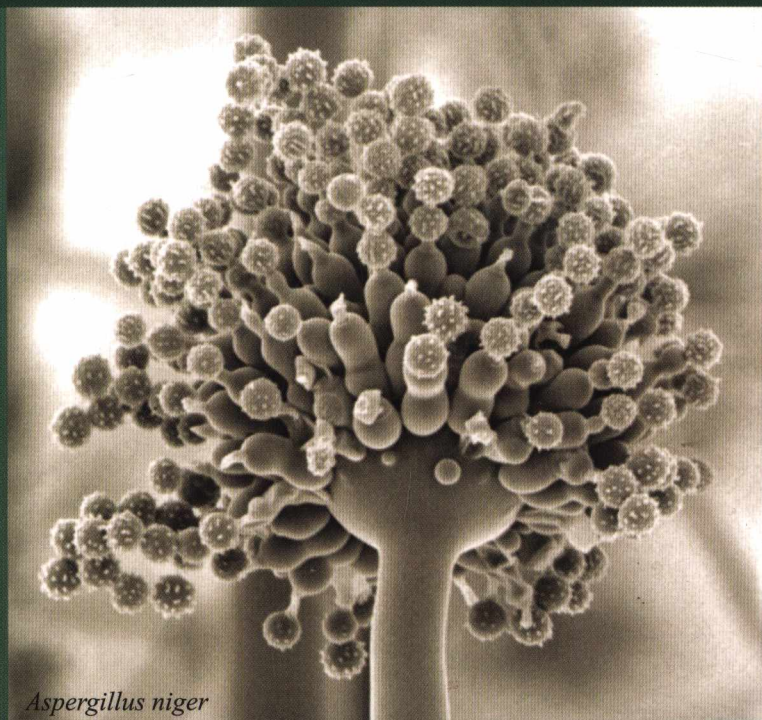




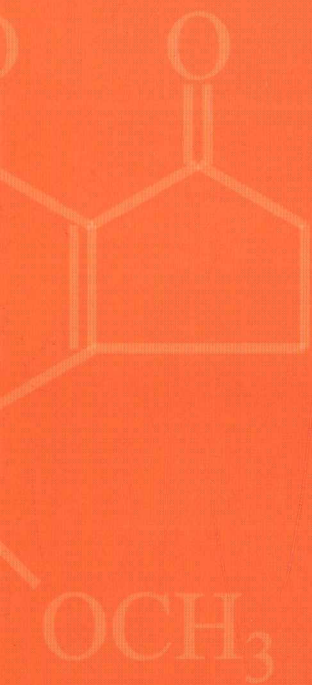
С.А. Воронов
Ю.Б. Стецишин
Ю.В. Панченко
В.П. Васильєв

ТОКСИКОЛОГІЧНА ХІМІЯ

ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ



Aspergillus niger



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

**ТОКСИКОЛОГІЧНА
ХІМІЯ
ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ
ТА КОСМЕТИЧНИХ
ЗАСОБІВ**

Підручник

Затвердило Міністерство освіти і науки України

За редакцією проф. С.А. Воронова

Львів
Видавництво Львівської політехніки
2010

Рецензенти:

Яворовський О.П., доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, завідувач кафедри гігієни праці і професійних хвороб, член-кор. АМН України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України;

Зіменковський Б.С., доктор фармацевтичних наук, професор, ректор Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії;

Ткач В.І., доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри аналітичної хімії Українського державного хіміко-технологічного університету

*Затвердило Міністерство освіти і науки України
як підручник для студентів напрямку підготовки "Хімічна технологія та інженерія"
(лист № 1/ПІ-5418 від 21.06. 2010 р.)*

Воронов С.А.

Т 517 **Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів:** підручник / С.А. Воронов, Ю.Б. Стецишин, Ю.В. Панченко, В.П. Васильєв; за ред. проф. С.А. Воронова. – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2010. – 316 с.

ISBN 978-617-607-001-6

У підручнику подано основні дані про певні класи ксенобіотиків, що можуть міститись у харчових продуктах та косметичних засобах. Особливу увагу приділено аспектам потрапляння токсикантів із зовнішнього середовища у організм людини, їх токсичній дії, методам їх виявлення та запобігання отруєнням. Значну увагу в підручнику приділено проблемі використання харчових добавок і компонентів косметичних засобів та можливим проявам їх токсичності.

