасположливост, како и контролирано и целно ослободување, со што се постигнува ефект при пониски дози.

Овие напредни наносистеми овозможуваат значајно подобрување на ефективностa на функционалната храна преку зголемување на апсорпцијата и стабилноста на нутриентите во гастроинтестиналниот тракт. Благодарение на нивната способност за заштита и целна испорака, се намалуваат потребите од високи дози и загубите на активните супстанции при складирање и обработка. Примената на наносистеми го отвора патот кон развој на персонализирана исхрана, приспособена на индивидуалните нутритивни потреби и здравствена состојба. Овој пристап може значително да придонесе кон намалување на ризикот од хронични заболувања и унапредување на квалитетот на животот. Во Табела 50 се прикажани биоактивни супстанции, нивната здравствена корист, примена во храна и соодветните наносистеми за испорака.

Овие наносистеми се применуваат во храна наменета за различни популациски групи со зголемени нутритивни потреби, како што се деца, постари лица и лица со хронични заболувања. Сепак, потребни се дополнителни студии за целосна проценка на нивната долготрајна безбедност и ефикасност.

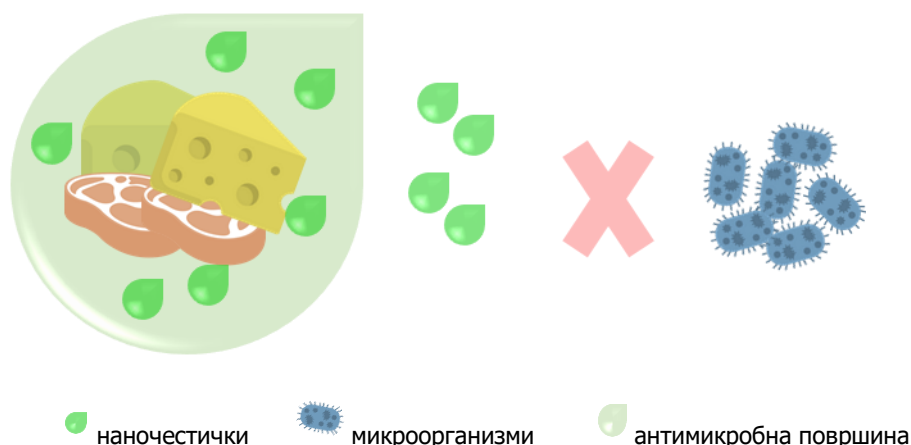
Табела 50. Биоактивни супстанции: функција, примена и наносистеми за испорака

Биоактивна супстанца	Функција – здравствена корист	Примена во храна	Тип на наносистеми
Витамин D	подобрување на имунитетот и здравјето на коските	млечни производи, пијалаци	наноемулзии
Куркумин	антиоксидативно и антиинфламаторно дејство	јогурт, додатоци, пијалаци	полимерни наночестички, липозоми
Кофеин	стимуланс, подобрување на когнитивната функција	енергетски пијалаци	нанолипозоми
Омега-3 масни киселини	антиинфламаторно и кардиопротективно дејство	маргарин, млечни производи	нанокапсули, липозоми
Флавоноиди (кверцетин)	антиоксиданс, заштита на клетки	чоколада, пијалаци, додатоци	нанолипозоми
Коензим Q₁₀	зголемување на клеточна енергија, антиоксиданс	функционални пијалаци	нанокапсули
Пробиотици	одржување на здравјето на ГИТ	јогурт, ферментирани пијалаци	наноинкапсулација
Полифеноли	антиоксиданси, кардиопротективно дејство	чај, сокови, чоколадо	наноемулзии, липозоми
Ресвератрол	антиоксиданс, антиинфламаторно и антиканцерогено дејство	вино, додатоци, пијалаци	нанолипозоми, нанокристали
Ликопен	антиоксиданс, кардиопротективно дејство	сокови, домати производи	наноемулзии, липозоми
β-каротен	антиоксиданс, прекурсор на витамин А	сокови, млечни производи, маргарин	наноемулзии, нанокапсули

В. Наноматеријали во пакување на храна. Во современата технологија за пакување на храна, наноматеријалите се применуваат сè поинтензивно, благодарение на нивните уникатни физичко-хемиски својства. Тие овозможуваат подобрување на безбедноста на храната, намалување на ризикот од болести преносливи преку храна, продолжување на рокот на траење и унапредување на функционалноста на пакувањето. Најчесто користени наноматеријали

за оваа намена се во форма на наночестички, нанокompозити, нанофилмови, нанооблоги и наносензори, кои претставуваат различни структурни и функционални системи со специфични својства во зависност од примената.

Наночестичките од сребро, титан диоксид и цинк оксид, познати по своите антимикробни својства, се вградуваат во структурата на пакувањето или се нанесуваат како антимикробни површински слоеви на делови кои доаѓаат во контакт со храната, како што се сирење и преработки од месо (Слика 54). На тој начин се инхибира растот и развојот на бактерии и мувли, се намалува потребата од конзерванси и се одржува микробиолошката безбедност и квалитетот на производите.



Слика 54. Пакување за храна со антимикробни својства

Нанокompозитите, добиени со инкорпорирање на наночестички во полимерната матрица, покажуваат подобри механички својства, зголемена отпорност на влага и гасови, како и подобра термичка стабилност. На пример, вградувањето на нанослоеве од неоргански честички со нанодимензии во полимерни матрици овозможува формирање на високо-селективна и ефикасна бариера, со што значително се подобрува заштитата и се продолжува рокот на траење на лесно расипливите прехранбени производи. Исто така, овие бариерни слоеви можат да ја намалат пропустливоста на кислород и водена пара и до 50 % во споредба со конвенционалните материјали, што е особено значајно за зачувување на свежината на овошјето, зеленчукот и млечните производи.

Нанофилмовите и облогите, составени од два или повеќе наноматеријали, можат да влијаат врз зголемување на нутритивната

вредност на храната, како и врз нејзината боја, вкус, стабилност и визуелна привлечност. Истовремено, тие овозможуваат поефикасна заштита од надворешни фактори, како што се светлина, кислород и микроорганизми.

Современите иновации во пакувањето на храна сè почесто вклучуваат концепти на активно и интелигентно пакување, при што наноматеријалите имаат клучна улога. Активното пакување содржи компоненти кои активно влијаат врз квалитетот и безбедноста на храната, како што се антимикуробни наночестички (пр. Ag, ZnO, TiO₂) и наноматеријали за апсорпција на кислород, влага или етилен гас¹⁸⁴. Истражувањата покажуваат дека наночестичките од сребро можат да инхибираат раст на повеќе видови бактерии, што ги прави особено ефикасни за продолжување на рокот на употреба на свежа храна.

Клучна компонента на современото интелигентно пакување се наносензорите, напредни уреди во наноопсегот, интегрирани во материјалите за пакување, кои овозможуваат следење на состојбата на храната во реално време. Овие сензори можат да детектираат промени на температурата, pH, присуство на патогени микроорганизми, гасови или други хемиски индикатори за расипување на храната. Ваквото континуирано следење овозможува навремена идентификација на потенцијалните ризици, спречување на консумирање на небезбедна храна и значително намалување на отпадот од храна. Според податоци од FAO, приближно една третина од вкупно произведената храна се губи или се фрла, па ваквите технологии може да имаат значајно влијание врз глобалното намалување на фрлањето храна.

Особено внимание привлекуваат наносензорите базирани на наночестички од злато, кои претставуваат високо-чувствителни уреди за детекција на присутни патогени бактерии и/или нивни токсини, пестициди, адитиви и други контаминенти на молекуларно ниво. Тие овозможуваат брз и сигурен одговор и можат да бидат вградени во пакувањето или да се користат како независни алатки за анализа.

Примената на наноматеријали во технологијата на пакување претставува значаен чекор напред во обезбедување подобра заштита на храната, зголемување на нејзината трајност и безбедност, со што се унапредуваат квалитетот, ефикасноста и одржливоста на синџирот на снабдување со храна.

Г. Наноматеријали во производство на земјоделски култури. Нанотехнологијата има потенцијал значително да го трансформира земјоделскиот сектор преку унапредување на растот и продуктивноста на земјоделските култури, како и преку обезбедување

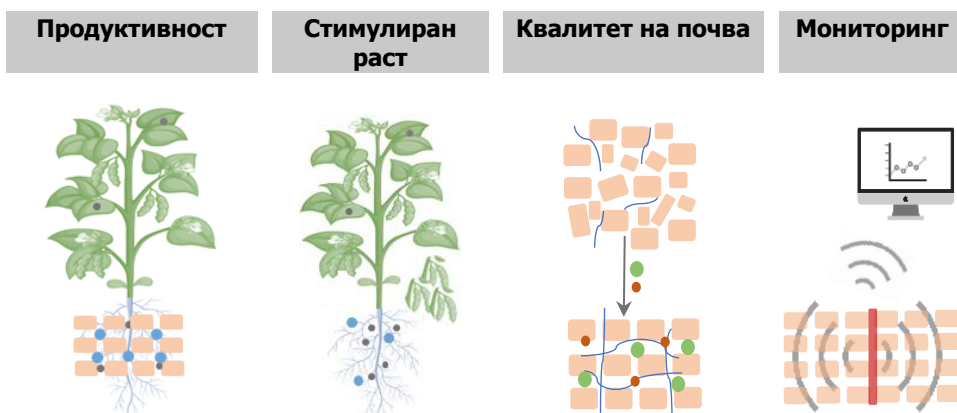
¹⁸⁴ Етилен (C₂H₄) е природен растителен хормон во форма на гас кој ја забрзува зрелоста и стареењето кај овошјето и зеленчукот.

решенија за еколошките и агротехничките предизвици. На тој начин се придонесува за подобрување на производството и одржливоста на храната. Употребата на наноматеријали во земјоделството се реализира во форма на наноѓубрива, нанопестициди, наносензори и наноматеријали за ремедијација и подобрување на квалитетот на почвата.

Наноѓубривата, базирани на наночестички од метални оксиди (пр. ZnO , Fe_2O_3 и TiO_2), овозможуваат контролирано и ефикасно снабдување на растенијата со хранливи супстанции, со што се намалува потребата од конвенционални агрохемикалии. Покрај тоа, одредени наноматеријали можат да делуваат како биостимуланси, поттикнувајќи важни физиолошки процеси, како што се антиоксидативна заштита, фотосинтеза и отпорност на абиотски стресови (пр. долго сушно време, UV-зрачење, присуство на тешки метали) и биотски стресови (пр. патогени микроорганизми, паразити, инсекти и други штетници). Исто така, наноматеријалите овозможуваат побрзо и подобро апсорбирање на хранливи супстанции преку кореновиот систем, што резултира со зголемена биомаса и принос.

Нанопестицидите претставуваат иновативен пристап за заштита на растенијата, овозможувајќи повисока ефикасност против фитопатогени микроорганизми при значително пониски дози, со што се намалува негативното влијание на хемикалиите врз животната средина и нивната акумулација во екосистемот. Одредени наноматеријали покажуваат антифунгална и антивирусна активност, која може да ја намали потребата од повеќекратни третмани со традиционални фунгициди и инсектициди.

Во комбинација со напредни наносензори и нанохидрогелови, нанотехнологијата овозможува развој на безбедно и одржливо земјоделство, со потенцијал за унапредување на мониторингот, контролата на патогени и ефикасноста на третманите (Слика 55). Сепак, неопходни се дополнителни истражувања за да се оценат долготрајните ефекти од присуството и акумулацијата на наночестички во почвата, растенијата и синџирот на исхрана.



● наноѓубриво ● нанопестицид ● нанохидрогел ● нанозеолит — наносензор			
Наноматеријал	Примена	Цел/Ефект	Култури (примери)
Цинк оксид (ZnO)	наноѓубриво, биостимуланс	подобрување на фотосинтеза, антиоксидативен одговор	пченица, пченка, домати
Титан диоксид (TiO₂)	биостимуланс	стимулира раст, зголемена апсорпција на светлина	салата, домати, соја
Железо оксид (Fe₂O₃)	микронутриент	подобрување на раст и синтеза на хлорофил	ориз, пченка, грав
Ag (наночестички)	нанопестицид, антимикробно дејство	спречување на раст на патогени микроорганизми и бактерии	краставица, јагода, домати
Силициум диоксид (SiO₂)	подобрување на издржливост	зајакнување на структура на клеточен сид, зголемена отпорност на суша	ориз, пченица, домати
Бакар оксид (CuO)	нанопестицид	антифунгално и бактерицидно дејство	пиперка, домати, кромид
Нанохидрогелови	контролирано ослободување	задржување на вода и нутриенти	универзална примена

Слика 55. Примена на наноматеријали во земјоделството

11.5. Патишта и фактори на изложеност на наноматеријали од пакувањето на храна

Миграцијата на наноматеријалите во животната средина и последователната изложеност на луѓето може да биде резултат од нивната употреба во прехранбената индустрија, земјоделството, козметиката и системите за лична здравствена заштита.

Можните патишта на изложеност на наноматеријали во животната средина вклучуваат:

- Ингестија, со консумирање храна од пакување со наноматеријали;
- Миграција на наночестички од материјалите за пакување или од наносензори директно во храната; и
- Отстранување на нанопакување, наносензори или наноформулирани производи на депонии, од каде што наночестичките преку почвата, водата или воздухот можат повторно да навлезат во синџирот на исхрана. Луѓето можат да бидат изложени на наноматеријали најчесто преку ингестија (со храна), инхалација (со вдишување) или дермална изложеност (преку кожа).

Наноструктурите присутни во материјалите за пакување можат да мигрираат во храната на различни начини, во зависност од физичко-хемиските својства на материјалите, составот на храната и условите за складирање. Механизмите за миграција вклучуваат:

1. *Дифузија* на наноструктурите до површината што доаѓа во контакт со храната и нивно понатамошно навлегување во храната;
2. *Интеракција* со составните компоненти на храната, на пример, липиди (со што наноструктурите се инкорпорираат во липидните мицели) или протеини (со формирање на протеинско-наноструктурни комплекси кои можат да се апсорбираат во дигестивниот систем);
3. *Пермеација* низ бариерата на материјалот за пакување на храната, при што наноструктурите можат да преминуваат во надворешната средина, или обратно, под влијание на својствата на материјалите за пакување и условите за складирање и транспорт.

Наноматеријалите можат да мигрираат од пакувањето во храната под одредени услови кои го поттикнуваат овој процес, како што се висока температура, зголемена влажност, кисела pH-средина или продолжено време на складирање. Покрај тоа, при обработка и

складирање на храна, може да дојде до случајна контаминација со наночестички како резултат на абразија на машинска опрема (пр. ослободување на метални наночестички од триење). Исто така, корозијата и последователната деградација на материјалите за пакување претставуваат потенцијален механизам за нивно ослободување во прехранбените производи. Ова е особено изразено кај флексибилните нанофилмови и наноструктурирани облоги, кои се подложни на механички напрегања, истегнување, абразија или термички стрес.

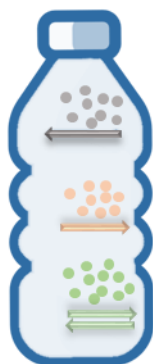
Степенот на миграција зависи од типот на материјалот за пакување, својствата и состојбата на храната, како и надворешните услови на складирање и транспорт. Според Европската агенција за безбедност на храна, потребна е детална проценка на миграцијата, биорасположливоста и потенцијалната токсичност на наноматеријалите кои доаѓаат во контакт со храната.

Исто така, за време на производство, ракување или отстранување на материјалите за пакување, наноматеријалите можат да се трансформираат во воздушни честички во форма на фина прашина или аеросоли. На пример, процеси како што се сечење, кинење или дробење на материјалите за пакување можат да резултираат со ослободување на честички, односно прашина која содржи наночестички. Во такви ситуации, работниците во производствениот сектор, како и потрошувачите, можат да бидат изложени на овие наночестички преку респираторниот систем, од каде што тие можат директно да навлезат во системската циркулација на организмот и да предизвикаат несакани ефекти.

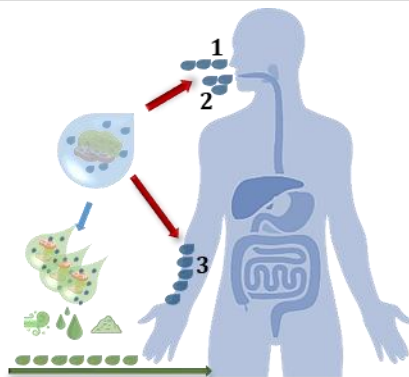
Пакувањата кои содржат наночестички можат да предизвикаат дермална изложеност при директен контакт со кожата. Иако кожата претставува примарна заштитна бариера, одредени околности, како што се микроповреди, оштетувања на епидермисот или продолжена изложеност, овозможуваат пренос на наноматеријалите преку кожата, што може да резултира со локални воспалителни реакции или системска апсорпција во организмот. На пример, наночестички од сребро и титан диоксид покажуваат способност да навлезат во површинските слоеви на кожата со потенцијал да предизвикаат несакани ефекти врз здравјето на луѓето.

На Слика 56 се прикажани примери на наноматеријали во пакувањето на храна, со акцент на нивната функција, патиштата на изложеност и потенцијалните ризици.

Миграција на наноматеријали



Изложеност на наноматеријали



● дифузија ● интеракција ● пермеација		1-инхалација, 2-ингестија, 3-дермална изложеност → изложеност преку храна ← изложеност преку отпад од храна и животна средина во синџирот на исхрана	
Наноматеријал	Функција во пакувањето	Патишта на изложеност	Потенцијални ризици
Сребро (Ag)	антимикробна заштита	ингестија, инхалација, дермална изложеност	потенцијална токсичност, промени во микробиом
Титан диоксид (TiO ₂)	антимикробна заштита	ингестија, дермална изложеност	генотоксичност, оксидативен стрес
Цинк оксид (ZnO)	антимикробна заштита, UV заштита	ингестија, инхалација	клеточна токсичност, нарушување на функција на органи
Наноглина	подоброена механичка цврстина и бариера	ингестија	потенцијално акумулирање, воспалителни реакции
Наноцелулоза	биоразградлив материјал со висока цврстина на пакувањето	ингестија	генерално безбедна; потребни се нови, дополнителни студии
Наночестички од силика	апсорпција на влага/гасови	ингестија, инхалација	надразнување на организмот во зависност од големината и формата на честичките

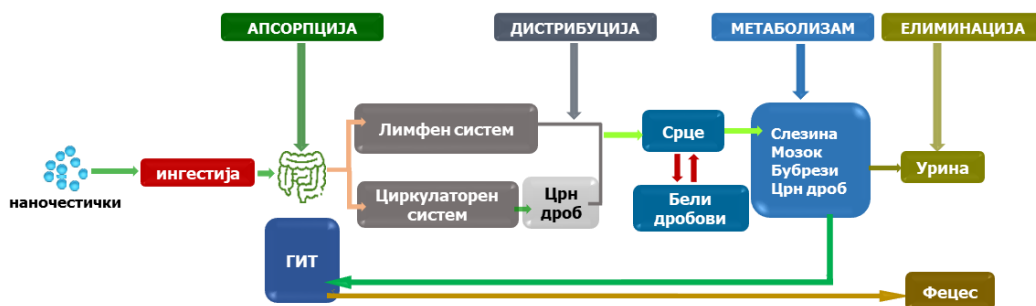
Слика 56. Примери на наноматеријали во пакувањето и потенцијални ризици

Потенцијалните ризици од наноматеријалите зависат од големината на честичките, нивната површинска реактивност и

степенот на изложеност во реални услови. Површинската реактивност има клучна улога во интеракцијата на наночестичките со биолошките молекули, како и во можноста за генерирање на потенцијално токсични ефекти. EFSA препорачува проценка на ризикот врз основа на принципот „случај по случај“, земајќи ги предвид разновидноста на наноматеријалите и нивните специфични физичко-хемиски својства.