Для студентів спеціальності "Хімічна технологія харчових добавок та косметичних засобів". Також може бути цікавим студентам харчових спеціальностей, токсикологам, медикам та біологам.

УДК 664:687.5:615.9(075.8)
ББК 36:35.68:52.84]я73

© Воронов С.А., Стецишин Ю.Б.,
Панченко Ю.В., Васильєв В.П., 2010
© Національний університет
"Львівська політехніка", 2010

ISBN 978-617-607-001-6

ЗМІСТ

Передмова	7
Вступ	8
Розділ 1. Предмет токсикологічної хімії харчових продуктів та косметичних засобів.	
Історія виникнення та становлення токсикології.	
Поняття про основні небезпеки отруєння харчового походження	11
1.1. Предмет токсикологічної хімії харчових продуктів та косметичних засобів	11
1.2. Основні етапи історії токсикології	14
1.3. Поняття про основні небезпеки отруєння харчового походження	17
1.3.1. Небезпека отруєнь, пов'язана із забрудненням навколишнього середовища	18
1.3.2. Небезпека отруєнь сполуками природного походження	18
1.3.3. Небезпека отруєнь токсикантами мікробного походження	18
1.3.4. Небезпека отруєнь, пов'язана з дисбалансом харчових речовин	19
1.3.5. Небезпека отруєнь харчовими добавками	19
Розділ 2. Біотики, ксенобіотики, гомеостаз. Загальні уявлення про механізм взаємодії організму та ксенобіотиків	21
2.1. Біотики, ксенобіотики, гомеостаз	21
2.2. Загальні уявлення про механізм взаємодії організму та ксенобіотиків	23
2.3. Фактори, що впливають на токсичність хімічних сполук. Основи термінології в токсикології. Поняття "доза токсиканту"	26
Розділ 3. Шляхи проникнення токсикантів в організм людини. Маршрути поширення токсикантів у організмі	31
3.1. Шляхи проникнення токсикантів в організм людини	32
3.1.1. Абсорбція в шлунково-кишковому тракті (gastrointestinal absorption)	32
3.1.2. Шкірна абсорбція токсикантів (dermal absorption)	34
3.1.3. Дихальний шлях проникнення токсикантів (respiratory penetration)	37
3.1.4. Проникнення токсикантів в організм крізь плацента	39
3.2. Поширення токсикантів в організмі людини. Фізико-хімічні властивості токсикантів та їх зв'язування білками	39
3.3. Вплив фізико-хімічних властивостей токсиканту та середовища на його дифузю	42
3.4. Поняття про токсикокінетику	43
Розділ 4. Молекулярні механізми поширення токсикантів у організмі людини. Потрапляння токсикантів у клітини	47
4.1. Загальні уявлення про будову клітинних мембран	48
4.2. Класифікація мембран за механізмом перенесення токсикантів у клітини	52
4.2.1. Механізми транспорту крізь клітинну мембрану до клітини	55
4.2.1.1. Пасивна дифузія	56
4.2.1.2. Мембранний транспорт за допомогою білка-переносника	56
4.3. Рецептори	58
Розділ 5. Метаболізм ксенобіотиків. Реакції I та II стадій метаболізму ксенобіотиків	60
5.1. Реакції I стадії метаболізму ксенобіотиків	62
5.1.1. Мікросомальне окиснення ксенобіотиків	62
5.1.1.1. Цитохром P450-залежні монооксигеназні системи	63
5.1.1.2. Флавіновмісні монооксигеназні системи	68
5.1.2. Реакції немікросомального окиснення ксенобіотиків	69