11.6. Токсикокинетика на наноматеријали внесени преку храната

Токсикокинетиката на наноматеријалите внесени преку храната ги опфаќа процесите на апсорпција, дистрибуција, метаболизам и елиминација (АДМЕ), и ги анализира патиштата и механизмите преку кои наночестичките се однесуваат во организмот (Слика 57). Овие процеси се суштински за разбирање на биолошките ефекти и потенцијалната токсичност на наночестичките, особено имајќи ја предвид нивната различна природа во споредба со класичните хемиски супстанции.



Слика 57. Патишта на наночестичките во организмот од ингестија до елиминација

Апсорпција. Се однесува на процесот на премин на супстанците од гастроинтестиналниот тракт во системската циркулација. Наночестичките внесени преку храната може да бидат подложени на три можни исходи:

1. **Комплетна дигестија и апсорпција** – наночестичките можат целосно да се разложат до мали молекули и да се апсорбираат како конвенционални нутриенти. Во овој случај токсиколошката и безбедносната проценка треба да се фокусира на сите нивни составни компоненти, како што се обвивките, стабилизаторите, сурфактантите и носачите.

2. **Парцијална деградација и формирање на конјугати** – делумно разложените честички може да формираат нови комплекси (конјугати) со биомолекули, при што се создаваат нови структури со потенцијално изменети физичко-хемиски својства, биолошка активност и биорасположливост.
3. **Отпорност на дигестија и транслокација** – некои наночестички можат да останат неразложени, при што директно се елиминираат преку фецесот или се транслоцираат низ епителната бариера на гастроинтестиналниот тракт и влегуваат во системската циркулација. Оваа можност ја нагласува важноста од детални истражувања на кинетиката, метаболизмот и елиминацијата на наноматеријалите внесени преку храна и развој на соодветни модели за токсикокинетичка проценка.

Апсорпцијата на наночестичките во организмот зависи од нивната големина, облик, површински својства, стабилност, присуство на обвивки или функционални групи и од условите во гастроинтестиналниот тракт, како што се pH и ензимската активност.

Дистрибуција. Откако ќе влезат во системската циркулација, наночестичките се дистрибуираат низ организмот. Биодистрибуцијата зависи од физичко-хемиските својства на наночестичките, начините на внес (пр. орално, инхалациски, дермално) и од нивната интеракција со клеточните структури или биомолекули.

Наночестичките можат да циркулираат во организмот како слободни честички, конјугати со плазма протеини или инкапсулирани во клетки (пр. макрофаги). Органи во кои најчесто се акумулираат наночестичките се: црниот дроб, слезината, бубрезите, мозокот, белите дробови и коскената срцевина. Нивното присуството во овие органи може да предизвика различни потенцијални токсични ефекти, како што се оксидативен стрес, воспалителни процеси, генотоксичност, мутации, клеточна апоптоза и/или некроза, интеракција со клеточни органели (пр. митохондрии и лизозоми), ендокрини и имунолошки нарушувања, како и кумулативни ефекти во организмот (Табела 51).

Проценката на изложеноста кај чувствителни популациски групи (пр. бремени жени, деца, лица со хронични заболувања) е особено значајна. Изложеноста на наноматеријали за време на бременоста може да има несакани здравствени последици врз развојот на фетусот, како што се нарушувања во развојот на органите и имунолошкиот систем. Децата и лицата со хронични заболувања се особено чувствителни на ефектите од наноматеријалите, што ја нагласува потребата од нивна континуирана контрола и

имплементација на безбедносни регулативи при употреба на наноматеријали во прехранбената индустрија.

Табела 51. Токсикокинетички профил на наноматеријали: биодистрибуција и потенцијални токсични ефекти

Орган/Ткиво	Патишта на изложеност	Механизам на акумулација	Потенцијални токсични ефекти
Црн дроб	орално, инхалација	фагоцитоза од Купферови клетки ¹⁸⁵ и ендоцитоза	оксидативен стрес, хепатотоксичност, воспаление
Бубрези	орално, дермално, инхалација	гломеруларна филтрација и тубуларна реапсорпција	оштетување на тубули, нефротоксичност, зголемен креатинин
Мозок	орално, инхалација	преминување на крвно-мозочна бариера	невроинфламација, нарушување на синапси, оксидативен стрес
Слезина	системска циркулација	фагоцитоза од макрофаги	активација на имунолошкиот систем, воспалителни процеси
Бели дробови	инхалација	акумулација во алвеоли	белодробна фиброза, воспаление, оштетување на алвеоларна бариера
Плацента/фетус	орално, системски	транскитоza преку трофобластни клетки ¹⁸⁶	нарушен фетален развој, можни тератогени ефекти
ГИТ	орално	директен контакт со епителни клетки	промени во микробиом, воспаленија, клеточен стрес
Коскена срж	системска циркулација	пенетрација во хематопоетско ткиво ¹⁸⁷	намалена продукција на крвни клетки

¹⁸⁵ Купферовите клетки (Kupffer cells) се специјализирани макрофаги кои се наоѓаат во црниот дроб и претставуваат составен дел од фагоцитниот систем.

¹⁸⁶ Трофобластни клетки се специјализирани клетки на ембрионот кои играат клучна улога во формирањето на плацентата. Овие клетки често се користат во *in vitro* модели за проучување на токсичност на супстанции за време на бременост, пренос преку плацентата, молекуларни механизми на имплантација и васкуларизација.

¹⁸⁷ Ткиво кое произведува крвни клетки, односно учествува во процесот на хематопоеза, создавање на еритроцити (црвени крвни клетки), леукоцити (бели крвни клетки) и тромбоцити (крвни плочки). Главно се наоѓа во коскената срж.

Метаболизам. За разлика од класичните мали молекули¹⁸⁸, метаболизмот на наноматеријалите не следи јасно дефиниран пат. Но тие сепак може да бидат подложни на процеси, како што се оксидација, редукција и хидролиза, да се трансформираат преку интеракции со протеини и липиди, да влијаат врз ензимските системи (пр. CYP450), како и да формираат реактивни метаболити со потенцијална токсичност. На пример, наночестичките од сребро можат да ослободат Ag^+ јони со цитотоксично дејство, а наночестичките од силициум диоксид се разложуваат до растворливи форми кои се елиминираат преку урината.

Метаболичките трансформации можат да ја зголемат или намалат токсичноста на наночестичките, и често се непредвидливи. Поради ова, потребни се соодветни модели и алтернативни методи за тестирање (пр. *in vitro*, *in silico*).

Елиминација. Претставува завршна фаза во токсикокинетиката и се однесува на процесот на отстранување на наночестичките и нивните метаболити од организмот. Најчест пат е фекалната елиминација, особено за честички кои не се апсорбирале во ГИТ. Уринарната елиминација е карактеристична за наночестички со мала големина или за нивните растворливи фрагменти. Покрај тоа, дел од наноматеријалите може да се елиминираат и преку билијарна секреција (преку жолчката), како и ретко преку потта, плунката или лимфната дренажа. Некои наночестички, особено оние кои се бионеразградливи или со инертна природа, може да останат долго време во организмот и да се акумулираат.

Сумираните податоци за апсорпција, дистрибуција, метаболизам и елиминација (ADME) на најчесто употребуваните наноматеријали во храна и материјали за пакување се прикажани во Табела 52.

¹⁸⁸ Молекули од органски или неоргански соединенија со молекулска маса вообичаено под 900 Da, кои лесно можат да поминат низ клеточни мембрани и имаат добро дефинирани патишта на метаболизмот во организмот. Во оваа група се вклучени лекови, нутриенти, токсини (пр. од микроорганизми, инсекти, растенија, животни) и други биолошки активни супстанции.

Табела 52. Токсикокинетички (ADME) параметри на избрани наноматеријали внесени преку храната

Наноматеријал	Апсорпција	Дистрибуција	Метаболизам	Елиминација
TiO₂ (титан диоксид)	слаба апсорпција, повеќе честички остануваат во ГИТ	во црн дроб, слезина, бели дробови; можна е акумулација	многу слаба трансформација, стабилен наноматеријал	главно преку фецес, неразложен
SiO₂ (силициум диоксид)	делумна апсорпција во зависност од обвивката	црн дроб, бубрези, мозок	површинска хидролиза до растворливи форми	преку урина (ако се растворливи) и фецес
Ag (сребро)	ниска до умерена, зависно од форма и стабилност	во бубрези, мозок и крв; можна е акумулација	оксидација до Ag ⁺ и врзување со тиол-групи	преку урина (Ag ⁺), фецес и жолчка
ZnO (цинк оксид)	делумно се раствора и апсорбира како Zn ²⁺	широка распределба (особено во црн дроб)	растворање до Zn ²⁺ , метаболички активен	преку урина и фецес
CuO (бакар оксид)	ограничена, може да се раствора до Cu ²⁺	црн дроб, бубрези	метаболизам сличен на слободен бакар	преку жолчка и урина
Нано-инкапсулирани нутриенти (пр. CoQ ₁₀ , витамини)	висока био-расположивост (поради зголемена апсорпција)	целни ткива зависно од нутриентот	био-трансформација како класични нутриенти	преку метаболитски патишта на нутриентот
Липидни наночестички (пр. липозоми)	висока, особено кај липофилни супстанции	крв, мозок, црн дроб	дигестија преку липази, хидролиза	преку уринарен и билијарен систем

Забелешка:

- ADME-својствата зависат од нивната големина, форма, обвивка, површински полнеж, растворливост и стабилност.
- Бионеразградливите наночестички имаат побрза елиминација.
- Биоразградливите/бионеразградливите материјали се разгледуваат различно од регулаторен аспект.

Разбирањето на токсикокинетиката на наноматеријалите внесени преку храната е од суштинско значење за правилна регулаторна класификација и безбедносна проценка на овие материјали. Поради нивната специфична големина, хемиска структура и интеракција со биолошките системи, тие претставуваат предизвик

за класичната токсиколошка парадигма¹⁸⁹. Актуелните истражувања покажуваат потреба од развој на нови методологии за оценка на нивната биолошка активност и ризик за здравјето на човекот, особено во контекст на долготрајна изложеност.

11.7. Наноматеријали во храна и токсиколошки ризици

Употребата на наноматеријали во функционалната храна и во современите материјали за пакување храна претставува значаен технолошки напредок, но истовремено отвора нови прашања поврзани со нивната безбедност и потенцијалните ризици врз здравјето на луѓето и животната средина. Присуството на наночестички во храната под одредени услови ја наметнува потребата за темелна проценка на нивната биорасположливост, интеракцијата со клеточните структури и биомолекули, како и потенцијалните токсиколошки ефекти.

Иако уникатните физичко-хемиски карактеристики на наноматеријалите носат значителни предности во одредени примени, токму овие својства може да бидат извор на потенцијален ризик. Наночестичките можат да предизвикаат штетни ефекти во организмот преку различни механизми, како што се генерирање на оксидативен стрес (1), поттикнување на воспалителни процеси (2), генотоксичност (3) и нарушување на заштитните функции и интегритетот на клеточните мембрани (4). За утврдување на токсиколошкиот профил на наноматеријалите и идентификација на целните органи, како што се гастроинтестиналниот тракт, црниот дроб, бубрезите и мозокот, се

¹⁸⁹ Класичната токсиколошка парадигма се темели на принципот дека „дозата го прави отровот“ (лат. „*Sola dosis facit venenum*“ – Парацелзиус), односно дека токсичноста е директно зависна од внесеното количество (доза) во организмот и времетраењето на изложеноста. Таа претпоставува линеарна врска меѓу дозата и ефектот, постоење на јасен праг на токсичност и предвидлива токсикокинетика, и главно се однесува на поединечни хемикалии со добро дефинирани својства. Меѓутоа, оваа парадигма е ограничена во проценката на ризикот од наноматеријали, бидејќи тие можат да предизвикаат биолошки ефекти и при многу ниски дози, а нивната токсичност зависи повеќе од физичките карактеристики (пр. големина, облик, површински својства) отколку од вкупната маса. Поради тоа, се предлагаат нови, посовремени пристапи, како што е концептот на безбедност преку дизајн („*Safe-by-Design*“, SbD) и соодветна проценка заснована на специфичните својства на наноматеријалите.

Концептот SbD подразбира интегрирање на безбедносни аспекти уште во раните фази на дизајнирање и развој на нови супстанции, материјали или технологии. Наместо ризиците да се проценуваат по нивното појавување, SbD промовира проактивен пристап чијашто цел е да ги предвиди, намали или елиминира потенцијалните штетности преку соодветен избор на структури, својства и начини на примена. Овој пристап е особено важен во нанотехнологијата, фармацијата, прехранбената и хемиската индустрија, каде што безбедноста на здравјето на човекот и заштитата на животната средина се од суштинско значење.

применуваат *in vitro* и *in vivo* модели. Овие пристапи овозможуваат детекција на дозно-зависни ефекти, биодистрибуција и потенцијал за акумулација во ткивата. Во Табела 53 се прикажани клучните фактори кои влијаат врз миграцијата на наночестичките од амбалажата кон храната, условите кои ја поттикнуваат миграцијата (пр. температура, рН, липофилност и време на контакт), како и потенцијалните токсични ефекти кои може да произлезат од изложеност на наночестички.

Табела 53. Клучни фактори кои влијаат врз миграцијата и токсичноста на наночестички од материјали за пакување храна

Клучни фактори	Појаснување
Извор на наночестички	наноматеријали во пакувањето (пр. наночестички од Ag, TiO ₂ или SiO ₂)
Механизам на миграција	дифузија и ослободување на наночестички од материјалот за пакување во храната
Услови кои ја поттикнуваат миграцијата	висока температура, кисела/алкална средина, долготрајно складирање, механички оштетувања на пакувањето
Потенцијална биорасположивост	зависи од големина, форма, растворливост и хемиски својства на површината на наночестичките ¹⁹⁰
Целни органи	црн дроб, бубрези, ГИТ и мозок
<i>In vitro</i> токсиколошки ефекти	оксидативен стрес, оштетување на DNA, воспалителни процеси, нарушена клеточна сигнализација
<i>In vivo</i> токсиколошки ефекти	системска дистрибуција, клеточно преземање, акумулација во органи, промени во ткива и воспалителни процеси (во животински модели)
Главни механизми на токсичност	формирање на реактивни кислородни видови, генотоксичност, нарушување на природните заштитни бариери ¹⁹¹ на организмот

¹⁹⁰ Хемиските својства на површината на наночестичките зависат од присуството на функционални групи или молекули, нивната поларност, електричен полнеж и хидрофилност/хидрофобност. Овие својства директно влијаат врз однесувањето на наночестичките во биолошка средина, нивната интеракција со клеточни мембрани и протеини, како и врз нивната стабилност, склоност кон агрегација и потенцијална токсичност.

¹⁹¹ Се однесува на оштетување или нарушување на природните заштитни бариери во организмот, како што се гастроинтестиналната бариера, алвеоларната бариера во белите дробови, крвно-мозочната бариера и кожата како примарна заштитна бариера.

Токсичниот потенцијал на наноматеријалите зависи од повеќе меѓусебно поврзани фактори, како што се: големината, обликот и морфологијата на честичките, хемискиот состав, површинскиот полнеж, стабилноста и степенот на агрегација или агломерација на честичките во одредена матрица. Исто така, растворливоста, површинската реактивност, присуството на функционални групи, како и начинот на внес во организмот имаат клучна улога во биолошка активност на овие материјали. Овие фактори влијаат врз судбината и однесувањето на наноматеријалите во организмот, нивната способност да навлезат во клетките, да се акумулираат и/или да предизвикаат оштетувања на клеточните структури, ткивата и органите (Табела 54).

Табела 54. Фактори кои влијаат врз токсичноста на одредени наноматеријали

Фактори	Влијание врз токсичноста	Наноматеријали
Големина на честички	мали честички полесно навлегуваат во клетки, ткива и органи	аморфен SiO_2 (<50 nm) покажува поголема токсичност во однос на поголеми честички
Облик и морфологија	одредени форми можат механички да ги оштетат клеточните мембрани	графен – наноливчиња или плочки со остри рабови
Специфична површина	поголема површина овозможува поголем број биолошки интеракции	мезопорозен SiO_2 – поголема површина, повисока апсорпција и токсичност
Хемиски состав	одредени елементи или соединенија ослободуваат токсични јони	ZnO – ослободување на Zn^{2+} јони со цитотоксичен ефект
Површинска реактивност	висока реактивност доведува до формирање на ROS и оштетување на DNA	TiO_2 – при изложеност на UV-светлина генерира ROS
Површински полнеж	позитивен полнеж овозможува полесна интеракција со клеточни мембрани	поликатјонски функционализиран SiO_2 – повисока цитотоксичност
Функционализација на наночестички	може да ја зголеми или намали токсичноста	PEG*-функционализираните наночестички од злато (Au) имаат подобрена биокompatibilност
Растворливост	растворливи наночестички полесно се апсорбираат, но можат да ослободат токсични јони	растворливоста на наночестички од сребро (Ag) води до ослободување на Ag^+ јони
Начин на изложеност	различни начини доведуваат до различна биораспределба и токсичност	инхалација на TiO_2 – акумулација во бели дробови и воспалителен процес

* PEG – полиетилен гликол

Примери за токсичност на наноматеријалите:

1. *Наночестички од графен и графен оксид.* Се поврзуваат со пулмонарна токсичност поради нивната голема специфична површина и висока површинска реактивност, кои овозможуваат полесна интеракција со клеточните структури. Големата површина на наночестичките може да предизвика пропорционално зголемување на оксидативниот стрес и оштетување на DNA. Од токсиколошки аспект, графенските наноливчиња со остри рабови се особено значајни поради нивната способност да навлезат во клетките и да предизвикаат механички или биохемиски нарушувања.
2. *Наночестички од цинк оксид.* Покажуваат изразена цитотоксичност и интеракции со биомолекули, особено со протеини, како што е албуминот. Таквите интеракции ја потенцираат можната биореактивност и го зголемуваат токсиколошкиот ризик поврзан со нивната употреба.
3. *Мезопорозни¹⁹² наночестички од силициум диоксид.* Се карактеризираат со повисока реактивност која произлегува од нивната голема површина и порозност, клучни карактеристики кои директно влијаат врз нивната токсичност. Кај *аморфните наночестички* од силициум диоксид, помалите честички имаат поголема специфична површина и површинска активност, која претставува индикатор за повисока биолошка активност и потенцијална токсичност.
4. *Наночестички од сребро.* Растворливоста на Ag-наночестичките во водена средина резултира со ослободување на Ag⁺ јони, кои значително ја зголемуваат нивната токсичност и биолошка активност. Ag⁺ јоните го инхибираат растот на микроорганизмите преку врзување за сулфхидрилни (–SH) групи во клеточните протеини, што доведува до инактивирање на ензимите и нарушување на клеточниот метаболизам. Во организмот, Ag⁺ јоните можат да предизвикаат оксидативен стрес преку зголемена продукција на реактивни кислородни видови, што се манифестира со липидна пероксидација¹⁹³, оштетување на DNA и апоптоза. Преку нарушување на електронскиот транспортен

¹⁹² Мезопорозни наноматеријали претставуваат наноструктурирани супстанции со пори со дијаметар од 2 до 50 nm, кои поседуваат специфични својства, како што се голема специфична површина, биокompatibilност, стабилност и висок капацитет за апсорпција или инкапсулација на различни супстанции. Нивната големина и површинската структура лесно можат да се контролираат и модифицираат, што овозможува нивна приспособлива примена во различни области, особено во биомедицината и безбедноста на храната.

¹⁹³ Процес на оксидативно разградување на полинезаситените масни киселини во липидите на клеточните мембрани под дејство на ROS. Липидната пероксидација е важен биомаркер за оксидативен стрес и оштетување на клетките, особено при изложеност на тешки метали, наночестички, зрачење или други оксидативни стресори.

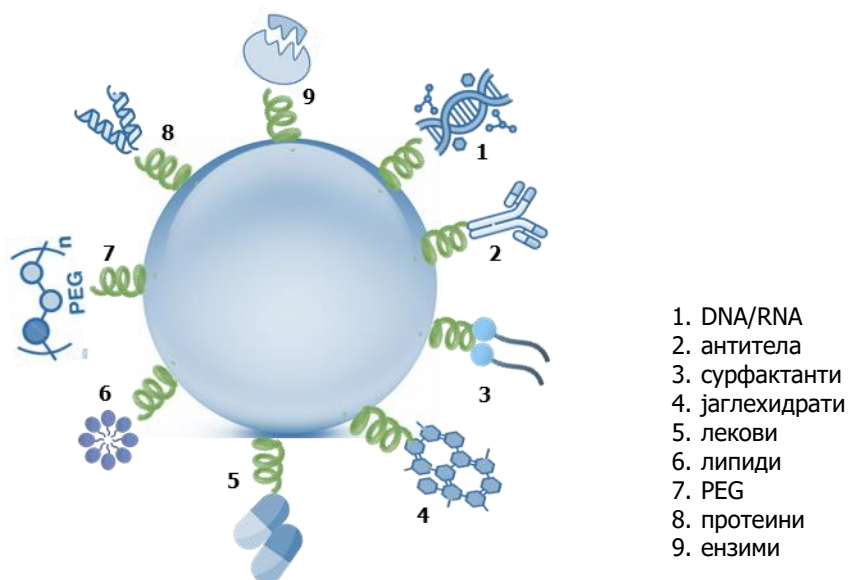
синцир во митохондриите, Ag^+ јоните ја намалуваат продукцијата на аденозин трифосфат (АТФ), што доведува до клеточна дисфункција. При долготрајна изложеност, Ag^+ јоните можат да се акумулираат во ткивата и органите (пр. кожа, црн дроб, бубрези), што води кон хронична токсичност, аргирија¹⁹⁴ и потенцијално оштетување на бубрезите и/или црниот дроб.

Функционализација на наночестички. Претставува клучен процес на хемиска, физичка или биолошка модификација на површината на наночестичките со кој се подобруваат нивните својства, се овозможува селективна интеракција со биолошки цели или се креираат нови функции. Со функционализација може да се постигне зголемена стабилност, подобра растворливост, поголема селективност или подобра биокompatibilност, зависно од применетиот метод и крајната намена на наночестичките. Овој процес значително ги унапредува физичко-хемиските својства, биолошката активност и безбедносниот профил на наночестичките, што е од особено значење за нивната примена во храна, фармација и биомедицина (Слика 58).

Функционализацијата на наночестички овозможува насочено доставување на лекови, зголемена стабилност во биолошки средини и спречување на несакани меѓусебни интеракции со клеточни компоненти, како што се мембрански рецептори, ензими или нуклеински киселини. Со функционализацијата се намалува имуниот одговор, се продолжува времето на циркулација во организмот и се подобрува способноста за премин преку биолошки бариери (пр. крвно-мозочна бариера). Исто така, може да се постигне и стимулирана активација, при што наночестичките се активираат само под специфични услови, како што се рН, температура или присуство на одредени ензими. Комбинираната (мултимодална) функционализација овозможува истовремено интегрирање на дијагностички, терапевтски и следливи функции во една наноструктура, што ја отвора вратата кон напредни апликации во персонализирана медицина и интелигентни („*smart*“) системи за насочена испорака на активни и/или нутритивни

¹⁹⁴ Аргирија (лат. *argyria*) е медицинска состојба која настанува со наталожување на прекумерни количества сребро или негови соединенија во организмот, внесени со ингестија, инхалација или преку кожата. Среброт се врзува за протеини, формирајќи нерастворливи соединенија кои се депонираат во кожата и другите ткива. Под влијание на сончева светлина (UV-зрачење), овие депозити се редуцираат до елементарно метално сребро или сребрени сулфиди, кои имаат сиво-црна боја. Поради тоа, кожата добива сино-сива нијанса, особено на изложените делови, како што се лицето и рацете. Оваа промена е трајна и најчесто претставува козметички проблем, но во потешки случаи може да бидат зафатени и внатрешните органи.

супстанции, како што се функционални производи, додатоци во исхраната и медицинска храна.



Хемиска функционализација

Вклучува додавање на функционални групи (пр. $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OH}$) на површината на наночестичките со цел модификација или подобрување на нивните физичко-хемиски својства, како што се растворливоста, реактивноста и стабилноста. Овој процес овозможува понатамошна ковалентна или нековалентна конјугација со други молекули, што е особено значајно за апликации во храна, како што се подобрување на биорасположливоста на нутриенти, контрола на ослободувањето на активни супстанции и зголемување на стабилноста на адитиви или антиоксиданси.

Физичка функционализација

Се заснова на адсорпција на молекули (пр. полимери, сурфактанти и лекови) на површината на наночестичките преку нековалентни интеракции, како што се водородни врски, Вандервалсови сили и електростатски интеракции. На пример, PEG-функционализираните наночестички од злато (Au) покажуваат зголемена биокompatibilност, како резултат на намалена агрегација и намален имунолошки одговор.

Биофункционализација

Вклучува врзување на биомолекули (пр. антитела, пептиди, ензими, DNA/RNA, јаглехидрати, липиди и рецептори) на површината на наночестичките со цел да се обезбеди специфично препознавање, подобра биокompatibilност или насочена биолошка активност. На пример, наночестички функционализирани со антитела можат селективно да дејствуваат врз туморски клетки, овозможувајќи прецизна дијагностика или терапија.

Слика 58. Видови функционализација на наночестички

11.8. Регулаторни аспекти и проценка на безбедноста на наноматеријалите во храна и пакување

Сè поголемата употреба на наноматеријалите како материјали кои доаѓаат во контакт со храна, ја наметнува потребата од воспоставување на координиран и ефективен регулаторен систем, со цел обезбедување на безбедноста на храната и заштита на здравјето на потрошувачите. Различни меѓународни и национални агенции имаат воспоставено насоки и регулативи за справување со потенцијалните ризици поврзани со присуството и примена на наноматеријали во храна.

Во Европската Унија, употребата на наноматеријали во додатоци во храна и во материјали кои доаѓаат во контакт со храна е дозволена само под строго контролирани услови и со претходно одобрение од Европската комисија, со цел да се гарантира безбедноста на потрошувачите. EFSA има клучна улога во проценката на безбедноста на наноматеријалите. Од 2006 година, EFSA активно ги следи развојните текови во областа на нанотехнологијата во рамките на својата надлежност, обезбедувајќи независни научни совети и техничка поддршка за креаторите на политики и менаџерите на ризик. Ова вклучува и континуиран преглед на моменталната состојба на научното знаење и најновите случувања поврзани со примена на нанотехнологијата во храна. Научниот комитет на EFSA дава стручни насоки за проценка на наноматеријали кои се користат во адитиви во храна, ензими, ароми, материјали кои доаѓаат во контакт со храна, нови прехранбени производи, додатоци во исхраната и пестициди. Научните панели на EFSA, врз основа на овие насоки, спроведуваат специфични проценки на безбедноста за дадени наноматеријали, особено во области како што се адитиви, нови прехранбени производи и контактни материјали. Овие активности се реализираат преку примена на постојни упатства, како и нови анекси и дополнувања насочени кон справување со технички предизвици кои произлегуваат од континуираниот развој на нанотехнологијата.

Во Табела 55 е прикажан систематски преглед на релевантните европски прописи и документи на EFSA кои се однесуваат на употребата и безбедносната проценка на наноматеријалите во храна и материјали кои доаѓаат во контакт со храна. Прегледот е приспособен според постојната регулатива на Европската комисија и водичите на EFSA објавени во периодот од 2002 до 2024 година.

Табела 55. Клучни европски прописи и EFSA-документи за наноматеријали во храна и материјали во контакт со храна (2002–2024)

Категорија	Ознака / Наслов	Краток опис	Институција и година
Основна регулатива за храна	Regulation (EC) No 178/2002	Општа регулатива за безбедност на храната. Улога на EFSA и принципите на проценка на ризик.	Европска комисија, 2002
Материјали во контакт со храна	Regulation (EC) No 1935/2004	Регулатива за материјали и предмети во контакт со храна, вклучително и наноматеријали.	Европска комисија, 2004
Адитиви во храна	Regulation (EC) No 1333/2008	Регулатива за адитиви во храна со проценка и одобрување на наноформулации.	Европска комисија, 2008
Пестициди	Regulation (EC) No 1107/2009	Уредува употреба и одобрување на пестициди, вклучително и наноформи.	Европска комисија, 2009
Нова храна	Regulation (EU) 2015/2283	Регулатива за нови прехранбени производи. Обврзувачка нотификација и проценка за наноматеријали.	Европска комисија, 2015
Проценка на ризик од EFSA	EFSA Guidance on risk assessment of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain	Водич за проценка на ризик од наноматеријали во храна и добиточна храна.	EFSA, 2018
Ажуриран водич	EFSA Guidance on risk assessment of nanomaterials to be applied in the food and feed chain	Ажурирани насоки за физичко-хемиска карактеризација, токсиколошки студии и проценка на изложеност.	EFSA, 2021
Технички барања за апликации	EFSA Guidance on technical requirements for regulated food and feed product applications	Насоки за утврдување присуство на мали честички, вклучително и наночестички во храна и храна за животни.	EFSA, 2021
Научно мислење за TiO ₂	Scientific Opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E171) as a food additive	Заклучок дека TiO ₂ не може повеќе да се смета за безбеден како адитив во храна поради генотоксичност.	EFSA, 2021
Нови методологии за проценка	Nanotechnology – promoting uses of new assessment methods (NAMs)	Предлог за промовирање нови, етички и ефикасни методологии за проценка на ризик од наноматеријали во храна.	EFSA, 2024

Забелешка:

- EFSA водичите не се регулативи, но се клучни научни и технички документи кои се користат како основа за проценка на апликации.
- Наноматеријали во нова храна, адитиви и материјали за пакување мора да се проценуваат индивидуално, според утврдени стандарди за идентификација, карактеризација и токсиколошки профил.
- Од 2021 година, EFSA применува построги критериуми за оценка на генотоксичност и биоаккумуляција на наноматеријали.

Прикажаните документи ја одразуваат стратешката определба на Европската Унија за строго регулирање на наноматеријалите во прехранбената индустрија, преку воспоставување транспарентна и претпазлива правна рамка заснована на научни докази, која континуирано се ажурира во согласност со најновите научни сознанија.

Во согласност со насоките на EFSA, неопходни се сеопфатни безбедносни проценки кои вклучуваат карактеризација на наноматеријалите (пр. големина, облик, стабилност), студии за миграција и токсиколошки евалуации. Регулативата на ЕУ бр. 10/2011 за пластични материјали и предмети наменети за контакт со храна содржи одредби за наноматеријали, при што секој наноматеријал кој ќе се користи во вакви апликации мора да биде подложен на соодветна проценка на ризик пред неговото одобрување. Покрај тоа, Регулативата на ЕУ бр. 2283/2015 за нова храна нагласува дека безбедноста на наноматеријалите мора да биде докажана преку специфични токсиколошки студии, земајќи ги предвид нивните уникатни физичко-хемиски својства. Исто така, етикетирањето на производите кои содржат наноматеријали е задолжително во земјите членки на Европската Унија.

Во изминатиот период, EFSA воспостави построги критериуми за употреба на наноматеријали во храна преку дополнителни безбедносни проценки за „нано“ форми на адитиви и нови материјали за пакувања, поради можни нови токсиколошки својства. Како резултат на тоа, од 2022 година, ЕУ ја забрани употребата на титан диоксид (E171), адитив кој обезбедува интензивна бела боја во храната, поради неговата потенцијална генотоксичност, првенствено поврзана со присуството на наночестички. За наноформата на E171, која се користела поради нејзината голема специфична површина и подобра дисперзија во прехранбените производи, постојат различни регулаторни барања и безбедносни профили.

Употребата на наноматеријали во пакувањата за храна во САД ја регулира FDA, во согласност со Законот за храна, лекови и козметика. Слично на Европската Унија, наноматеријалите се проценуваат во рамките на постојните процедури за одобрување на адитиви за храна или материјали кои доаѓаат во контакт со храна. Производителите се обврзани да ги обезбедат сите релевантни податоци кои вклучуваат детална евалуација на составот на наноматеријалите, нивниот потенцијал за миграција во храната и можните токсиколошки ефекти, со цел да се овозможи темелна и сеопфатна проценка на нивната безбедност пред одобрување за употреба во прехранбената индустрија.

Меѓународните организации, како што се Codex Alimentarius и ISO, работат на хармонизација на безбедносните проценки и

регулаторните пристапи меѓу различни земји, со цел олеснување на меѓународната трговија и истовремено обезбедување заштита на потрошувачите. Безбедносните насоки ја нагласуваат потребата од темелна физичко-хемиска карактеризација, испитување на потенцијалната миграција и спроведување на токсиколошки студии со цел соодветна проценка на потенцијалните ефекти на наноматеријалите врз здравјето на луѓето и животната средина. Податоците за карактеризација вклучуваат информации за различни фактори, како што се големина на честичките, форма, специфична површина и хемиски состав, кои имаат значително влијание врз различното однесување и токсичноста на наноматеријалите во споредба со микроматеријалите.

Испитувањата на миграцијата на наноматеријалите се неопходни за проценка на нивниот потенцијал за пренос од амбалажните материјали во храната под различни услови. Токсиколошките студии, спроведени со примена на *in vitro* и *in vivo* методи, овозможуваат проценка на потенцијалните штетни ефекти со посебен акцент на цитотоксичноста, генотоксичноста и системската токсичност на наноматеријалите во организмот на луѓето.

11.9. Идни перспективи, предизвици и насоки за развој на нанотехнологијата во прехранбената индустрија

Нанотехнологијата претставува една од најперспективните и најиновативни технологии во прехранбената индустрија со потенцијал да ги трансформира производните процеси, да ги подобри безбедноста, функционалноста и квалитетот на храната. Со својот капацитет за манипулација на материјали на наноскала, нанотехнологијата овозможува развој на нови наноматеријали и наносистеми кои може да го оптимизираат секој сегмент од синџирот на исхрана од производство и преработка, преку пакување, сè до крајниот потрошувач. Сепак, за успешно и одржливо вградување на нанотехнологијата во прехранбениот сектор, потребно е да се надминат значителни научни, технички, регулаторни и етички предизвици.

I. Идни перспективи во прехранбената индустрија

Нанотехнологијата веќе овозможи значителен напредок во различни аспекти од прехранбената индустрија, вклучувајќи го развојот на напредни материјали за пакување, персонализирана исхрана и подобрување на безбедноста на храната преку

интелигентни системи за следење и детекција. Главните области со најголем потенцијал се:

- **Напредни материјали за пакување.** Наноматеријали кои содржат наночестички од метални оксиди, сребро, графенски наноплочи и јаглородни наноцевки овозможуваат подобрување на механичките и бариерните својства на амбалажата. Овие материјали ја намалуваат пропустливоста на кислород и водна пара, со што значително се продолжува рокот на траење на прехранбените производи.
- **Активно и интелигентно пакување.** Активното пакување со антимикробни наночестички помага во контрола на микробиолошкиот раст, додека интелигентните сензори и RFID-технологии овозможуваат следење на свежината, температурата и безбедноста на храната во реално време.
- **Наноинкапсулација и персонализирана исхрана.** Со наноинкапсулација се подобрува стабилноста и биорасположливоста на биоактивните соединенија, како што се витамини и антиоксиданси, овозможувајќи контролирано ослободување и адаптација на функционалните својства на храната според индивидуалните потреби.
- **Интеграција на вештачка интелигенција.** AI-базираните биосензори и аналитичките системи овозможуваат брза, точна и ефективна детекција на патогени микроорганизми, контаминенти и микотоксини, како и анализа на квалитетот и безбедноста на храната. Овие технологии придонесуваат за подобро управување со синџирот на исхрана и намалување на отпадот од храна.
- **Еколошки одржливи наноматеријали.** Претставуваат иновативна алтернатива на традиционалните материјали за пакување, со потенцијал значително да го намалат еколошкиот отпечаток од прехранбената индустрија (пр. јаглородно-неутрални наноматеријали и биоразградливи нанокомполити).

II. Главни предизвици и ограничувања

И покрај нејзиниот потенцијал, нанотехнологијата во прехранбената индустрија се соочува со сериозни предизвици кои мора да бидат надминати за да се обезбедат безбедни и ефективни примени, како што се:

- **Безбедносни ризици поврзани со наноматеријали.** Миграцијата и истекувањето на наночестички од амбалажата во храната претставува сериозна грижа за здравјето на потрошувачите. Поради нивните уникатни физичко-хемиски својства, наночестичките можат да ја преминат биолошката

бариера и да акумулираат во ткива и органи, што ги зголемува потенцијалните токсиколошки ризици.

- **Недостаток на стандардизирани методологии и регулативи.** Сегашниот недостаток на унифицирани критериуми и протоколи за проценка на ризик и безбедност на наноматеријалите ја отежнува нивната широка примена и комерцијализација.
- **Токсичност и екотоксичност.** Хемиските методи за синтеза на наночестички можат да генерираат штетни и нееколошки нуспроизводи. Потребна е интеграција на зелена хемија и одржливи практики во развојот на наноматеријали.
- **Јавна перцепција и етички прашања.** Непознавањето и стравовите поврзани со нанотехнологијата кај одредена група потрошувачи, заедно со етичките дилеми, може да влијаат на прифаќањето и пазарната реализација на нанопрехранбените производи.
- **Технолошки и финансиски бариери.** Развојот и комерцијализацијата на напредни наноматеријали бара значителни инвестиции и технички капацитети кои не се достапни за сите компании, особено за помалите производители.

III. Насоки и препораки за развој

За да се осигури безбедна и одржлива примена на нанотехнологијата во прехранбената индустрија, идните истражувања и политики треба да бидат насочени кон:

- **Развој на нови, етички и интегрирани методологии за проценка на ризик.** Комбинирање на нанотоксиколошки испитувања со напредни аналитички техники за точна и репродукцибилна евалуација на безбедноста.
- **Усогласување на законодавствата и регулаторните рамки на национално и глобално ниво,** со цел да се создадат јасни, научно-базирани упатства и стандарди за безбедноста на наноматеријалите во храна.
- **Вклучување на јавноста и потрошувачите во процесите на донесување одлуки.** Може да се постигне со транспарентна и едукативна комуникација за придобивките и потенцијалните ризици од нанотехнологијата.
- **Интеграција на принципите на одржливост и зелена хемија во развојот на наноматеријали,** со цел намалување на негативното влијание врз животната средина.
- **Поттикнување на интердисциплинарна соработка помеѓу научната заедница, индустријата и**

регулаторните тела, за брзо пренесување на новите знаења во практични, безбедни и комерцијални решенија.

- **Развој и примена на интелигентни системи за следење и детекција**, со користење на AI и напредни биосензори за осигурување на безбедност на храната и намалување на отпадот.