5.1.3. Реакції кооксидації ксенобіотиків циклооксигеназами	71
5.1.4. Реакції відновлення ксенобіотиків	72
5.1.5. Реакції гідролізу ксенобіотиків з естерними та амідними групами	73
5.1.6. Реакції гідратації епоксидів	75
5.1.7. Реакції за участі ДДТ дегідрохлоринази	75
5.2. Реакції II стадії метаболізму ксенобіотиків	76
5.2.1. Реакції кон'югації з глюкуроновою кислотою	76
5.2.2. Реакції кон'югації з сульфатами	77
5.2.3. Реакції метилювання	78
5.2.4. Реакції, які каталізують глутатіон S-трансфераза. Утворення меркаптурової кислоти	80
5.2.5. Реакції ацилювання	82
Розділ 6. Токсикологія та екотоксикологія нітрогеновмісних шкідливих речовин	86
6.1. Загальні уявлення про механізм взаємодії нітрогеновмісних шкідливих речовин з організмом	86
6.2. Джерела надходження нітратів і нітритів в організм людини	91
6.3. Визначення нітратів та нітритів у продуктах харчування	96
6.3.1. Визначення нітратів у рослинній сировині та продукції іонометричним методом	96
6.3.2. Визначення вмісту нітритів у ковбасах та інших м'ясопродуктах спектрофотометричним методом	100
Розділ 7. Токсикологія та екотоксикологія пестицидів	103
7.1. Дія хлорорганічних та фосфорорганічних пестицидів на живі організми	105
7.2. Характеристика пестицидів та шляхи їх потрапляння у продукти харчування	108
7.3. Визначення залишків пестицидів	117
7.3.1. Визначення залишків хлорорганічних пестицидів методом тонкошарової хроматографії	117
7.3.2. Якісна реакція на хлорофос та дихлофос	119
7.3.3. Визначення хлорофосу у воді та рослинних харчових продуктах методом тонкошарової хроматографії	120
Розділ 8. Токсикологія та екотоксикологія важких металів	122
8.1. Загальні уявлення про механізм взаємодії важких металів з організмом людини. Реагенти детоксикації важких металів	126
8.1.1. Токсикологія та екотоксикологія ртуті	129
8.1.2. Токсикологія та екотоксикологія свинцю	131
8.1.3. Токсикологія та екотоксикологія кадмію	133
8.1.4. Токсикологія та екотоксикологія міді	135
8.1.5. Токсикологія та екотоксикологія цинку	135
8.1.6. Токсикологія та екотоксикологія алюмінію	136
8.1.7. Токсикологія та екотоксикологія арсену	136
8.1.8. Токсикологія та екотоксикологія нікелю	137
8.2. Джерела забруднення продуктів харчування катіонами важких металів	139
8.3. Якісний аналіз суміші катіонів важких металів методом тонкошарової хроматографії	142
Розділ 9. Токсикологія та екотоксикологія радіонуклідів	146
9.1. Дія іонізуючого опромінення на організм людини	147
9.2. Контроль за вмістом радіонуклідів у продуктах харчування і продовольчій сировині	153
9.3. Сполеку-радіопротектори	161

9.4. Визначення радіоактивності у продуктах харчування	164
9.4.1. Визначення питомої сумарної β-радіоактивності м'яса, кісток та м'ясних продуктів за питомою активністю зольних залишків	164
Розділ 10. Токсикологія антибіотиків та гормональних препаратів	171
10.1. Джерела забруднення продуктів харчування антибіотиками	171
10.2. Класифікація антибіотиків та способи їх одержання. Оцінювання біологічної активності антибіотиків	174
10.2.1. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків аліциклічної будови (тетрациклінового ряду)	176
10.2.2. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків ароматичного ряду	179
10.2.3. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків гетероциклічної структури	180
10.2.4. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків глікозидів та аміноглікозидів	181
10.2.5. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків-макролідів	186
10.2.6. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків-поліпептидів	186
10.2.7. Хімічна структура та токсикологія деяких інших антибіотиків	189
10.3. Побічні реакції, що виникають при застосуванні антибіотиків	191
10.4. Хімічна структура та токсикологія гормональних препаратів	193
10.5. Виявлення антибіотиків у молоці	195
Розділ 11. Токсикологія мікотоксинів	197
11.1. Мікотоксини	198
11.1.1. Токсикологія афлатоксинів	199
11.1.2. Токсикологія трихотеценів	204
11.1.3. Токсикологія охратоксинів	205
11.1.4. Токсикологія зеараленону та його похідних	206
11.1.5. Токсикологія патуліну	206
11.1.6. Токсикологія інших мікотоксинів	207
11.2. Запобігання зараженню продуктів мікотоксинами та їх детоксикація	207
11.3. Контроль за вмістом мікотоксинів у продовольчій сировині та продуктах харчування	210
11.4. Визначення мікотоксинів у харчових продуктах	212
11.4.1. Визначення афлатоксинів В ₁ , В ₂ , G ₁ , G ₂ у харчових продуктах методом рідинної хроматографії	212
11.4.2. Визначення патуліну методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)	215
Розділ 12. Токсикологія харчових продуктів, забруднених мікроорганізмами	219
12.1. Ендотоксини та екзотоксини. Організація та молекулярний механізм дії токсичних молекул, продукованих бактеріями	221
12.1.1. Будова токсинів бактерій, молекулярний механізм їх дії	222
12.1.2. Максимально можлива токсичність. Токсоїда Антонова	223
12.1.3. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму стафілококами	225
12.1.4. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму стрептококами	227
12.1.5. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактеріями <i>Clostridium perfringens</i>	227
12.1.6. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактеріями роду <i>Proteus</i>	228