Иднината на нанотехнологијата во прехранбената индустрија е исполнета со големи можности за иновации и унапредување на целокупниот систем на производство, пакување и консумирање на храна. Сепак, за да се искористи нејзиниот целосен потенцијал, неопходно е да се решат предизвиците поврзани со безбедноста, регулативата, етиката и јавната перцепција. Само преку сеопфатен и координиран пристап, вклучувајќи научна анализа, регулаторен развој и ефективна комуникација, нанотехнологијата може да донесе одржлив и безбеден развој во прехранбениот сектор, со придобивки за индустријата, потрошувачите и животната средина.

12. Литература

- Abdi, R., Joye, I. J. (2021). Prebiotic potential of cereal components. *Foods*, 10(10), 2338. <https://doi.org/10.3390/foods10102338>
- Abdollahdokht, D., Gao, Y., Faramarz, S., Poustforoosh, A., Abbasi, M., Asadikaram, G., Nematollahi, M. H. (2022). Conventional agrochemicals towards nano-biopesticides: An overview on recent advances. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 9(13). <https://doi.org/10.1186/s40538-021-00281-0>
- Abou-Donia, M. B. (2015). Toxicology in the 21st century. In M. B. Abou-Donia (Ed.), *Mammalian toxicology* (1st ed., Chapter 28). John Wiley & Sons.
- Abrehame, S., Manoj, V. R., Hailu, M., Chen, Y.-Y., Lin, Y.-C., Chen, Y.-P. (2023). Aflatoxins: Source, detection, clinical features and prevention. *Processes*, 11(1), 204. <https://doi.org/10.3390/pr11010204>
- Abrieux, A., Barboza, M., Hirahatake, K., Jacobs, H., Schmitz, H. H., Adams, S. H., Siegel, J. B. (2025). A multiomics framework to unlock the relationships between wine, food, and gut health. *Advances in Nutrition*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2025.100468>
- Adegoke, E. O., Rahman, M. S., Park, Y.-J., Kim, Y. J., Pang, M.-G. (2021). Endocrine-disrupting chemicals and infectious diseases: From endocrine disruption to immunosuppression. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 3939. <https://doi.org/10.3390/ijms22083939>
- Adibah, K. Z. M., Azzreena, M. A. (2019). Plant toxins: Alkaloids and their toxicities. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 21–29. https://gsconlinepress.com/journals/gscbps/sites/default/files/GSCBP_S-2019-0003.pdf
- Adimas, M. A., Abera, B. D., Adimas, Z. T., Woldemariam, H. W. W., Delele, M. A. (2024). Traditional food processing and acrylamide formation: A review. *Heliyon*, 10(9), e30258. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30258>
- Afzaal, M., Saeed, F., Shah, Y. A., Hussain, M., Rabail, R., Socol, C. T., Hassoun, A., Pateiro, M., Lorenzo, J. M., Rusu, A. V., Aadil, R. M. (2022). Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Frontiers in Microbiology*, 13, 999001. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.999001>
- Agbai, C.-M. (2020). Application of artificial intelligence (AI) in food industry. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 13(1), 171–178. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2020.13.1.0320>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (1995). *Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons*. U.S. Department of Health

- and Human Services, Public Health Service.
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp69.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (1999). *Toxicological profile for ionizing radiation*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp149.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2007). *Toxicological profile for arsenic* (TP-2). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2012). *Toxicological profile for cadmium*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2013). *Toxicological profile for methyl parathion*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp48.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2017). *Toxicological profile for nitrate and nitrite*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp204.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2020). *Toxicological profile for lead* (TP-13). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2024). *Toxicological profile for mercury*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>
- Agriopoulou, S. (2021). Ergot alkaloids mycotoxins in cereals and cereal-derived food products: Characteristics, toxicity, prevalence, and control strategies. *Agronomy*, 11(5), 931.
<https://doi.org/10.3390/agronomy11050931>
- Ahamed, M., Karns, M., Goodson, M., Rowe, J., Hussain, S. M., Schlager, J. J., Hong, Y. (2008). DNA damage response to different surface chemistry of silver nanoparticles in mammalian cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 233(3), 404–410.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.09.015>
- Ahari, H., Lahijani, L. K. (2021). Migration of silver and copper nanoparticles from food coating. *Coatings*, 11(4), 380.
<https://doi.org/10.3390/coatings11040380>
- Ahn, C., Jeung, E.-B. (2023). Endocrine-disrupting chemicals and disease endpoints. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5342.
<https://doi.org/10.3390/ijms24065342>

- Airaodion, A. I., Ogbuagu, E. O., Osemwowa, E. U., Ogbuagu, U., Esonu, C. E., Agunbiade, A. P., Okereke, D., & Oloruntoba, A. P. (2019). Toxicological effect of monosodium glutamate in seasonings on human health. *Global Journal of Nutrition & Food Science*, 1(5). <https://doi.org/10.33552/GJNFS.2019.01.000522>
- Ajiboye, T. O., Kuvarega, A. T., Onwudiwe, D. C. (2020). Recent strategies for environmental remediation of organochlorine pesticides. *Applied Sciences*, 10(18), 6286. <https://doi.org/10.3390/app10186286>
- Alengebawy, A., Abdelkhalek, S. T., Qureshi, S. R., Wang, M.-Q. (2021). Heavy metals and pesticides toxicity in agricultural soil and plants: Ecological risks and human health implications. *Toxics*, 9(3), 42. <https://doi.org/10.3390/toxics9030042>
- Ali, A., Hussain, T., Tantashutikun, N., Hussain, N., Cocetta, G. (2023). Application of smart techniques, internet of things and data mining for resource use efficient and sustainable crop production. *Agriculture*, 13(2), 397. <https://doi.org/10.3390/agriculture13020397>
- Ali, S., Hamayun, M., Siraj, M., Khan, S. A., Kim, H.-Y., Lee, B. (2025). Recent advances in prebiotics: Classification, mechanisms, and health applications. *Future Foods*, 12, 100680. <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2025.100680>
- Alizadeh, A. M., Mohammadi, M., Hashempour-Baltork, F., Hosseini, H., Shahidi, F. (2025). Process-induced toxicants in food: An overview on structures, formation pathways, sensory properties, safety and health implications. *Food Production, Processing and Nutrition*, 7, 7. <https://doi.org/10.1186/s43014-024-00295-9>
- Almoselhy, R. I. M., Usmani, A. (n.d.). AI in food science: Exploring core elements, challenges, and future directions. *Open Access Journal of Microbiology & Biotechnology*. <https://doi.org/10.23880/oajmb-16000313>
- Altawari, H. (2024). Effect of Prebiotic, Probiotic Bacteria and Symbiotic Diets Containing Bacillus Coagulans and Gum Arabic on Lipid Profile in Hypercholesterolemic Rats. *International Journal of Food Sciences*, 7(1), 1–18. <https://doi.org/10.47604/ijf.2395>
- Alvarez, M. A., Moreno-Arribas, M. V. (2014). The problem of biogenic amines in fermented foods and the use of potential biogenic amine-degrading microorganisms as a solution. *Trends in Food Science & Technology*, 39(2), 146–155. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.07.007>
- Amchova, P., Kotolova, H., Ruda-Kucerova, J. (2015). Health safety issues of synthetic food colorants. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 73(1), 914–922. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.09.026>
- Amchova, P., Siska, F., Ruda-Kucerova, J. (2024). Food safety and health concerns of synthetic food colors: An update. *Toxics*, 12(7), 466. <https://doi.org/10.3390/toxics12070466>

- Andersen, M. E., McMullen, P. D., Phillips, M. B., Yoon, M., Pendse, S. N., Clewell, H. J., Hartman, J. K., Moreau, M., Becker, R. A., Clewell, R. A. (2019). Developing context appropriate toxicity testing approaches using new alternative methods (NAMs). *ALTEX - Alternatives to Animal Experimentation*, 36(4), 523–534. <https://doi.org/10.14573/altex.1906261>
- Ansari, I., El-Kady, M. M., Arora, C., Sundararajan, M., Maiti, D., Khan, A. (2021). A review on the fatal impact of pesticide toxicity on environment and human health. In *Global Climate Change*. Elsevier. Elsevier, 2021, pp. 361–391, ISBN 9780128229286. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822928-6.00017-4>
- AshaRani, P. V., Low, G. K. M., Hande, M. P., Valiyaveetil, S. (2009). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*, 3(2), 279–290. <https://doi.org/10.1021/nn800596w>
- Åslund, A.K.O., Vandebriel, R.J., Caputo, F., de Jong, W. H., Delmaar, C., Hyldbakk, A., Rustique, E., Schmid, R., Snipstad, S., Texier, I., Vernstad, K., Borgos, S. E. F. (2022). A comparative biodistribution study of polymeric and lipid-based nanoparticles. *Drug Delivery and Translational Research*, 12, 2114–2131. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01157-y>
- Atta, E. M., Mohamed, N. H., Abdelgawad, A. A. M. (2017). Antioxidants: An overview on the natural and synthetic types. *European Chemical Bulletin*, 6(8), 365–375. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:55471385>
- Ayilara, M. S., Adeleke, B. S., Akinola, S. A., Fayose, C. A., Adeyemi, U. T., Gbadegesin, L. A., Omole, R. K., Johnson, R. M., Uthman, Q. O., & Babalola, O. O. (2023). Biopesticides as a promising alternative to synthetic pesticides: A case for microbial pesticides, phytopesticides, and nanobiopesticides. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1040901. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1040901>
- Aziz, S., Tahirov, A., Akkemik, Y., Mobashar, M., Ullah, M. A. (2025). Food-borne illness: Listeriosis and its zoonotic significance. In R. Z. Abbas, T. Akhtar, & M. Jamil (Eds.), *Pathways of infection: Zoonoses and environmental disease transmission* (pp. 131–137). Unique Scientific Publishers. <https://uniquescientificpublishers.com/pathways-of-infection/>
- Bai, C., Wu, L., Li, R., Cao, Y., He, S., Bo, X. (2025). Machine learning-enabled drug-induced toxicity prediction. *Advanced Science*, 12, 2413405. <https://doi.org/10.1002/advs.202413405>
- Baker, B. P., Green, T. A., & Loker, A. J. (2019). Biological control and integrated pest management in organic and conventional systems. *Biological Control*, 137, 104095. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2019.104095>

- Balali-Mood, M., Balali-Mood, K., Moodi, M., Balali-Mood, B. (2012). Health aspects of organophosphorous pesticides in Asian countries. *Iranian Journal of Public Health*, 41(10), 1–14. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:7462989>
- Bamigbade, G. B., Subhash, A. J., Kamal-Eldin, A., Nyström, L., Ayyash, M. (2022). An updated review on prebiotics: Insights on potentials of food seeds waste as source of potential prebiotics. *Molecules*, 27(18), 5947. <https://doi.org/10.3390/molecules27185947>
- Banaee, M., Zeidi, A., Faggio, C. (2024). Application of artificial intelligence and machine learning in computational toxicology in aquatic toxicology. *Pollution*, 10(1), 210–235. <https://doi.org/10.22059/poll.2023.362695.2003>
- Banc, R., Filip, L., Cozma-Petruț, A., Ciobârcă, D., Miere, D. (2024). Yellow and red synthetic food dyes and potential health hazards: A mini review. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Food Science and Technology*, 81(1). <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-fst:2024.0005>
- Barański, M., Średnicka-Tober, D., Volakakis, N., Seal, C., Sanderson, R., Stewart, G. B., Leifert, C. (2014). Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: A systematic literature review and meta-analyses. *British Journal of Nutrition*, 112(5), 794–811. <https://doi.org/10.1017/S0007114514001366>
- Barceloux, D. G. (2009). Potatoes, tomatoes, and solanine toxicity (*Solanum tuberosum* L., *Solanum lycopersicum* L.). *Disease-a-Month*, 55(6), 391–402. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2009.03.009>
- Beegum, F., Chandran, A. (2024). Postbiotics: A developing notion to application. *International Journal of Advanced Biochemistry Research*, 8(9, Suppl.), 148–153. <https://doi.org/10.33545/26174693.2024.v8.i9Sb.2076>
- Bellanco, A., Requena, T., Martínez-Cuesta, M. C. (2025). Polysorbate 80 and carboxymethylcellulose: A different impact on epithelial integrity when interacting with the microbiome. *Food and Chemical Toxicology*, 192, 115236. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.115236>
- Ben-Gigirey, B., Soliño, L., Bravo, I., Rodríguez, F., Casero, M. V. M. (2021). Paralytic and amnesic shellfish toxins impacts on seabirds, analyses and management. *Toxins*, 13(7), 454. <https://doi.org/10.3390/toxins13070454>
- Benson, N. U., Agboola, O. D., Fred-Ahmadu, O. H., De-la-Torre, G. E., Oluwalana, A., & Williams, A. B. (2022). Micro(nano)plastics prevalence, food web interactions, and toxicity assessment in aquatic organisms: A review. *Frontiers in Marine Science*, 9, 851281. <https://doi.org/10.3389/fmars.2022.851281>

- BfR – German Federal Institute for Risk Assessment. (2021). *Pesticide residues in conventional and organic foods: A comparison*. <https://www.bfr.bund.de>
- Bhardwaj, K., Meneely, J. P., Haughey, S. A., Dean, M., Wall, P., Zhang, G., Baker, B., Elliott, C. T. (2023). Risk assessments for the dietary intake of aflatoxins in food: A systematic review (2016–2022). *Food Control*, 149, 109687. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2023.109687>
- Bhuiya, S., Kaushik, S., Prathiviraj, R., Selvin, J., Kiran, G. S. (2025). Dietary additives interloping with the epigenetic network and human health: Implications in gut microbiota and endocrine toxicity. *Food Bioscience*, 55, 105903. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2025.105903>
- Bodiguel, L. (2016). GMO, conventional and organic crops: From coexistence to local governance. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*, 8, 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.aaspro.2016.02.102>
- Bolt, H. M., & Hengstler, J. G. (2024). Trends in research on advanced glycation end products (AGEs). *Archives of Toxicology*, 98, 3515–3517. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03883-3>
- Borel, T., Sabliov, C. M. (2014). Nanodelivery of bioactive components for food applications: Types of delivery systems, properties, and their effect on ADME profiles and toxicity of nanoparticles. *Annual Review of Food Science and Technology*, 5, 197–213. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030713-092354>
- Borsani, B., De Santis, R., Perico, V., Penagini, F., Penderzza, E., Dilillo, D., Bosetti, A., Zuccotti, G. V., & D'Auria, E. (2021). The role of carrageenan in inflammatory bowel diseases and allergic reactions: Where do we stand? *Nutrients*, 13(10), 3402. <https://doi.org/10.3390/nu13103402>
- Bouwmeester, H., Dekkers, S., Noordam, M. Y., Hagens, W. I., Bulder, A. S., de Heer, C., ten Voorde, S. E. C. G., Wijnhoven, S. W. P., Marvin, H. J. P., Sips, A. J. A. M. (2009). Review of health safety aspects of nanotechnologies in food production. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 53(1), 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.10.008>
- Boyes, W. K., van Thriel, C. (2020). Neurotoxicology of nanomaterials. *Chemical Research in Toxicology*, 33(5), 1121–1144. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrestox.0c00050>
- Boyle, R. J., Robins-Browne, R. M., Tang, M. L. K. (2006). Probiotic use in clinical practice: What are the risks? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(6), 1256–1264. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1256>
- Brody, A. L., Bugusu, B., Han, J. H., Sand, C. K., McHugh, T. H. (2008). Innovative food packaging solutions. *Journal of Food Science*, 73(8), R107–R116. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00933.x>

- Buczowska, M., Szczyrba, A., Szajnoga, D., Górski, M., Malinowska-Borowska, J., Domagalska, J., Rozentryt, P. (2024). The factors influencing the concentration of histamine in jarred baby foods containing fish, considering evaluation of daily histamine intake. *Journal of Food Protection*, 87(9), 100328. <https://doi.org/10.1016/j.jfp.2024.100328>
- Bui, Q. T. N., Pradhan, B., Kim, H.-S., & Ki, J.-S. (2024). Environmental factors modulate saxitoxins (STXs) production in toxic dinoflagellate *Alexandrium*: An updated review of STXs and synthesis gene aspects. *Toxins*, 16(5), 210. <https://doi.org/10.3390/toxins16050210>
- Buyuktepe, O., Catal, C., Kar, G., Bouzembrak, Y., Marvin, H., & Gavai, A. (2024). Food fraud detection using explainable artificial intelligence. *Expert Systems*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/exsy.13387>
- Buzea, C., Pacheco, I. I., Robbie, K. (2007). Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*, 2(4), MR17–MR71. <https://doi.org/10.1116/1.2815690>
- Calcagnile, M., Tredici, S. M., Alifano, P. (2024). A comprehensive review on probiotics and their use in aquaculture: Biological control, efficacy, and safety through the genomics and wet methods. *Heliyon*, 10(4), e40892. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40892>
- Cao, L., Kang, Q., & Tian, Y. (2024). Pesticide residues: Bridging the gap between environmental exposure and chronic disease through omics. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 270, 117335. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.117335>
- Carberry, C. K., Turla, T., Koval, L. E., Hartwell, H., Fry, R. C., Rager, J. E. (2022). Chemical mixtures in household environments: In silico predictions and in vitro testing of potential joint action on PPAR γ in human liver cells. *Toxics*, 10(5), 199. <https://doi.org/10.3390/toxics10050199>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023). *Pesticide Illness and Injury Surveillance*. <https://www.cdc.gov/niosh/surveillance/pesticide/index.html>
- Cerqueira, M. Â., Pastrana, L. M. (2019). Does the future of food pass by using nanotechnologies? *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 3, 16. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00016>
- Chandrasekaran, K., Kakani, V., Kokkarachedu, V., Syedahamed, H. H. A., Palani, S., Arumugam, S., Shanmugam, A., Kim, S., Kim, K. (2023). Toxicological assessment of divalent ion-modified ZnO nanomaterials through artificial intelligence and in vivo study. *Aquatic Toxicology*, 262, 106826. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2023.106826>
- Chary, M. A., Manini, A. F., Boyer, E. W., Burns, M. (2020). The role and promise of artificial intelligence in medical toxicology. *Journal of*

- Medical Toxicology*, 16(4), 458–464. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00769-5>
- Chaudhry, Q., Castle, L., Watkins, R. (2010). Nanotechnologies in food: A review of potential applications and safety assessment. *Trends in Food Science & Technology*, 21(11), 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2010.07.005>
- Chauhan, S. S., Garg, P., Parthasarathi, R. (2024). Computational framework for identifying and evaluating mutagenic and xenoestrogenic potential of food additives. *Journal of Hazardous Materials*, 470, 134233. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.134233>
- Chazelas, E., Srour, B., Deschasaux-Tanguy, M., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Allès, B., Andreeva, V. A., Touvier, M., & the NutriNet-Santé Study Group. (2024). Food additive emulsifiers and the risk of type 2 diabetes: Analysis of data from the NutriNet-Santé prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 12(5), 339–349. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00086-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00086-X)
- Chelliah, R., Wei, S., Daliri, E. B.-M., Rubab, M., Elahi, F., Yeon, S.-J., Jo, K. H., Yan, P., Liu, S., Oh, D. H. (2021). Development of nanosensors based intelligent packaging systems: Food quality and medicine. *Nanomaterials*, 11(6), 1515. <https://doi.org/10.3390/nano11061515>
- Chen, L., Liang, S., Li, J., Li, Q., Sun, Q. (2024). Analyzing the impact of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) on the reproductive system using network toxicology and molecular docking. *Heliyon*, 10(3), e39419. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39419>
- Chen, X., Schluesener, H. J. (2008). Nanosilver: A nanoparticle in medical application. *Toxicology Letters*, 176(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.10.004>
- Chen, Y., Liao, X., Li, Y., Cao, H., Zhang, F., Fei, B., Bao, C., Cao, H., Mao, Y., Chen, X., Gao, X., Zhao, W., Xu, J. (2023). Effects of prebiotic supplement on gut microbiota, drug bioavailability, and adverse effects in patients with colorectal cancer at different primary tumor locations receiving chemotherapy: Study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*, 24, 268. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07137-y>
- Choudhary, A., Kumar, V., Kumar, S., Majid, I., Aggarwal, P., Suri, S. (2020). 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) formation, occurrence and potential health concerns: Recent developments. *Toxin Reviews*, 40(4), 545–561. <https://doi.org/10.1080/15569543.2020.1756857>
- Chung, Y. H., Gulumian, M., Pleus, R. C., Yu, I. J. (2022). Animal welfare considerations when conducting OECD test guideline inhalation and toxicokinetic studies for nanomaterials. *Animals*, 12(23), 3305. <https://doi.org/10.3390/ani12233305>

- Cncela, L. L. (2023). Artificial intelligence to improve drug safety and toxicology. *World Journal of Pharmacology and Toxicology*, 6(4), 1000202. <https://www.omicsonline.org/open-access-pdfs/artificial-intelligence-to-improve-drug-safety-and-toxicology.pdf>
- Cordiano, R., Di Gioacchino, M., Mangifesta, R., Panzera, C., Gangemi, S., Minciullo, P. L. (2023). *Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: An update*. *Molecules*, 28(16), 5979. <https://doi.org/10.3390/molecules28165979>
- Cortés Sánchez, A. D. J., Guzmán Robles, M. L., Garza Torres, R., Espinosa-Chaurand, L. D., Díaz Ramirez, M. (2019). Food safety, fish and listeriosis. *Turkish Journal of Agriculture–Food Science and Technology*, 7(11), 1908–1916. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v7i11.1908-1916.2888>
- Cox, S., Sandall, A., Smith, L., Rossi, M., & Whelan, K. (2021). Food additive emulsifiers: A review of their role in foods, legislation and classifications, presence in food supply, dietary exposure, and safety assessment. *Nutrition Reviews*, 79(6), 726–741. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa038>
- Cui, G., Zhou, T., Liu, Z., Wang, T., Wang, Q., Liu, T. (2025). Deciphering the regulatory mechanisms of potato cold-induced sweetening via integrated time-course transcriptome and metabolome analysis. *Frontiers in Plant Science*, 16, 1551265. <https://doi.org/10.3389/fpls.2025.1551265>
- Cui, H., Yu, J., Zhai, Y., Feng, L., Chen, P., Hayat, K., Xu, Y., Zhang, X., Ho, C.-T. (2021). Formation and fate of Amadori rearrangement products in Maillard reaction. *Trends in Food Science & Technology*, 115, 391–408. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.06.055>
- Das, S., Jha, A., Prusty, B. K. (2024). A review on potential toxicity of food grade nanoparticles with special emphasis on food and gut microbiota. *Journal of Hazardous Materials Letters*, 5, 100125. <https://doi.org/10.1016/j.hazl.2024.100125>
- Dasa, F., Bejo, W., Abdo, T. (2022). Importance and toxicity of biogenic amines in fresh and processed foods. *Journal of Food Technology & Nutrition Sciences*, 4(3), 1–8. [https://doi.org/10.47363/JFTNS/2022\(4\)147](https://doi.org/10.47363/JFTNS/2022(4)147)
- Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., Berenjian, A., Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 8(3), 92. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>
- de Santis, B., Stockhofe, N., Wal, J.-M., Weesendorp, E., Lallès, J.-P., van Dijk, J., Kok, E., De Giacomo, M., Einspanier, R., Onori, R., Brera, C., Bikker, P., van der Meulen, J., Kleter, G. (2018). Case studies on genetically modified organisms (GMOs): Potential risk scenarios and associated

- health indicators. *Food and Chemical Toxicology*, 117, 36–65. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.08.033>
- de Sousa, M. S., Schlogl, A. E., Estanislau, F. R., Souza, V. G. L., dos Reis Coimbra, J. S., Santos, I. J. B. (2023). Nanotechnology in packaging for food industry: Past, present, and future. *Coatings*, 13(8), 1411. <https://doi.org/10.3390/coatings13081411>
- Dehghan, P., Mohammadi, A., Mohammadzadeh-Aghdash, H., Ezzati Nazhad Dolatabad, J. (2018). Pharmacokinetic and toxicological aspects of potassium sorbate food additive and its constituents. *Trends in Food Science & Technology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.07.012>
- Dhal, S. B., Kar, D. (2025). Leveraging artificial intelligence and advanced food processing techniques for enhanced food safety, quality, and security: A comprehensive review. *Discover Applied Sciences*, 7, Article 75. <https://doi.org/10.1007/s42452-025-06472-w>
- Didari, T., Solki, S., Mozaffari, S., Nikfar, S., Abdollahi, M. (2014). A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(2), 227–239.
- Doron, S., Snyderman, D. R. (2015). Risk and safety of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 60(Supplement_2), S129–S134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>
- Duncan, T. V. (2011). Applications of nanotechnology in food packaging and food safety: Barrier materials, antimicrobials and sensors. *Journal of Colloid and Interface Science*, 363(1), 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.07.017>
- EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF). (2023). *Follow-up of the re-evaluation of indigo carmine (E 132) as a food additive*. *EFSA Journal*, 21(7), 8103. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8103>
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). (2010). *Scientific opinion on the re-evaluation of Brilliant Blue FCF (E 133) as a food additive*. *EFSA Journal*, 8(11), 1853. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1853>
- Elshama, S. S. (2020). Synthetic and natural food additives: Toxicological hazards and health benefits. *Open Access Journal of Toxicology*, 4(4), 555643. <https://doi.org/10.19080/OAJT.2020.04.555643>
- Emamifar, A., Kadivar, M., Shahedi, M., Soleimani-Zad, S. (2010). Evaluation of nanocomposite packaging containing Ag and ZnO on shelf life of fresh orange juice. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 11(4), 742–748. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2010.06.003>
- Environmental Protection Agency. (2023). *Occupational Pesticide Safety and Health*. <https://www.epa.gov/pesticide-worker-safety>
- Estadella, D., da Penha Oller do Nascimento, C. M., Oyama, L. M., Ribeiro, E. B., Dâmaso, A. R., de Piano, A. (2013). Lipotoxicity: Effects of dietary

- saturated and trans fatty acids. *Mediators of Inflammation*, 2013, Article ID 137579, 13 pages. <https://doi.org/10.1155/2013/137579>
- Ettoubi, E., Akif, F., Genten, F., Blaghen, M. (2020). Marine biotoxins: Origins, effects, distribution, prevention and treatment. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 5(11), 928–935. <https://www.ijisrt.com/marine-biotoxins-origins-effects-distribution-prevention-and-treatment>
- Etxabide, A., Young, B., Bremer, P. J., Kilmartin, P. A. (2022). Non-permanent primary food packaging materials assessment: Identification, migration, toxicity, and consumption of substances. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 21(6), 4130–4145. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13001>
- European Commission. (2011). Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial (2011/696/EU). *Official Journal of the European Union*, L 275, 38–40. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011H0696>
- European Food Safety Authority & European Medicines Agency. (2013). *Joint statement of EFSA and EMA on the presence of residues of phenylbutazone in horse meat*. EFSA Journal, 11(4), 3190. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3190>
- European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). (2020). Risk assessment of glycoalkaloids in feed and food, in particular in potatoes and potato-derived products. *EFSA Journal*, 18(1), e06222. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6222>
- European Food Safety Authority. (2015). *Refined exposure assessment for Brilliant Black BN (E 151)*. EFSA Journal, 13(1), 3960. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2015.3960>
- European Food Safety Authority. (2016). Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain: Part 1, human and animal health. *EFSA Journal*, 14(5), 4529. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4529>
- European Food Safety Authority. (2018). *Assessment of the possible health risks for the consumer due to the presence of fipronil residues in eggs*. EFSA Supporting Publications, 15(1), EN-1351. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2018.EN-1351>
- European Food Safety Authority. (2021). *Guidance on risk assessment of nanomaterials in the food and feed chain: human and animal health*. EFSA Journal, 19(8), 6768. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6768>
- European Food Safety Authority. (2024). *The 2022 European Union report on pesticide residues in food*. EFSA Journal, 22(4), 8753. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8753>
- European Parliament, & Council of the European Union. (2008, December 16). *Regulation (EC) No 1333/2008 on food additives (Text with EEA*

- relevance). Official Journal of the European Union, L 354, 16–33. <https://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj>
- Falowo AB, Akimoladun OF. Veterinary Drug Residues in Meat and Meat Products: Occurrence, Detection and Implications. IntechOpen; 2019. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.83616>
- Fayyaz, K., Nawaz, A., Olaimat, A. N., Akram, K., Farooq, U., Fatima, M., Siddiqui, S. A., Rana, I. S., Mahnoor, M., & Shahbaz, H. M. (2022). Microbial toxins in fermented foods: Health implications and analytical techniques for detection. *Journal of Food and Drug Analysis*, 30(4), Article 3. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.3431>
- Felter, S. P., Zhang, X., Thompson, C. (2021). Butylated hydroxyanisole: Carcinogenic food additive to be avoided or harmless antioxidant important to protect food supply? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 125, 104887. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104887>
- Fesseha, H., Yilma, T., Mekonnen, E. (2022). Postbiotics and their role in healthy life. *Journal of Life Sciences and Biomedicine*, 12(4), 64–76. <https://doi.org/10.54203/jlsb.2022.8>
- Firouzamandi, M., Hejazy, M., Mohammadi, A., Shahbazfar, A. A., Norouzi, R. (2023). In vivo toxicity of oral administrated nano-SiO₂: Can food additives increase apoptosis? *Biological Trace Element Research*, 201(12), 4769–4778. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03542-7>
- Fletcher, M. T., & Netzel, G. (2020). Food safety and natural toxins. *Toxins*, 12(4), 4236. <https://doi.org/10.3390/toxins12040236>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations & World Health Organization. (2013). *State of the art on the initiatives and activities relevant to risk assessment and risk management of nanotechnologies in the food and agriculture sectors*. Rome: FAO/WHO. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/c76de2b6-f57c-4f6d-85c7-20a1a8426ab0/content>
- Fraceto, L. F., Grillo, R., de Medeiros, G. A., Scognamiglio, V., Rea, G., Bartolucci, C. (2016). Nanotechnology in agriculture: Which innovation potential does it have? *Frontiers in Environmental Science*, 4, 20. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2016.00020>
- Franz, R., Welle, F. (2017). Migration potential of nanoparticles in food contact plastics. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(3), 647–668. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12265>
- Franzosa, J. A., Bonzo, J. A., Jack, J., Baker, N. C., Kothiya, P., Witek, R. P., Hurban, P., Siferd, S., Hester, S., Shah, I., Ferguson, S. S., Houck, K. A., & Wambaugh, J. F. (2021). High-throughput toxicogenomic screening of chemicals in the environment using metabolically competent hepatic cell cultures. *Systems Biology and Applications*, 7(7). <https://doi.org/10.1038/s41540-020-00166-2>

- Fuertes, G., Soto, I., Carrasco, R., Vargas, M., Sabattin, J., Lagos, C. (2016). Intelligent packaging systems: Sensors and nanosensors to monitor food quality and safety. *Journal of Sensors*, 2016, Article ID 4046061. <https://doi.org/10.1155/2016/4046061>
- Fytsilis, V. D., Urlings, M. J. E., van Schooten, F.-J., de Boer, A., Vrolijk, M. F. (2024). Toxicological risks of dairy proteins produced through cellular agriculture: Current state of knowledge, challenges and future perspectives. *Food and Chemical Toxicology*, 100412. <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2024.100412>
- Gatew, H., Mengistu, K. (2019). Genetically modified foods (GMOs): A review of genetic engineering. *Journal of Life Sciences and Biomedicine*, 9(6), 157–163. <https://doi.org/10.36380/scil.2019.jlsb25>
- Gaur, N., Kumari, S., Chaudhary, R., Bajpai, S. (2023). Nanotechnology for food and bioprocess industry. In *Nanotechnology in the food, beverage and nutraceutical industries* (pp. 291–305). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91782-7.00003-5>
- Gebrayel, P., Nicco, C., Al Khodor, S., Bilinski, J., Caselli, E., Comelli, E. M., Egert, M., Giaroni, C., Karpinski, T. M., Loniewski, I., Mulak, A., Reygner, J., Samczuk, P., Serino, M., Sikora, M., Terranegra, A., Ufnal, M., Villeger, R., Pichon, C., Konturek, P., Edeas, M. (2022). Microbiota medicine: Towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine*, 20, 111. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>
- Geris, B. (2023). The poisonous affect of chemicals on packaging food. *Journal of Clinical and Experimental Toxicology*, 7(1), 135. <https://www.alliedacademies.org/articles/the-poisonous-affect-of-chemicals-on-packaging-food.pdf>
- Ghimire, B. K., Yu, C. Y., Kim, W.-R., Moon, H.-S., Lee, J., Kim, S. H., Chung, I. M. (2023). Assessment of benefits and risk of genetically modified plants and products: Current controversies and perspective. *Sustainability*, 15(1722). <https://doi.org/10.3390/su15021722>
- Ghosh, S., Mandal, R. K., Mukherjee, A., Roy, S. (2025). Nanotechnology in the manufacturing of sustainable food packaging: A review. *Discover Nano*, 20, 36. <https://doi.org/10.1186/s11671-025-04213-x>
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Reid, G. (2017). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(8), 491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Gossiau, A. (2016). Assessment of food toxicology. *Food Science and Human Wellness*, 5(3), 103–115. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2016.05.003>
- Goya, A. B., Baqer, D., Alexander, R. P., Stubbs, P., Dean, K., Lewis, A. M., Coates, L., Maskrey, B. H., Turner, A. D. (2022). Marine biotoxins in

- whole and processed scallops from the Argentine Sea. *Marine Drugs*, 20(10), 634. <https://doi.org/10.3390/md20100634>
- Grootveld, M., Percival, B. C., Leenders, J., Wilson, P. B. (2020). Potential adverse public health effects afforded by the ingestion of dietary lipid oxidation product toxins: Significance of fried food sources. *Nutrients*, 12(4), 974. <https://doi.org/10.3390/nu12040974>
- Guan, M.-Y., Hu, C.-Y., Peng, Q.-S., Zeng, Y., A., W.-W., Wu, Z.-C., Wang, Z.-W., Zhong, H.-N. (2023). Formation and migration of 5-hydroxymethylfurfural and furfural from food contact bamboo sticks during heating and their safety evaluation. *Journal of Food Composition and Analysis*, 117, 105146. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2023.105146>
- Gulcin, İ. (2025). Antioxidants: A comprehensive review. *Archives of Toxicology*, 99, 1893–1997. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-03997-2>
- Gulin-Sarfraz, T., Kalantzopoulos, G. N., Kvalvåg Pettersen, M., Wold Åsli, A., Tho, I., Axelsson, L., Sarfraz, J. (2021). Inorganic nanocarriers for encapsulation of natural antimicrobial compounds for potential food packaging application: A comparative study. *Nanomaterials*, 11(2), 379. <https://doi.org/10.3390/nano11020379>
- Güngörmüş, C., Kılıç, A. (2012). The safety assessment of food additives by reproductive and developmental toxicity studies. In Y. El-Samragy (Ed.), *Food Additive* (2nd ed., pp. 31–47). InTech. <https://doi.org/10.5772/2649>
- Gupta, P. K. (2022). *Fundamentals of nanotoxicology: Concepts and applications* (1st ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2020-0-03828-4>
- Gupta, P., Sharma, M., Sharma, S. (2023). Nanotechnology in agriculture: Prospect, opportunities and challenges. *Emerging Life Sciences Research*, 9(1), 164–176. <https://doi.org/10.31783/elsr.2023.91164176>
- Gupta, R. K., Guha, P., Srivastav, P. P. (2024). Investigating the toxicological effects of nanomaterials in food packaging associated with human health and the environment. *Journal of Hazardous Materials Letters*, 5, Article 100125. <https://doi.org/10.1016/j.hazl.2024.100125>
- Guruprasath, N., Sankarganesh, P., Adeyeye, S. A. O., Surendra Babu, A., Parthasarathy, V. (2024). Review on emerging applications of nanobiosensor in food safety. *Journal of Food Science*, 89(11), 3950–3972. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.17149>
- Haripriyaa, M., Suthindhiran, K. (2023). Pharmacokinetics of nanoparticles: Current knowledge, future directions and its implications in drug delivery. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9, Article 113. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00569-y>

- Hartung, T. (2009). Toxicology for the twenty-first century. *Nature*, 460(7252), 208–212. <https://doi.org/10.1038/460208a>
- Hartung, T. (2023). ToxAIcology – The evolving role of artificial intelligence in advancing toxicology and modernizing regulatory science. *ALTEX*, 40(4), 559–570. <https://doi.org/10.14573/altex.2309191>
- Hartung, T., Kleinstreuer, N. (2025). Challenges and opportunities for validation of AI-based new approach methods. *ALTEX - Alternatives to Animal Experimentation*, 42(1), 3–21. <https://doi.org/10.14573/altex.2412291>
- Herrera-Rivera, M. del R., Torres-Arellanes, S. P., Cortés-Martínez, C. I., Navarro-Ibarra, D. C., Hernández-Sánchez, L., Solis-Pomar, F., Pérez-Tijerina, E., Román-Doval, R. (2024). Nanotechnology in food packaging materials: Role and application of nanoparticles. *RSC Advances*, 14(33), 21832–21858. <https://doi.org/10.1039/d4ra03711a>
- Hirpessa, B. B., Ulusoy, B. H., Hecer, C. (2020). Hormones and hormonal anabolics: Residues in animal source food, potential public health impacts, and methods of analysis. *Journal of Food Quality*, 2020, Article ID 5065386. <https://doi.org/10.1155/2020/5065386>
- Hou, Q., Wang, Y., Hu, J., Zhang, J., Zhang, C., Song, W., Wang, X., Zheng, B., Zhou, X. (2025). Simultaneous determination of phenothiazine drugs and their metabolites residues in animal-derived foods by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food Control*, 167, 110799. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2024.110799>
- Huang, Y.-H., Tain, Y.-L., Hsu, C.-N. (2022). Maternal supplementation of probiotics, prebiotics or postbiotics to prevent offspring metabolic syndrome: The gap between preclinical results and clinical translation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 10173. <https://doi.org/10.3390/ijms231710173>
- Hussain, C. M., Mishra, A. (2022). Application of nanotechnology in food science: Perception and overview. *Heliyon*, 8(5), e11795. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11795>
- Hussain, S. M., Hess, K. L., Gearhart, J. M., Geiss, K. T., Schlager, J. J. (2005). Oxidative stress and proinflammatory effects of silver nanoparticles in rat liver cells. *Toxicology in Vitro*, 19(7), 975–983. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2005.06.034>
- Hutkins, R. W., Krumbeck, J. A., Bindels, L. B., Cani, P. D., Fahey, G., Goh, Y. J., Hamaker, B., Martens, E. C., Mills, D. A., Rastall, R. A., Vaughan, E., Sanders, M. E. (2016). Prebiotics: Why definitions matter. *Current Opinion in Biotechnology*, 37, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2015.09.001>
- Hwang, J.-B., Kang, K. J., Kang, Y. N., Kim, A. S. (2009). Probiotic gastrointestinal allergic reaction caused by *Saccharomyces boulardii*.

- Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 103(1), 87–88.
[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60154-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60154-8)
- Ikram, A., Mehmood, H., Arshad, M. T., Rasheed, A., Noreen, S., Gnedeka, K. T. (2024). Applications of artificial intelligence (AI) in managing food quality and ensuring global food security. *CyTA - Journal of Food*, 22(1), 2393287. <https://doi.org/10.1080/19476337.2024.2393287>
- Inan-Eroglu, E., Ayaz, A., Buyuktuncer, Z. (2020). Formation of advanced glycation endproducts in foods during cooking process and underlying mechanisms: A comprehensive review of experimental studies. *Nutrition Research Reviews*, 33(1), 77–89.
<https://doi.org/10.1017/S0954422419000209>
- Innovation Institute for Food and Health, AI Institute for Next Generation Food Systems, & Periodic Table of Food Initiative. (2024, April 4). *Artificial Intelligence for Food and Health* [White paper]. UC Davis.
<https://foodandhealth.ucdavis.edu/wp-content/uploads/2024/04/Artificial-Intelligence-for-Food-and-Health-1.pdf>
- Inobeme, A., Mathew, J. T., Okonkwo, S., Ajai, A. I., Jacob, J. O., & Olori, E. (2020). Pesticide residues in food: Distribution, route of exposure and toxicity: In review. *MOJ Food Processing Technologies*, 8(3), 121–124.
<https://doi.org/10.15406/mojfpt.2020.08.00251>
- International Atomic Energy Agency. (2015). *Manual of good practice in food irradiation: Sanitary, phytosanitary and other applications* (Technical Reports Series No. 481). IAEA. <https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/trs481web-98290059.pdf>
- International Organization for Standardization. (2023). *ISO 80004-1:2023 Nanotechnologies—Vocabulary—Part 1: Core terms*. ISO.
<https://www.iso.org/standard/80004-1-2023.html>
- Isaac-Bamgboye, F. J., Mgbachidinma, C. L., Onyeaka, H., Isaac-Bamgboye, I. T., Chukwugozie, D. C. (2024). Exploring the potential of postbiotics for food safety and human health improvement. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2024, Article ID 1868161, 21 pages.
<https://doi.org/10.1155/2024/1868161>
- Islam, P., Hossain, M. I., Khatun, P., Masud, R. I., Tasnim, S., Anjum, M., Islam, M. Z., Nibir, S. S., Rafiq, K., Islam, M. A. (2024). Steroid hormones in fish, caution for present and future: A review. *Toxicology Reports*, 11, Article 101733.
<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.101733>
- Jayan, H., Min, W., Guo, Z. (2025). Applications of artificial intelligence in food industry. *Foods*, 14(7), 1241. <https://doi.org/10.3390/foods14071241>
- Ji, J., Jin, W., Liu, S.-J., Jiao, Z., & Li, X. (2023). Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm*, 4, e420.
<https://doi.org/10.1002/mco2.420>

- Jiang, K., Huang, C., Liu, F., Zheng, J., Ou, J., Zhao, D., Ou, S. (2022). *Origin and fate of acrolein in foods*. *Foods*, 11(13), 1976. <https://doi.org/10.3390/foods11131976>
- Kamaly, H. F., Sharkawy, A. A. (2023). Hormonal residues in chicken and cattle meat: A risk threat to present and future consumer health. *Food and Chemical Toxicology*, 176, Article 114172. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.114172>
- Karaca, M., Erbaş, O. (2024). Solanine poisoning: Effects, risks, and management strategies. *JEB Medical Sciences*, 5(2), 189–193. https://www.researchgate.net/publication/380663301_Solanine_Poisoning_Effects_Risks_and_Management_Strategies
- Karwowska, M., Kononiuk, A. (2020). *Nitrates/nitrites in food—Risk for nitrosative stress and benefits*. *Antioxidants*, 9(3), 241. <https://doi.org/10.3390/antiox9030241>
- Keuter, L., Wolbeck, A., Kasimir, M., Schürmann, L., Behrens, M., Humpf, H.-U. (2024). Structural impact of steroidal glycoalkaloids: Barrier integrity, permeability, metabolism, and uptake in intestinal cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 68(1), 2300639. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202300639>
- Khalaj, M., Kamali, M., Khodaparast, Z., Jahanshahi, A. (2018). Copper-based nanomaterials for environmental decontamination – An overview on technical and toxicological aspects. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 148, 702–720. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.11.060>
- Khan, I. A., Yu, T., Yang, M., Liu, J., Chen, Z. (2025). A systematic review of toxicity, biodistribution, and biosafety in upconversion nanomaterials: Critical insights into toxicity mitigation strategies and future directions for safe applications. *BME Frontiers*, 6, Article 0120. <https://doi.org/10.34133/bmef.0120>
- Khan, M.S., Rahman, M.S. (Eds.). (2017). *Pesticide Residue in Foods*. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-52683-6_1
- Khan, S., Ullah, I., Ahmad, F. (2020). *Synthetic and natural food additives: Toxicological hazards and health benefits*. *Open Access Journal of Toxicology*, 4(4), 104–107. <https://doi.org/10.19080/OAJT.2020.04.5556343>
- Khan, T. (2025). An insight into in silico strategies used for exploration of medicinal utility and toxicology of nanomaterials. *Computational Biology and Chemistry*, 108435. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2025.108435>
- Khandelwal, A., Joshi, R., Shrivastava, M., Singh, R. (2022). Maximum Residue Limit (MRL) of pesticides and their global significance. *International Journal of Agriculture, Environment and Biotechnology*, 15(2), 247–257. <https://ndpublisher.in/admin/issues/IJAEbv15n2n.pdf>

- Khezerlou, A., Akhlaghi, A. P., Alizadeh, A. M., Dehghan, P., Maleki, P. (2022). Alarming impact of the excessive use of tert-butylhydroquinone in food products: A narrative review. *Toxicology Reports*, 9, 723–734. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.04.027>
- Khokhar, P., Pawar, K. (2025). Chemical migration from packaging materials into consumable food matrices: A mini review. *International Journal of Agriculture and Food Science*, 7(1), 21–25. <https://doi.org/10.33545/2664844X.2025.v7.i1a.233>
- Klaassen, C. D. (2018). *Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons* (9th ed.). McGraw-Hill Education, ISBN 1259863743.
- Klambauer, G., Clevert, D.-A., Shah, I., Benfenati, E., Tetko, I. V. (2023). Introduction to the special issue: AI meets toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 36(8). <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00217>
- Klambauer, G., Clevert, D.-A., Shah, I., Benfenati, E., Tetko, I. V. (2023). Introduction to the special issue: AI meets toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 36(9), 1163–1167. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00217>
- Kleinstreuer, N., Hartung, T. (2024). Artificial intelligence (AI)—it's the end of the tox as we know it (and I feel fine). *Archives of Toxicology*, 98(3), 735–754. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03666-2>
- Kocot, A. M., Jarocka-Cyrta, E., Drabińska, N. (2022). Overview of the importance of biotics in gut barrier integrity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2896. <https://doi.org/10.3390/ijms23052896>
- Kocyigit, E., Kocaadam-Bozkurt, B., Bozkurt, O., Ağagündüz, D., Capasso, R. (2023). Plant toxic proteins: Their biological activities, mechanism of action and removal strategies. *Toxins*, 15(6), 356. <https://doi.org/10.3390/toxins15060356>
- Koszucka, A., Nowak, A. (2019). Thermal processing food-related toxicants: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(22), 3579–3596. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1500440>
- Kothari, D., Patel, S., Kim, S.-K. (2019). Probiotic supplements might not be universally effective and safe: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 537–547. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.104>
- Kumar, A., Choudhary, A., Kaur, H., Mehta, S., Husen, A. (2021). Metal-based nanoparticles, sensors, and their multifaceted application in food packaging. *Journal of Nanobiotechnology*, 19(1), 256. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00996-0>
- Kumar, A., Singh, P. (2020). Role of antioxidants in food. *International Journal of Chemical Studies*, 8(1), 2354–2361. <https://doi.org/10.22271/chemi.2020.v8.i1aj.8621>

- Kumar, P., Saha, D. (2023). Revolutionizing the food industry: How artificial intelligence is transforming food processing. *Food and Scientific Reports*, 4(2), 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2024.101867>
- Kumar, R. (2024). Artificial intelligence and its applications in the food industry. *African Journal of Biological Sciences*, 6(5), 7127–7142. <https://www.afjbs.com/uploads/paper/dfd9da12edf60d99ab1f2d937fb6a41a.pdf>
- Kumar, R., Kumar, M., Kumar, A. (2017). Assessing the risk of probiotic dietary supplements in the context of antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*, 8, 908. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00908>
- Kumar, R., Maheshwari, A. K. (2024). AI-powered food safety management: A research exploration. *International Research Journal of Engineering and Technology (IRJET)*, 11(7), 602–607. <https://www.irjet.net/archives/V11/i7/IRJET-V11I778.pdf>
- Kumari, R., Suman, K., Karmakar, S., Mishra, V., Lakra, S. G., Saurav, G. K., Mahto, B. K. (2023). Regulation and safety measures for nanotechnology-based agri-products. *Frontiers in Genome Editing*, 5, Article 1200987. <https://doi.org/10.3389/fgeed.2023.1200987>
- Kus-Liśkiewicz, M., Fickers, P., Ben Tahar, I. (2021). Biocompatibility and cytotoxicity of gold nanoparticles: Recent advances in methodologies and regulations. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), 10952. <https://doi.org/10.3390/ijms222010952>
- Lan, H., Chen, L. (2024). Salt reduction strategies and enhanced saltiness perception mechanisms for prepared dishes: A review. *Food Safety & Health*, 2, 362–379. <https://doi.org/10.1002/fsh3.12055>
- Latorre-Moratalla, M. L., Comas-Basté, O., Bover-Cid, S., Vidal-Carou, M. C. (2017). Tyramine and histamine risk assessment related to consumption of dry fermented sausages by the Spanish population. *Food and Chemical Toxicology*, 102, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.11.011>
- Lázaro, Á., Vila-Donat, P., Manyes, L. (2024). Emerging mycotoxins and preventive strategies related to gut microbiota changes: Probiotics, prebiotics, and postbiotics – a systematic review. *Food Function*, 15, 8998. <https://doi.org/10.1039/d4fo01705f>
- Leal, J. F., Cristiano, M. L. S. (2022). Marine paralytic shellfish toxins: Chemical properties, mode of action, newer analogues, and structure–toxicity relationship. *Natural Product Reports*, 39(1), 33–57. <https://doi.org/10.1039/d1np00009h>
- Lebelo, K., Malebo, N., Mochane, M. J., Masinde, M. (2021). Chemical contamination pathways and the food safety implications along the various stages of food production: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11), 5795. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115795>

- Ledoux, D., Labombardi, V. J., Karter, D. (2006). Lactobacillus acidophilus bacteraemia after use of a probiotic in a patient with AIDS and Hodgkin's disease. *International Journal of STD & AIDS*, 17(4), 280–282. <https://doi.org/10.1258/095646206776253507>
- Li, L., Li, P., Tang, S., Xiao, C., Huang, Y., Wang, L., Yang, X., Chen, X., Shao, B. (2023). Detection of chemical contaminants in heat processed meat products based on UPLC-MS/MS. *Journal of Food Composition and Analysis*, 124, 105711. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2023.105711>
- Li, X., Liu, D., Pu, Y., Zhong, Y. (2023). Recent advance of intelligent packaging aided by artificial intelligence for monitoring food freshness. *Foods*, 12(15), 2976. <https://doi.org/10.3390/foods12152976>
- Li, Y., Schluesener, H. J., Xu, S. (2010). Gold nanoparticle-based biosensors. *Gold Bulletin*, 43(1), 29–41. <https://doi.org/10.1007/BF03214964>
- Li, Y., Zhao, T., Li, J., Xia, M., Li, Y., Wang, X., Liu, C., Zheng, T., Chen, R., Kan, D., Xie, Y., Song, J., Feng, Y., Yu, T., Sun, P. (2022). *Oxidative stress and 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE): Implications in the pathogenesis and treatment of aging-related diseases*. Journal of Immunology Research, 2022, Article ID 2233906, 12 pages. <https://doi.org/10.1155/2022/2233906>
- Lima, R. C., Carvalho, A. P. A. d., Vieira, C. P., Moreira, R. V., Conte-Junior, C. A. (2021). Green and healthier alternatives to chemical additives as cheese preservative: Natural antimicrobials in active nanopackaging/coatings. *Polymers*, 13(16), 2675. <https://doi.org/10.3390/polym13162675>
- Lin, Z., Chou, W.C. (2022). Machine learning and artificial intelligence in toxicological sciences. *Toxicological Sciences*, 189(1), 7–19. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac075>
- Liu, Y., Liu, X., Li, Y., Pei, Y., Jaleel, A., Ren, M. (2024). Potato steroidal glycoalkaloids: Properties, biosynthesis, regulation and genetic manipulation. *Molecular Horticulture*, 4, 43. <https://doi.org/10.1186/s43897-024-00118-y>
- Lou, X., Xue, J., Shao, R., Mo, C., Wang, F., Chen, G. (2023). Postbiotics as potential new therapeutic agents for sepsis. *Burns & Trauma*, 11, tkad022. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkad022>
- Luan, Y., Zhao, J., Chen, Y., Shen, J., Cheng, L. (2023). Toxicologic, transcriptomic, and metabolomic insights into the effect of a mixture of 26 veterinary antimicrobials on rat liver. *Chemosphere*, 332, 137752. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.137752>
- Luís, C., Algarra, M., Câmara, J. S., Perestrelo, R. (2021). Comprehensive insight from phthalates occurrence: From health outcomes to emerging analytical approaches. *Toxics*, 9(7), 157. <https://doi.org/10.3390/toxics9070157>

- Luo, N., Chen, J., Chen, X., Wang, M., Niu, X., Chen, G., Deng, C., Gao, Y., Li, G., An, T. (2024). Toxicity evolution of triclosan during environmental transformation and human metabolism: Misgivings in the post-pandemic era. *Environment International*, 185, 108927. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108927>
- Lushchaka, V. I., Matviishyna, T. M., Husak, V. V., Storey, J. M., Storey, K. B. (2018). Pesticide toxicity: A mechanistic approach. *EXCLI Journal*, 17, 1101–1136. <https://doi.org/10.17179/excli2018-1710>
- Madkour, L. H. (2019). Classification of nanostructured materials. In *Nanoelectronic materials* (Vol. 116, pp. 269–307). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21621-4_9
- Maertens, A., Antignac, E., Benfenati, E., Bloch, D., Fritsche, E., Hoffmann, S., Jaworska, J., Loizou, G., McNally, K., Piechota, P., Roggen, E. L., Teunis, M., Hartung, T. (2024). The probable future of toxicology – probabilistic risk assessment. *ALTEX*, 41(2). <https://doi.org/10.14573/altex.2310301>
- Manoj, R. (2024). Health implications of nanoparticles in food: Safety evaluation and risks. *International Research Journal of Engineering and Technology (IRJET)*, 11(7), 498–502. <https://www.irjet.net/archives/V11/i7/IRJET-V11I765.pdf>
- Martin-Munoz, M. F., Fortuni, M., Caminoa, M., Belver, T., Quirce, S., Caballero, T. (2012). Anaphylactic reaction to probiotics: Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatric Allergy and Immunology*, 23(8), 778–784. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2012.01338.x>
- Matsuura, H. N., Fett-Neto, A. G. (2015). Plant alkaloids: Main features, toxicity, and mechanisms of action. In P. Gopalakrishnakone, C. Carlini, R. Ligabue-Braun (Eds.), *Plant Toxins Toxicology* (pp. 1–37), Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6728-7_2-1
- Mattila-Sandholm, T., Myllärinen, P., Crittenden, R., Mogensen, G., Fondén, R., Saarela, M. (2002). Technological challenges for future probiotic foods. *International Dairy Journal*, 12(2–3), 173–182. [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(01\)00099-1](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(01)00099-1)
- McKim, J. M., Willoughby Sr., J. A., Blakemore, W. R., & Weiner, M. L. (2018). Clarifying the confusion between poligeenan, degraded carrageenan, and carrageenan: A review of the chemistry, nomenclature, and *in vivo* toxicology by the oral route. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1481822>
- Meepagala, K. M., Bracken, A. K., Fronczek, F. R., Johnson, R. D., Wedge, D. E., Duke, S. O. (2021). Furanocoumarin with phytotoxic activity from the leaves of *Amyris elemifera* (Rutaceae). *ACS Omega*, 6(1), 401–407. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04778>

- Meng, D., Zhang, F., Jia, W., Jiao, J., Zhang, Y. (2024). Understanding the health implications of furan and its derivatives in thermally processed foods: Occurrence, toxicology, and mixture analysis. *Current Opinion in Food Science*, 57, 101151. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2024.101151>
- Menichetti, A., Mordini, D., Montalti, M. (2025). Penetration of microplastics and nanoparticles through skin: Effects of size, shape, and surface chemistry. *Journal of Xenobiotics*, 15(1), 6. <https://doi.org/10.3390/jox15010006>
- Mertowska, P., Mertowski, S., Wojnicka, J., Korona-Główniak, I., Grywalska, E., Błażewicz, A., Załuska, W. (2021). A link between chronic kidney disease and gut microbiota in immunological and nutritional aspects. *Nutrients*, 13(10), 3637. <https://doi.org/10.3390/nu13103637>
- Mesnage, R., Antoniou, M. N. (2017). Ignoring adjuvant toxicity falsifies the safety profile of commercial pesticides. *Frontiers in Public Health, Environmental Health and Exposome*, 5, Article 361. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00361>
- Mi, K., Wu, X., Lin, Z. (2025). Chemical risk assessment in food animals via physiologically based pharmacokinetic modeling – Part I: Veterinary drugs on human food safety assessment. *Environment International*, 178, 109339. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2025.109339>
- Mishra, K., Bukavina, L., Ghannoum, M. (2021). Symbiosis and dysbiosis of the human mycobiome. *Frontiers in Microbiology*, 12, 636131. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.636131>
- Moghe, A., Ghare, S., Lamoreau, B., Mohammad, M., Barve, S., McClain, C., Joshi-Barve, S. (2015). Molecular mechanisms of acrolein toxicity: Relevance to human disease. *Toxicological Sciences*, 143(2), 242–255. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu233>
- Mollakhalili-Meybodi, N., Khorshidian, N., Nematollahi, A., Arab, M. (2021). Acrylamide in bread: A review on formation, health risk assessment, and determination by analytical techniques. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(12), 15627–15645. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12775-3>
- Monteiro, S. S., Schnorr, C. E., Pasquali, M. A. d. B. (2023). Paraprobiotics and postbiotics—Current state of scientific research and future trends toward the development of functional foods. *Foods*, 12(12), 2394. <https://doi.org/10.3390/foods12122394>
- Moses, M. Farm Workers and Pesticides. *Confronting Environmental Racism*, edited by Robert D. Bullard, South End Press, December 1993, pp. 161–178. <https://archive.org/details/confrontingenvir0000unse/page/4/mode/2up>