У 2004 році рішенням Міністерства науки та освіти України було створено спеціальність 7.091628 “Хімічна технологія харчових добавок та косметичних засобів”. Унікальність цієї спеціальності полягає у тому, що навчальний матеріал, який використовують для підготовки студентів, знаходиться на стику таких наук, як органічна, аналітична, колоїдна хімії, біохімія, біологія, технологія харчових продуктів та косметичних засобів.

Важливе місце у підготовці фахівців за спеціальністю “Хімічна технологія харчових добавок та косметичних засобів” займає дисципліна “Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів”. Знання та розуміння закономірностей поширення у природному середовищі токсикантів, їхнього перетворення і потрапляння у харчові продукти, а потім у організм людини необхідні для виявлення випадків отруєнь та запобігання їм. Значну увагу приділено токсикології компонентів косметичних засобів.

Написанню підручника передувало викладання авторами на кафедрі органічної хімії Національного університету “Львівська політехніка” лекційного та лабораторного курсів “Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів”.

Автори мають надію, що підручник буде корисним не тільки для студентів спеціальності “Хімічна технологія харчових добавок та косметичних засобів”, але й для студентів і викладачів харчових спеціальностей, судової хімії та спеціалістам з токсикології та гігієни харчування.

Автори будуть щиро вдячні за всі зауваження, критику і поради, які сприятимуть покращанню змісту підручника “Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів”.

12.1.7. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактеріями роду <i>Escherichia</i>	229
12.1.8. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактеріями <i>Bacillus cereus</i>	230
12.1.9. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактеріями роду <i>Salmonella</i> . Сальмонельоз.....	230
12.1.10. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактеріями <i>Clostridium botulinum</i> . Ботулізм	233
12.2. Виявлення бактеріального забруднення продуктів харчування	235
12.2.1. Виявлення бактеріального забруднення молока методом редуцтазної проби.....	235
12.2.2. Визначення домішки маститного молока.....	236
Розділ 13. Токсикологія харчових добавок	238
13.1. Токсикологія харчових барвників	245
13.2. Токсикологія ароматичних речовин	248
13.3. Токсикологія підсилювачів смаку та аромату	250
13.4. Токсикологія підсолоджувачів та цукрозамінників	252
13.5. Токсикологія харчових регуляторів кислотності та лужності.....	255
13.6. Токсикологія харчових стабілізаторів, загущувачів, комплексоутворювачів та желуючих агентів	256
13.7. Токсикологія харчових консервантів.....	258
13.8. Токсикологія харчових антиоксидантів.....	263
13.9. Визначення харчових добавок у продуктах харчування.....	265
13.9.1. Визначення бензойної і сорбінової кислот у харчових продуктах методом тонкошарової хроматографії.....	265
Розділ 14. Токсикологія компонентів парфумерних та косметичних засобів	268
14.1. Токсикологія жирних кислот, спиртів та восків.....	269
14.2. Токсикологія поверхнево-активних речовин, емульгаторів та змочувальних агентів	270
14.3. Токсикологія консервантів	273
14.4. Токсикологія ароматизаторів та фіксаторів запаху	276
14.5. Токсикологія барвників	281
14.6. Токсикологія відбілювачів шкіри	283
14.7. Токсикологія мінеральних олій	284
14.8. Визначення фторидів у зубній пасті методом іонометрії.....	184
Список літератури	287
Термінологічний словник	306
Предметний покажчик	312

ВСТУП

Розвиток харчової промисловості, використання сучасної сировини та створення новітніх методів у виробництві харчових продуктів обумовив виникнення нового напрямку хімії – харчової хімії. Харчова хімія (Food Chemistry) – фундаментальний напрям хімії, що вивчає хімічний склад продуктів та його зміни в процесі їх переробки. Це доволі молода наука, яка стрімко розвивається в останні десятиріччя. Хімії харчових продуктів присвячено ряд ґрунтовних наукових праць та підручників, наприклад, Potter N., Hotchikss G. “Food Science”, 1995; Fennema O.R. “Food Chemistry”, 2004; Нечаев А.П., Траубенберг С.Е., Кочеткова А.А. та ін. “Пищевая химия”, 2004.