- Mounir, M., Ibjibijen, A., Farih, K., Rabetafika, H. N., Razafindralambo, H. L. (2022). Synbiotics and their antioxidant properties, mechanisms, and benefits on human and animal health: A narrative review. *Biomolecules*, 12(10), 1443. <https://doi.org/10.3390/biom12101443>
- Murtaza, G., Abbas, Z., Gul, S., Karam, A., Cheema, N., Zahra, M., Abbas, S., Ali, F., Kabir, A., Shah, M. K., Sajid, M. (2024). Review on synergistic effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on gut microbiota homeostasis. *International Journal of Biomedical Research*, 2(2). <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:274976583>
- Mustafa, F., Andreescu, S. (2020). Nanotechnology-based approaches for food sensing and packaging applications. *RSC Advances*, 10, 19309–19336. <https://doi.org/10.1039/d0ra01084g>
- Mwale, M. M. (2023). Health risk of food additives: Recent developments and trends in the food sector. In *Health risks of food additives: Recent developments and trends in the food sector*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.109484>
- Mwanza, B., Kanyimba, S. N. (2017). Acute poisoning in the community and its associated mortality at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia. *Medical Journal of Zambia*, 44(1), 26–33. <https://dspace.unza.zm/server/api/core/bitstreams/a03c955a-a438-4d51-8bae-49fd194fc959/content>
- Nan, M., Xue, H., Bi, Y. (2022). Contamination, detection and control of mycotoxins in fruits and vegetables. *Toxins*, 14(5), 309. <https://doi.org/10.3390/toxins14050309>
- Naseer, B., Srivastava, G., Qadri, O. S., Faridi, S. A., Islam, R. U., Younis, K. (2018). Importance and health hazards of nanoparticles used in the food industry. *Nanotechnology Reviews*, 7(6), 623–641. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2018-0076>
- Nash, L. *The Fruits of Ill-Health: Pesticides and Workers' Bodies in Post-World War II California*. *Osiris*, vol. 19, 2004, pp. 203–219. <https://www.journals.uchicago.edu/doi/10.1086/649402>
- Nasnodkar, S., Cinar, B., Ness, S. (2023). Artificial intelligence in toxicology and pharmacology. *Journal of Engineering Research and Reports*, 25(7), 192–206. https://www.researchgate.net/publication/373383320_Artificial_Intelligence_in_Toxicology_and_Pharmacology
- National Toxicology Program, Department of Health and Human Services. (2021). *RoC profile: Butylated hydroxyanisole* (15th RoC). <https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/roc/content/profiles/butylatedhydroxyanisole.pdf>
- Neves, M. I. L., Silva, E. K., Meireles, M. A. A. (2021). Natural blue food colorants: Consumer acceptance, current alternatives, trends,

- challenges, and future strategies. *Trends in Food Science & Technology*, 113, 439–452. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.03.023>
- Nguyen, H. D., Vu, G. H., Kim, W.-K. (2024). The molecular mechanisms of steroid hormone effects on cognitive function. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 115, Article 105684. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105684>
- Nielsen, M. B., Skjolding, L., Baun, A., & Hansen, S. F. (2023). European nanomaterial legislation in the past 20 years – Closing the final gaps. *NanoImpact*, 32, 100487. <https://doi.org/10.1016/j.impact.2023.100487>
- Nieminen, M. T., Salaspuro, M. (2018). Local acetaldehyde—An essential role in alcohol-related upper gastrointestinal tract carcinogenesis. *Cancers*, 10(1), 11. <https://doi.org/10.3390/cancers10010011>
- Nollet, L. M. L., Ahmad, J. (Eds.). (2023). *Analysis of naturally occurring food toxins of plant origin*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003222194>
- Oberdörster, G., Oberdörster, E., Oberdörster, J. (2005). Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 113(7), 823–839. <https://doi.org/10.1289/ehp.7339>
- Ogwiji, M., Jatau, I. D., Natala, A. J., Mohany, M., Al-Rejaie, S. S., Zhu, M. (2024). Effect of prebiotic, probiotic, and synbiotic products on oxidative status, performance, and parasitological parameters of broiler chickens induced with cecal coccidiosis. *Journal of Applied Poultry Research*, 33, 100472. <https://doi.org/10.1016/j.japr.2024.100472>
- Omayio, D. G., Abong, G. O., Okoth, M. W. (2016). A review of occurrence of glycoalkaloids in potato and potato products. *Current Research in Nutrition and Food Science*, 4(3), 195–202. <https://dx.doi.org/10.12944/CRNFSJ.4.3.05>
- Oniszczyk, A., Oniszczyk, T., Gancarz, M., & Szymańska, J. (2021). Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. *Molecules*, 26(4), 1172. <https://doi.org/10.3390/molecules26041172>
- Ordóñez-Vásquez, A., Aguirre-Arzola, V., De la Garza-Ramos, M. A., Urrutia-Baca, V. H., Suárez-Obando, F. (2019). Toxicity, teratogenicity and anti-cancer activity of α -solanine: A perspective on anti-cancer potential. *International Journal of Pharmacology*, 15, 301–310. <https://www.heritagefoodcrops.org.nz/wp-content/uploads/2024/12/Toxicity-Teratogenicity-and-anti-cancer-activity-of-a-solanine.pdf>
- Organisation for Economic Co-operation and Development. (2010). *Guidance manual for the testing of manufactured nanomaterials: OECD's sponsorship programme*. OECD Publishing.

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety/guidance-manual-for-the-testing-of-manufactured-nanomaterials.htm>

- Osek, J., Wieczorek, K. (2022). *Listeria monocytogenes—How this pathogen uses its virulence mechanisms to infect the hosts*. *Pathogens*, 11(12), 1491. <https://doi.org/10.3390/pathogens11121491>
- Osuagwu, G. G. E., Edeoga, H. O. (2020). *Toxicity potential of cyanogenic glycosides in edible plants*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91408>
- Otchere, E., McKay, B. M., English, M. M., Aryee, A. N. A. (2023). Current trends in nano-delivery systems for functional foods: A systematic review. *PeerJ*, 11, e14980. <https://doi.org/10.7717/peerj.14980>
- Ousji, O., Sleno, L. (2020). Identification of in vitro metabolites of synthetic phenolic antioxidants BHT, BHA, and TBHQ by LC-HRMS/MS. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9525. <https://doi.org/10.3390/ijms21249525>
- Oz, E., Aoudeh, E., Murkovic, M., Toldra, F., Gomez-Zavaglia, A., Brennan, C., Proestos, C., Zeng, M., Oz, F. (2023). Heterocyclic aromatic amines in meat: Formation mechanisms, toxicological implications, occurrence, risk evaluation, and analytical methods. *Meat Science*, 205, 109312. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2023.109312>
- Ozbek, O., Ekingen Genc, D., Ulgen, K. O. (2024). Advances in physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of nanomaterials. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 7, 2251–2279. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.4c00250>
- Ozcakir, G. (2023). Applications of nanomaterials in food industry: A review. *Materials Proceedings*, 14, 22. <https://doi.org/10.3390/IOC2023-14470>
- Pagey, S. V., Landge, B. P., Nakhale, S. (2025). Lipid oxidation in food systems: Mechanisms, detection methods, and prevention strategies. *International Journal of Applied Research*, 11(5), 82–88. <https://www.allresearchjournal.com/archives/2025/vol11issue5/PartB/11-5-14-135.pdf>
- Palanivelu, J., Thanigaivel, S., Vickram, S., Dey, N., Mihaylova, D., Desseva, I. (2022). Probiotics in functional foods: Survival assessment and approaches for improved viability. *Applied Sciences*, 12(1), 455. <https://doi.org/10.3390/app12010455>
- Palmieri, D., Ianiri, G., Del Grosso, C., Barone, G., De Curtis, F., Castoria, R., Lima, G. (2022). Advances and perspectives in the use of biocontrol agents against fungal plant diseases. *Horticulturae*, 8(7), 577. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8070577>
- Pandey, A. K., Samota, M. K., Kumar, A., Silva, A. S., Dubey, N. K. (2023). Fungal mycotoxins in food commodities: Present status and future

- concerns. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 7, 1162595. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2023.1162595>
- Park, M. V. D. Z., Neigh, A. M., Vermeulen, J. P., de la Fonteyne, L. J. J., Verharen, H.W., Briedé, J.J., van Loveren, H., de Jong, W.H. (2011). The effect of particle size on the cytotoxicity, inflammation, developmental toxicity and genotoxicity of silver nanoparticles. *Biomaterials*, 32, 9810–9817. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.08.085>
- Paşca, C., Coroian, A., Socaci, S. (2018). Risks and benefits of food additives - Review. *Bulletin UASVM Animal Science and Biotechnologies*, 75(2). <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-asb:2018.0026>
- Patel, R., DuPont, H. L. (2015). New approaches for bacteriotherapy: Prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 60(Suppl 2), S108–S121. <https://doi.org/10.1093/cid/civ177>
- Pavlicek, A., Part, F., Rose, G., Praetorius, A., Miernicki, M., Gázsó, A., Huber-Humer, M. (2021). A European nano-registry as a reliable database for quantitative risk assessment of nanomaterials? A comparison of national approaches. *NanoImpact*, 21, 100276. <https://doi.org/10.1016/j.impact.2020.100276>
- Pérez Santín, E., Rodríguez Solana, R., González García, M., García-Suárez, M. del M., Blanco Díaz, G. D., Cima-Cabal, M. D., Moreno Rojas, J. M., López-Sánchez, J. I. (2021). Toxicity prediction based on artificial intelligence: A multidisciplinary overview. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 11(5), e1516. <https://doi.org/10.1002/wcms.1516>
- Pessione, E., Cirrincione, S. (2016). Bioactive molecules released in food by lactic acid bacteria: Encrypted peptides and biogenic amines. *Frontiers in Microbiology*, 7, 876. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00876>
- Phelps, D. W., Parkinson, L. V., Boucher, J. M., Muncke, J., Geueke, B. (2024). Per- and polyfluoroalkyl substances in food packaging: Migration, toxicity, and management strategies. *Environmental Science & Technology*, 58(9), 5670–5684. <https://doi.org/10.1021/acs.est.3c03702>
- Pileta-Labañino, M., Crespo-Barrera, P. M., Navarro-Frómata, A. E. (2024). Human skin and micro- and nanoplastics: A mini-review. *MOJ Eco Environmental Sciences*, 9(3), 122–125. <https://doi.org/10.15406/mojes.2024.09.00315>
- Pipoyan, D., Stepanyan, S., Stepanyan, S., Beglaryan, M., Costantini, L., Molinari, R., Merendino, N. (2021). The effect of trans fatty acids on human health: Regulation and consumption patterns. *Foods*, 10(10), 2452. <https://doi.org/10.3390/foods10102452>

- Pires, J. R. A., Rodrigues, C., Coelho, I., Fernando, A. L., Souza, V. G. L. (2023). Current applications of bionanocomposites in food processing and packaging. *Polymers*, 15(10), 2336. <https://doi.org/10.3390/polym15102336>
- Plumb, D. C. (2011). Plumb's veterinary drug handbook (7th ed.). PharmaVet Inc. https://cuvas.edu.pk/cuvas_libraries/ebooks/plumbs-veterinary-drug-handbook-7e.pdf
- Pop, O. L., Ciont (Nagy), C., Gabbianelli, R., Coldea, T. E., Pop, C. R., Mudura, E., Min, T., Rangnoi, K., Yamabhai, M., Vlaic, R., Mureşan, C., Suharoschi, R. (2024). Deciphering contaminants and toxins in fermented food for enhanced human health safeguarding. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 23, e13428. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13428>
- Popescu, R. G., Rădulescu, A. L., Georgescu, S. E., Dinischiotu, A. (2022). Aflatoxins in feed: Types, metabolism, health consequences in swine and mitigation strategies. *Toxins*, 14(12), 853. <https://doi.org/10.3390/toxins14120853>
- Pressman, P., Clemens, R., Hayes, W., Reddy, C. (2017). Food additive safety: A review of toxicologic and regulatory issues. *Toxicology Research and Application*, 1, 1–22. <https://doi.org/10.1177/2397847317723572>
- Rai, M., Yadav, A., Gade, A. (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*, 27(1), 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002>
- Rajan, D. K., Mohan, K., Rajarajeswaran, J., Divya, D., Thanigaivel, S., Zhang, S. (2024). Toxic effects of organophosphate pesticide monocrotophos in aquatic organisms: A review of challenges, regulations and future perspectives. *Environmental Research*, 244, 117947. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117947>
- Raposo-Garcia, S., Costas, C., Louzao, M. C., Vale, C., Botana, L. M. (2023). Synergistic effect of environmental food pollutants: Pesticides and marine biotoxins. *Science of the Total Environment*, 858, 160111. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160111>
- Rasmussen, K., Rauscher, H., Kearns, P., González, M., Riego Sintes, J. (2019). Developing OECD test guidelines for regulatory testing of nanomaterials to ensure mutual acceptance of test data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 104, 74–83. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.02.008>
- Ravindran, R., Jaiswal, A. K. (2019). Wholesomeness and safety aspects of irradiated foods. *Food Chemistry*, 285, 363–368. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.02.002>
- Razwiedani, L. L., Rautenbach, P. G. D. (2017). Epidemiology of organophosphate poisoning in the Tshwane District of South Africa.

- Environmental Health Insights*, 11, 1178630217694149.
<https://doi.org/10.1177/1178630217694149>
- Realini, C. E., Marcos, B. (2014). Active and intelligent packaging systems for a modern society. *Meat Science*, 98(3), 404–419.
<https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.06.031>
- Recoules, C., Touvier, M., Pierre, F., Audebert, M. (2025). Evaluation of the toxic effects of food additives, alone or in mixture, in four human cell models. *Food and Chemical Toxicology*, 196, 115198.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2024.115198>
- Renita, A. A., Gajaria, T. K., Sathish, S., Kumar, J. A., Lakshmi, D. S., Kujawa, J., Kujawski, W. (2023). Progress and prospective of the industrial development and applications of eco-friendly colorants: An insight into environmental impact and sustainability issues. *Foods*, 12(7), 1521.
<https://doi.org/10.3390/foods12071521>
- Rhim, J.-W., Ng, P. K. W. (2007). Natural biopolymer-based nanocomposite films for packaging applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47(4), 411–433. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67319-6_8
- Roberts, P. B. (2016). Food irradiation: Standards, regulations and world-wide trade. *Radiation Physics and Chemistry*, 128, 122–126.
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2016.06.005>
- Roggen, E. L. (2021). In vitro toxicity testing in the twenty-first century. *Frontiers in Pharmacology*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00003>
- Roman, D. L., Voiculescu, D. I., Filip, M., Ostafe, V., Isvoran, A. (2021). Effects of triazole fungicides on soil microbiota and on the activities of enzymes found in soil: A review. *Agriculture*, 11(8), 893.
<https://doi.org/10.3390/agriculture11090893>
- Ronis, M. J. J., Pedersen, K. B., Watt, J. (2018). Adverse effects of nutraceuticals and dietary supplements. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 58, 583–601.
<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052844>
- Rosenthal, H., Beauvais, W., Zoellner, C., Greiner Safi, A., Mathios, A., Ivanek, R. (2024). Knowledge, health, and social drivers of frozen vegetable consumption practices relevant to listeriosis in women of childbearing age. *Journal of Food Protection*, 87(8), 100315.
<https://doi.org/10.1016/j.jfp.2024.100315>
- Roy, S., Dhaneshwar, S. (2023). Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, 29(14), 2078–2100.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i14.2078>
- Ruijter, N., Soeteman-Hernández, L. G., Carrière, M., Boyles, M., McLean, P., Catalán, J., Katsumiti, A., Cabellos, J., Delpivo, C., Sánchez Jiménez,

- A. (2023). The state of the art and challenges of *in vitro* methods for human hazard assessment of nanomaterials in the context of Safe-by-Design. *Nanomaterials*, 13(3), 472. <https://doi.org/10.3390/nano13030472>
- Rungratanawanich, W., Qu, Y., Wang, X., Essa, M. M., Song, B.-J. (2021). Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury. *Experimental & Molecular Medicine*, 53(1), 168–188. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00561-7>
- Rutkowska, E., Kaczyński, P., Iwaniuk, P., Łozowicka, B., Hrynko, I., Jankowska, M., Konecki, R., Rogowska, W., Rusiłowska, J., Pietkun, M., Wołejko, E., Wydro, U., Jabłońska-Trypuć, A., Łuniewski, S. (2025). An extensive pesticide residue study in minor Polish vegetables based on critical consumer diets. *Food Control*, 154, 111383. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2025.111383>
- Sabino, B., Rozenbaum, H., Oliveira, A. (2011). A Forensic View of Pesticide Poisonings in Brazil. In *Pesticides in the Modern World - Effects of Pesticides Exposure* (pp. 251-278). InTech. <https://doi.org/10.5772/16497>
- Saha Turna, N., Chung, R., McIntyre, L. (2024). A review of biogenic amines in fermented foods: Occurrence and health effects. *Heliyon*, 10(2), e24501. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24501>
- Saha, S. C., Saha, G. (2024). Effect of microplastics deposition on human lung airways: A review with computational benefits and challenges. *Heliyon*, 10, e24355. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24355>
- Saini, N., Ledwani, L. (2022). Potential applications of nanotechnology in agriculture: Conceptions, characteristics, prospects, and limitations - A review. *NanoWorld Journal*, 8(S1), S147–S161. <https://www.jnanoworld.com/articles/v8s1/nwj-s1-nisha-saini.pdf>
- Samal, D., Malaviya, S., Murthy, M. K., & Khandayataray, P. (2023). Use of stabilizers in food industry and their biosynthesis pathways with health impact. *Chelonian Conservation and Biology*, 18(2), 502–514. <https://acgpublishing.com/index.php/CCB/article/view/43/46>
- Sambu, S., Hemaram, U., Murugan, R., Alsofi, A. A. (2022). Toxicological and teratogenic effect of various food additives: An updated review. *BioMed Research International*, 2022, Article ID 6829409. <https://doi.org/10.1155/2022/6829409>
- Sanders, M. E., Akkermans, L. M. A., Haller, D., Hammerman, C., Heimbach, J., Hörmannspurger, G., Huys, G., Levy, D. D., Lutgendorff, F., Mack, D., Phothirath, P., Solano-Aguilar, G., Vaughan, E. (2010). Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*, 1(3), 164–185. <https://doi.org/10.4161/gmic.1.3.12127>

- Saraswat, R., Saraswat, D. (2019). Adverse effects of chemicals used in food packaging materials on human health. *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research (JETIR)*, 6(6). <https://www.jetir.org/papers/JETIR1908A20.pdf>
- Sarnyai, F., Kereszturi, É., Szirmai, K., Mátyási, J., Al-Hag, J. I., Csizmadia, T., Löw, P., Szelényi, P., Tamási, V., Tibori, K. (2022). Different metabolism and toxicity of trans fatty acids, elaidate and vaccenate compared to cis-oleate in HepG2 cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7298. <https://doi.org/10.3390/ijms23137298>
- Schaich, K. M. (2020). Toxicity of lipid oxidation products consumed in the diet. In F. Shahidi (Ed.), *Bailey's Industrial Oil and Fat Products* (7th ed.). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/047167849X.bio116>
- Scott, K. P., Antoine, J.-M., Midtvedt, T., van Hemert, S. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 361, k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- Seidle, T., Stephens, M. L. (2009). Bringing toxicology into the 21st century: A global call to action. *Toxicology in Vitro*, 23(8), 1576-1579. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.06.012>
- Sezgin, A. C., Ayyıldız, S. (2017). *Food additives: Colorants*. https://www.researchgate.net/publication/322404775_Food_Additives_Colorants
- Shabalala, S. C., Johnson, R., Basson, A. K., Ziqubu, K., Hlengwa, N., Mthembu, S. X. H., Mabhida, S. E., Mazibuko-Mbeje, S. E., Hanser, S., Cirilli, I. (2022). Detrimental effects of lipid peroxidation in type 2 diabetes: Exploring the neutralizing influence of antioxidants. *Antioxidants*, 11(10), 2071. <https://doi.org/10.3390/antiox11102071>
- Shafiq, M., Anjum, S., Hano, C., Anjum, I., Abbasi, B. H. (2020). An overview of the applications of nanomaterials and nanodevices in the food industry. *Foods*, 9(2), 148. <https://doi.org/10.3390/foods9020148>
- Shaki, F., Amirkhanloo, M., Chahardori, M. (2024). The future and application of artificial intelligence in toxicology. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology*, 13(1). https://apjmt.mums.ac.ir/article_24571_79e544ddc423016037ab254f2e5e7e8d.pdf
- Shapla, U. M., Solayman, M., Alam, N., Khalil, M. I., & Gan, S. H. (2018). 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) levels in honey and other food products: Effects on bees and human health. *Chemistry Central Journal*, 12(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0408-3>
- Shi, H. (2024). Neurotoxic mechanisms and safety assessment of nanomaterials in neurotoxicology. In *Proceedings of the 2nd International Conference on Materials Engineering, New Energy and*