Одночасно з розвитком харчової та косметичної промисловості значно збільшилась кількість природних і синтетичних речовин (харчових добавок та компонентів косметичних засобів), які використовуються у харчовій та косметичній промисловостях. У певних умовах вони можуть бути токсичними. Разом з тим через забруднення навколишнього середовища неухильно зростає рівень забруднення харчових продуктів та продовольчої сировини: важкими металами, поліхлорованими біфенілами та діоксинами, поліциклічними ароматичними вуглеводнями, пестицидами, анаболічними гормонами та антибіотиками, нітратами, нітритами, нітросоамінами, радіонуклідами тощо. Реальну небезпеку для здоров'я людей становлять також забруднювачі продуктів природного походження: мікотоксини, бактеріальні токсини та деякі сполуки, що містяться у природних джерелах. Ці проблеми досліджують та вирішують вчені-токсикологи, спеціалісти з гігієни харчування та фахівці з харчових технологій.

Слід зазначити, що історично підґрунтям сучасної токсикології була судова хімія. Впродовж певного періоду свого розвитку токсикологічна хімія була пов'язана переважно з судово-медичною токсикологією і називалась “Судовою хімією”. Надалі “Судова хімія” трансформувалась у “Токсикологічну хімію”. В останні десятиріччя “Токсикологічна хімія” перейшла на якісно новий рівень знань. Вона охоплює такі предмети, як аналітична хімія, органічна хімія, біохімія, фізіологія, екологія та навіть юридична справа. Зараз з'явився та широко використовується термін “екотоксикологічна хімія”, який означає хімічну суть перебування токсикантів у довколишньому середовищі, шляхи їх надходження у організм людини та прояви токсичної дії. У сучасних умовах проблема якості продуктів харчування з погляду токсикологічної хімії виявилася настільки актуальною, що від токсикологічної хімії доцільно відокремити такий напрямок, як “Токсикологічна хімія продуктів харчування”. Це підтверджується тим, що в останнє десятиріччя вийшли друком монографії та підручники, окремі

розділи яких присвячені токсикологічній хімії харчових продуктів: Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р. “Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини”, 1999; Штабський Б.М. “Гігієна харчування з основами нутриціології”, 1999, 2007; Ісідоров В.А. “Вступ у хімічну екотоксикологію”, 1999; Пономарьов П.Х., Сирохман І.В. “Безпека харчових продуктів та продовольчої сировини”, 1999; E. Hodgson “A Textbook of Modern Toxicology”, 2004; Дубініна А., Малюк Л., Селютіна та ін. “Токсичні речовини у харчових продуктах та методи їх визначення”, 2007. У цих виданнях автори детально проаналізували та розкрили певні проблеми токсикологічної хімії продуктів харчування, проте підручника, який би охоплював всі проблеми токсикологічної хімії харчових продуктів, до сьогодні немає.

У зв'язку з інтенсивним застосуванням хімічних речовин у харчовій і косметичній промисловості традиційні об'єкти хіміко-токсикологічного аналізу як складової токсикологічної хімії (наприклад, лікарські речовини) доповнились харчовими добавками і косметичними засобами. При цьому важливо знати та розуміти шляхи потрапляння токсичних речовин в організм, їх взаємодію з рецепторами та проникнення токсикантів у клітини організму, розподіл та зв'язування токсинів в організмі, їх перетворення у процесі метаболізму, проблеми запобігання інтоксикації організму, аналіз токсикантів у продуктах, можливі ризики використання харчових добавок, ризики, пов'язані з нераціональним харчуванням та законодавчі аспекти регулювання вмісту деяких сполук у продуктах харчування та косметичних засобах. Необхідність контролю за чужорідними токсичними речовинами харчових продуктів – центральний момент у дисципліні “Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів”. Сьогодні контроль за забрудненням харчових продуктів токсичними речовинами введений у багатьох країнах світу. Потрібно зауважити, що процес виявлення, ідентифікації окремих токсичних речовин у харчових продуктах та косметичних засобах трудомісткий і потребує спеціального аналітичного обладнання та фахівців високої кваліфікації.

“Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів” є дисципліною, формування якої відбувається в останні роки. Вона є прикладною наукою та складовою загального сучасного курсу “Токсикологічна хімія”.

Для підвищення рівня підготовки фахівців зі спеціальності “Хімічна технологія харчових добавок та косметичних засобів”, спеціалістів харчових технологій та токсикології і гігієни харчування потрібен сучасний підручник з дисципліни “Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів”. Автори зробили спробу створення такого підручника, використавши результати досліджень фахівців у галузі харчової токсикології, опубліковані в таких журналах, як “Проблеми харчування”, “Сучасні проблеми токсикології”, “Food Toxicology”, монографії та навчальні посібники українських та зарубіжних

вчених-токсикологів І.М. Трахтенберга, Ю.С. Кагана, Б.М. Штабського, М.Р. Гжегоцького, С. Н. Голікова, А. Альберта, відомих науковців у галузі фізіології, гігієни та біохімії харчування В.І. Смоляра та Г.Р. Робертса, спеціаліста у галузі молекулярної токсикології Е. Ходгсона, фахівців з харчових технологій Л.В. Донченка, А. Дубініної, В.А. Домарецького, А.П. Нечаєва, С.А. Войткевича, П.Х. Пономарьова, І.В. Сирохмана та багатьох інших. Інформацію про деяких видатних вчених-токсикологів також наведено у підручнику. Крім того, при написанні підручника широко використано дані комісії об'єднаного комітету експертів ФАО/ВООЗ про основні забруднювачі харчових продуктів (кодекс аліментаріус), Європейської комісії та громадської організації "Грінпіс" тощо.

Підручник створено насамперед для студентів спеціальності "Хімічна технологія харчових добавок та косметичних засобів", але автори мають надію, що він буде корисний науковцям та спеціалістам у галузях харчових технологій та парфумерно-косметичних засобів, медичним працівникам, а також усім, хто цікавиться токсикологією харчових та косметичних продуктів.

Розділ 1

Предмет токсикологічної хімії харчових продуктів та косметичних засобів. Історія виникнення та становлення токсикології. Поняття про основні небезпеки отруєння харчового походження

1.1. Предмет токсикологічної хімії харчових продуктів та косметичних засобів

Токсикологія (від гр. *toxikon* – отрута та *logos* – вчення) – це наука, яка вивчає властивості отруйних речовин та патологічні зміни в організмі, які спричинені ними.

Токсикологія (від гр. *toxikon* – отрута і *logos* – вчення) – це наука, яка вивчає властивості отруйних речовин та патологічні зміни в організмі, спричинені ними.

Токсикологія також вивчає ефективні методи та засоби виявлення токсикантів, а також методи профілактики отруєнь. Зрозуміло, що загалом токсикологія – прикладна наука, яка має на меті підвищення якості життя, захист здоров'я людини та навколишнього середовища. *Токсикологія ґрунтується на широкому використанні спектра знань та досягнень інших наук, зокрема аналітичної та органічної хімії, біохімії, фізіології, епідеміології, імунології, екології та біоматематики.* Разом з тим, розвиток токсикології неможливий без досягнень таких її складових, як судова медицина, клінічна токсикологія, фармакологія та індустріальна гігієна. Важливими складовими сучасної токсикології також є судова токсикологія, промислова токсикологія, токсикологія отруйних рослин тощо.

Історично підґрунтям сучасної токсикології була судова хімія. Раніше токсикологічна хімія була пов'язана переважно з судово-медичною токсикологією і називалась "Судовою хімією". Згодом "Судова хімія" трансформувалась у "Токсикологічну хімію". Варто зазначити, *що на початку ХХ ст. І. Гадамар розглядав токсикологію як науку, яка складається з двох частин, а саме – медико-фізіологічну частину та власне хімічну токсикологію.* З іншого боку, інколи ототожнюють поняття "Токсикологічна хімія" і поняття "Хіміко-токсикологічний аналіз". *Хіміко-токсикологічний аналіз є сукупністю науково обґрунтованих методів, які застосовуються на практиці для виділення, ідентифікації та кількісного визначення токсичних речовин. Безумовно, він є одною з основних складових сучасної токсикології.*

Дисципліна "Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів" (ТХПКЗ) є принципово новою дисципліною, формування якої відбувається в останні роки.