- Chemistry (MENECA 2024). *MATEC Web of Conferences*, 404, 04006. <https://doi.org/10.1051/mateconf/202440404006>
- Shi, J., Wang, Y., Cheng, L., Wang, J., Raghavan, V. (2022). Gut microbiome modulation by probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics: a novel strategy in food allergy prevention and treatment. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(17), 5984–6000. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2160962>
- Siciliano, R. A., Reale, A., Mazzeo, M. F., Morandi, S., Silveti, T., Brasca, M. (2021). Paraprobiotics: A new perspective for functional foods and nutraceuticals. *Nutrients*, 13(4), 1225. <https://doi.org/10.3390/nu13041225>
- Siddique, M. A. B., Brunton, N. (2019). Food glycoalkaloids: Distribution, structure, cytotoxicity, extraction, and biological activity. In *Alkaloids – Their importance in nature and human life*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.82780>
- Siddiqui, S. A., Singh, S., Bahmid, N. A., Mehany, T., Shyu, D. J. H., Assadpour, E., Malekjani, N., Castro-Muñoz, R., Jafari, S. M. (2023). Release of encapsulated bioactive compounds from active packaging/coating materials and its modeling: A systematic review. *Colloids and Interfaces*, 7(2), 25. <https://doi.org/10.3390/colloids7020025>
- Silva, A., Mateus, A. R. S., Barros, S. C., Silva, A. S. (2023). Ergot alkaloids on cereals and seeds: Analytical methods, occurrence, and future perspectives. *Molecules*, 28(20), 7233. <https://doi.org/10.3390/molecules28207233>
- Silva, H. D., Cerqueira, M. A., Vicente, A. A. (2012). Nanoemulsions for food applications: Development and characterization. *Food and Bioprocess Technology*, 5, 854–867. <https://doi.org/10.1007/s11947-011-0683-7>
- Silvestre, C., Duraccio, D., Cimmino, S. (2011). Food packaging based on polymer nanomaterials. *Progress in Polymer Science*, 36(12), 1766–1782. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.02.003>
- Simões de Borba, V., Caldas Barbosa, S., Kupski, L., Primel, E. G. (2024). Acrylamide, hydroxymethylfurfural and furfural in ready-to-eat foods consumed by child population: Presence, risk assessment and future perspectives. *Food Chemistry*, 457, 140086. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.140086>
- Sin, J. E. V., Shen, P., Teo, G. S., Neo, L. P., Huang, L., Chua, P., Tan, M. W., Wu, Y., Li, A., Er, J. C., Chan, S. H. (2023). Surveillance of veterinary drug residues in food commonly consumed in Singapore and assessment of dietary exposure. *Heliyon*, 9(3), e21160. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21160>
- Singh, B. P., Rohit, Manju, K. M., Sharma, R., Bhushan, B., Ghosh, S., Goel, G. (2023). Nano-conjugated food-derived antimicrobial peptides as

- natural biopreservatives: A review of technology and applications. *Antibiotics*, 12(2), 244. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020244>
- Singh, R., Dutt, S., Sharma, P., Sundramoorthy, A. K., Dubey, A., Singh, A., Arya, S. (2023). Future of nanotechnology in food industry: Challenges in processing, packaging, and food safety. *Global Challenges*, 7(1), 2200209. <https://doi.org/10.1002/gch2.202200209>
- Singh, S., Kumar, V., Gill, J. P. K., Datta, S., Singh, S., Dhaka, V., Kapoor, D., Wani, A. B., Dhanjal, D. S., Kumar, M., Harikumar, S. L., & Singh, J. (2020). Herbicide glyphosate: Toxicity and microbial degradation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(20), 7519. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207519>
- Sinicropi, M. S., Iacopetta, D., Ceramella, J., Catalano, A., Mariconda, A., Pellegrino, M., Saturnino, C., Longo, P., Aquaro, S. (2022). Triclosan: A small molecule with controversial roles. *Antibiotics*, 11(6), 735. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060735>
- Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., Chaiyasut, C. (2019). Toxins in fermented foods: Prevalence and preventions—A mini review. *Toxins*, 11(1), 4. <https://doi.org/10.3390/toxins11010004>
- Smolinska, S., Popescu, F.-D., Zemelka-Wiacek, M. (2025). A review of the influence of prebiotics, probiotics, synbiotics, and postbiotics on the human gut microbiome and intestinal integrity. *Journal of Clinical Medicine*, 14(11), 3673. <https://doi.org/10.3390/jcm14113673>
- Sodano, V. (2023). Nanotechnology and food system: Assessing the European Union regulatory system. *European Journal of Environment and Development*, 3(5), 25–31. <https://pdfs.semanticscholar.org/b4bf/0a7ac7f14a30a58eda03846b37806c8b28fd.pdf>
- Sokołowska, G., Jabłońska-Trypuć, A., Naumowicz, M., Krętowski, R., Wydro, U., Wołejko, E., Cechowska-Pasko, M., Estevan Martínez, C., Pietryczuk, A., Cudowski, A. (2025). Toxicological studies of fungicides frequently detected in drinking water using in vitro biological models. *Desalination and Water Treatment*, 321, 100997. <https://doi.org/10.1016/j.dwt.2025.100997>
- Song, D., Wang, X., Ma, Y., Liu, N.-N., Wang, H. (2023). Beneficial insights into postbiotics against colorectal cancer. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1111872. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1111872>
- Sonwani, S., Madaan, S., Arora, J., Suryanarayan, S., Rangra, D., Mongia, N., Vats, T., Saxena, P. (2021). Inhalation exposure to atmospheric nanoparticles and its associated impacts on human health: A review. *Frontiers in Sustainable Cities*, 3, 690444. <https://doi.org/10.3389/frsc.2021.690444>
- Sorrentino, A., Gorrasi, G., Vittoria, V. (2007). Potential perspectives of bio-nanocomposites for food packaging applications. *Trends in Food*

- Science & Technology*, 18(2), 84–95.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2006.09.004>
- Sosa-Ferrera, Z., Mahugo-Santana, C., Santana-Rodríguez, J. J. (2013). Analytical methodologies for the determination of endocrine disrupting compounds in biological and environmental samples. *BioMed Research International*, 2013, Article ID 674838.
<https://doi.org/10.1155/2013/674838>
- Średnicka, P., Juszczuk-Kubiak, E., Wójcicki, M., Akimowicz, M., Roszko, M. Ł. (2021). Probiotics as a biological detoxification tool of food chemical contamination: A review. *Food and Chemical Toxicology*, 153, 112306.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112306>
- Stuparu-Cretu, M., Braniste, G., Necula, G.-A., Stanciu, S., Stoica, D., Stoica, M. (2023). Metal oxide nanoparticles in food packaging and their influence on human health. *Foods*, 12(9), 1882.
<https://doi.org/10.3390/foods12091882>
- Su, Q., Zhao, X., Zhang, X., Wang, Y., Zeng, Z., Cui, H., Wang, C. (2023). Nano functional food: Opportunities, development, and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 234.
<https://doi.org/10.3390/ijms24010234>
- Sun, A., Wang, W.-X. (2023). Human exposure to microplastics and its associated health risks. *Environmental Science & Technology*, 57(5), 1858–1872. <https://doi.org/10.1021/envhealth.3c00053>
- Tao, Q., Ding, H., Wang, H., Cui, X. (2021). Application research: Big data in food industry. *Foods*, 10(9), 2203.
<https://doi.org/10.3390/foods10092203>
- Tavakkoli-Moghaddam, R., Ghahremani-Nahr, J., Samadi Parviznejad, P., Nozari, H., Najafi, E. (2022). Application of internet of things in the food supply chain: A literature review. *Journal of Applied Research on Industrial Engineering*, 9(4), 475–492. https://www.journal-aprie.com/article_138306_72706dd7479471568dad99444e580de3.pdf
- Thirumalai, A., Harini, K., Pallavi, P., Gowtham, P., Girigoswami, K., Girigoswami, A. (2022). Nanotechnology driven improvement of smart food packaging. *Materials Research Innovations*, 27(4), 223–232.
<https://doi.org/10.1080/14328917.2022.2114667>
- Tinoco, R., Tinoco, R., Parsonnet, J., Halperin, D. (1993). *Paraquat Poisoning in Southern Mexico: A Report of 25 Cases*. In *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 48(2), 78–80.
<https://doi.org/10.1080/00039896.1993.9938398>.
- Tricotteaux-Zarqaoui, S., Lahimer, M., Abou Diwan, M., Corona, A., Candela, P., Cabry, R., Bach, V., Khorsi-Cauet, H., Benkhalifa, M. (2024). Endocrine disruptor chemicals exposure and female fertility declining:

- From pathophysiology to epigenetic risks. *Frontiers in Public Health*, 12, 1466967. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1466967>
- Tsatsakis, A. M., Nawaz, M. A., Tutelyan, V. A., Golokhvast, K. S., Kalantzi, O.-I., Chung, D. H., Kang, S. J., Coleman, M. D., Tyshko, N., Yang, S. H., Chung, G. (2017). Impact on environment, ecosystem, diversity and health from culturing and using GMOs as feed and food. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 108–121. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.06.033>
- Tudi, M., Ruan, H. D., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., Chu, C., Phung, D. T. (2021). Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1112. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031112>
- Valmiki, N., Parashar, Y. (2024). Artificial intelligence techniques for path optimization in food delivery: A comprehensive survey. *International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT)*, 12(11). <https://ijcrt.org/papers/IJCRT2411258.pdf>
- Vasse, G. F., Melgert, B. N. (2024). Microplastic and plastic pollution: Impact on respiratory disease and health. *European Respiratory Review*, 33, 230226. <https://doi.org/10.1183/16000617.0226-2023>
- Vázquez-Boland, J. A., Kryptou, E., Scotti, M. (2017). *Listeria* placental infection. *mBio*, 8(4), e00949-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00949-17>
- Vicedo, T., Navas, I., María-Mojica, P., García-Fernández, A. J. (2024). Widespread use of anticoagulant rodenticides in agricultural and urban environments: A menace to the viability of the endangered Bonelli's eagle (*Aquila fasciata*) populations. *Environmental Pollution*, 358, 124530. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.124530>
- Vinderola, G., Sanders, M. E., Salminen, S., & Szajewska, H. (2022). Postbiotics: The concept and their use in healthy populations. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1002213. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1002213>
- Visciano, P., Schirone, M., Berti, M., Milandri, A., Tofalo, R., Suzzi, G. (2016). Marine biotoxins: Occurrence, toxicity, regulatory limits and reference methods. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1051. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01051>
- vom Saal, F. S., Vandenberg, L. N. (2021). Update on the health effects of bisphenol A: Overwhelming evidence of harm. *Endocrinology*, 162(3), 1–25. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa171>
- Wang, G., Ding, T., Ai, L. (2024). Editorial: Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics on intestinal health and disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1430312. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1430312>

- Wang, H., Chu, X., Du, P., He, H., He, F., Liu, Y., Wang, W., Ma, Y., Wen, L., Wang, Y., Oz, F., Abd El-Aty, A. M. (2023). Unveiling heterocyclic aromatic amines (HAAs) in thermally processed meat products: Formation, toxicity, and strategies for reduction – A comprehensive review. *Food Chemistry: X*, 19, 100833. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100833>
- Wang, H., Zhang, X., Wang, L. (2001). Food poisoning due to methamidophos-contaminated vegetables. *Journal of Food Protection*, 64(9), 1378–1380. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-64.9.1378PubMed>
- Wang, Y., Wang, P., Fan, T., Ren, T., Zhang, N., Zhao, L., Zhong, R., Sun, G. (2024). From molecular descriptors to the developmental toxicity prediction of pesticides/veterinary drugs/bio-pesticides against zebrafish embryo: Dual computational toxicological approaches for prioritization. *Journal of Hazardous Materials*, 447, 134945. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.134945>
- Wink, S., Ellinger-Ziegelbauer, H., Hammad, S. (2023). Toxicity prediction based on artificial intelligence: A multidisciplinary overview. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 13(6), e1516. <https://doi.org/10.1002/wcms.1516>
- Winkiel, M. J., Chowański, S., Słocińska, M. (2022). Anticancer activity of glycoalkaloids from *Solanum* plants: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 979451. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.979451>
- Wondimu, K. T., Geletu, A. K., Kedir, W. M. (2025). Recent developments in monitoring of organophosphorus pesticides in food samples. *Journal of Agriculture and Food Research*, 13, 101709. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2025.101709>
- World Health Organization. (2015). *Estimates of the global burden of foodborne diseases*. WHO Press. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565165>
- World Health Organization. (2022). *Pesticide residues in food*. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pesticide-residues-in-foodWorld Health Organization>
- Wu, L., Zhang, C., Long, Y., Chen, Q., Zhang, W., & Liu, G. (2021). Food additives: From functions to analytical methods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(30), 1–22. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1929823>
- Xiong, K., Li, M.-m., Chen, Y.-q., Hu, Y.-m., Jin, W. (2024). Formation and reduction of toxic compounds derived from the Maillard reaction during the thermal processing of different food matrices. *Journal of Food Processing*, 87(9), 100338. <https://doi.org/10.1016/j.jfp.2024.100338>
- Xu, X., Liu, A., Hu, S., Ares, I., Martínez-Larrañaga, M.-R., Wang, X., Martínez, M., Anadón, A., Martínez, M.-A. (2022). Synthetic phenolic

- antioxidants: Metabolism, hazards and mechanism of action. *Food Chemistry*, 366, 129488.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129488>
- Xuan, L., Ju, Z., Skonieczna, M., Zhou, P.-K., Huang, R. (2023). Nanoparticles-induced potential toxicity on human health: Applications, toxicity mechanisms, and evaluation models. *MedComm*, 4, e327.
<https://doi.org/10.1002/mco2.327>
- Yan, Y., Guo, F., Liu, K., Ding, R., Wang, Y. (2023). The effect of endocrine-disrupting chemicals on placental development. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1059854.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1059854>
- Yang, M., Wang, Y., Yang, G., Wang, Y., Liu, F., Chen, C. (2024). A review of cumulative risk assessment of multiple pesticide residues in food: Current status, approaches and future perspectives. *Trends in Food Science & Technology*, 142, 104340.
<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2024.104340>
- Yates, J., Kadiyala, S., Deeney, M., Carriedo, A., Gillespie, S., Heindel, J. J., Maffini, M. V., Martin, O., Monteiro, C. A., Scheringer, M., Touvier, M., Muncke, J. (2024). A toxic relationship: ultra-processed foods & plastics. *Globalization and Health*, 20, 74.
<https://doi.org/10.1186/s12992-024-01078-0>
- Yee, M. S.-L., Hii, L.-W., Looi, C. K., Lim, W.-M., Wong, S.-F., Kok, Y.-Y., Tan, B.-K., Wong, C.-Y., & Leong, C.-O. (2021). Impact of microplastics and nanoplastics on human health. *Nanomaterials*, 11(2), 496.
<https://doi.org/10.3390/nano11020496>
- Yimaer, A., Chen, G., Zhang, M. Childhood pesticide poisoning in Zhejiang, China: a retrospective analysis from 2006 to 2015. *BMC Public Health* 17, 602 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4505-3>
- You, S., Ma, Y., Yan, B., Pei, W., Wu, Q., Ding, C., Huang, C. (2022). The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review. *Frontiers in Nutrition*, 9, Article 1000517.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1000517>
- Youssef, A. M., Abdel-Aziz, M. S. (2016). Polymer-based nanocomposites for food packaging applications. *Environmental Chemistry Letters*, 14, 1–18. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91611-0.00001-3>
- Zeveidegani, S. K., Saber, E., Baraka, S. (2024). Artificial intelligence and artificial neural networks in toxicology: Challenges, perspectives and applications (Narrative review). *Romanian Journal of Pharmaceutical Practice*, 17(1–2), Article 3. <https://doi.org/10.37897/RJPhP.2024.1-2.3>
- Zhang, C., Qu, Z., Hou, J., Yao, Y. (2024). Contamination and control of mycotoxins in grain and oil crops. *Microorganisms*, 12(3), 567.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms12030567>

- Zhang, C., Wohlhueter, R., Zhang, H. (2016). Genetically modified foods: A critical review of their promise and problems. *Food Science and Human Wellness*, 5(3), 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2016.04.002>
- Zhang, Y., Gao, S., Li, H., Yang, T., Zheng, K., Guo, Z. M., Shi, J., Huang, X., Zou, X., Picchetti, P., Biedermann, F. (2025). Design principles of nanosensors for multiplex detection of contaminants in food. *Small*, 21(24), 2412271. <https://doi.org/10.1002/sml.202412271>
- Zhang, Z., Chen, Y., Deng, P., He, Z., Qin, F., Chen, Q., Wang, Z., Pan, H., Chen, J., Zeng, M. (2024). Research progress on generation, detection and inhibition of multiple hazards - acrylamide, 5-hydroxymethylfurfural, advanced glycation end products, methylimidazole - in baked goods. *Food Chemistry*, 431, 137152. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.137152>
- Zheng, L., Zhang, J., Yang, J., Wang, Y., Zhang, Y., Fang, K., Wu, J., Zheng, M. (2025). Association of the use of nonfood prebiotics, probiotics, and synbiotics with total and cause-specific mortality: A prospective cohort study. *Nutrition Journal*, 24(45). <https://doi.org/10.1186/s12937-025-01104-w>
- Zhu, Y., Zhou, Y., Wang, L., Xie, Y., Ma, X. (2022). The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1000517. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1000517>
- Ziarati, P., Alaedini, N., Khoshpey, B., Arbabi-Bidgoli, S., Moghimi, A. (2018). A comprehensive review: Toxicity of nanotechnology in the food industry. *Journal of Medical Discovery*, 3(2), Article jmd18010. <https://www.e-discoverypublication.com/wp-content/uploads/2018/06/JMD18010.pdf>
- Zielińska, A., Costa, B., Ferreira, M. V., Miguéis, D., Louros, J. M. S., Durazzo, A., Lucarini, M., Eder, P., Chaud, M. V., Morsink, M., Willemen, N., Severino, P., Santini, A., Souto, E. B. (2020). Nanotoxicology and nanosafety: Safety-by-design and testing at a glance. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(13), 4657. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134657>
- Zimdahl, R. L. (2018). Introduction to chemical weed control. In *Fundamentals of weed science* (5th ed., pp. 389–412). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-04331-3>
- Zimdahl, R. L. (2018a). Properties and uses of herbicides. In *Fundamentals of weed science* (5th ed., pp. 463–499). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-04331-3>
- Кавраковски, З., Рафајловска, В. (2023). *Токсикологија на храна* (второ издание). Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Технолошко-металуршки факултет. https://www.researchgate.net/publication/359297488_TOKSIKOLOGIJA_NA_HRANAvtoro_izdanie

Ниту еден дел од оваа публикација не смее да биде репродуциран на било кој начин без претходна писмена согласност на авторот

Е-издание: <https://ukim.edu.mk/e-book/00165>