Дисципліна "Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів" (ТХПКЗ) є принципово новою дисципліною, формування якої відбувається в останні роки. Вона є прикладною наукою та

складовою загального сучасного курсу "Токсикологічна хімія". З розвитком харчової та косметичної промисловості значно збільшився перелік *природних і синтетичних речовин (харчових добавок та компонентів косметичних засобів), які використовуються у харчовій та косметичній промисловостях. Сьогодні відомо понад дві тисячі найменувань харчових добавок та компонентів косметичних засобів. У певних умовах вони можуть бути токсичними.* Разом з тим у зв'язку з забрудненням навколишнього середовища *постійно зростає забруднення харчових продуктів та продовольчої сировини нітратами та нітритами, радіонуклідами, пестицидами, важкими металами тощо.* Під час харчування актуальним залишається *питання дисбалансу компонентів харчових продуктів – вітамінів, білків, амінокислот, вуглеводів, мікроелементів, жирів, що приводить до різноманітних інтоксикацій організму.*

Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів вивчає методи виявлення токсичних речовин у харчових і косметичних продуктах і харчовій сировині та методи їх кількісної ідентифікації. *Вона також вивчає харчову інтоксикацію внаслідок стафілококового отруєння та ботулізму, а також харчову інфекцію, яку викликають віруси, сальмонели та інші мікроорганізми та інтоксикацію, яка пов'язана з дисбалансом поживних компонентів харчових продуктів.*

У зв'язку з інтенсивним застосуванням хімічних речовин у харчовій і косметичній промисловості, традиційні об'єкти хіміко-токсикологічного аналізу (наприклад, лікарські речовини) доповнилися харчовими добавками та компонентами косметичних засобів. Користуючись методами ТХПКЗ, можна встановити граничнодопустимі та максимально допустимі рівні (МДР) харчових добавок та компонентів косметичних засобів, їх допустиму добову дозу та допустиме добове споживання. При цьому *важливо знати та розуміти шляхи проникнення токсичних речовин в організм, їх взаємодію з рецепторами та проникнення токсикантів у клітини організму, розподіл та зв'язування токсинів в організмі.* Можна сказати, що *токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів має дати відповідь, як і чому деякі речовини спричиняють руйнування у біологічних системах, перш за все, в живому організмі, які закінчуються токсичними ефектами.*

Отруєння токсичними речовинами вивчаються з погляду *токсикодинаміки та токсикокінетики.* Під терміном "*токсикодинаміка*" розуміють *механізм дії токсичних речовин на організм.*

Токсикокінетика вивчає процеси, які відбуваються з отруйними речовинами в організмі (їх всмоктування, розподіл, перетворення отруйних речовин в організмі, виділення з організму тощо). Знання токсикокінетики отрут дає змогу правильно вибрати органи та біологічні рідини, які підлягають хіміко-токсикологічному дослідженню (аналізу), правильно оцінити результати хіміко-токсикологічного аналізу та вирішити інші важливі питання, які пов'язані зі встановленням причин отруєнь.

Отрута (токсикант) – це сполука, яка спричиняє випадковий або навмисний, шкідливий вплив на живий організм. *Отрута – це кількісне поняття.* Практично кожна речовина є шкідливою в певній дозі, водночас вона може не шкодити організму за децю нижчого дозування. Між цими двома межами є діапазон можливих ефектів отруєння від довготривалого хронічного отруєння до безпосереднього летального отруєння.

Отрута (токсикант) – це сполука, яка спричиняє випадковий або навмисний, шкідливий вплив на живий організм. Отрута – це кількісне поняття.

Дія отрути (токсиканту) містить також біологічний аспект. Це пов'язано з тим, що дія (токсичність) отрути може бути відносно безпечна для окремих видів живих організмів порівняно з іншими. Наприклад, деякі тварини можуть безпечно споживати рослину *Belladonna*, тоді як інші гинуть внаслідок її вживання. Чотирихлористий вуглець є потужним токсикантом для багатьох організмів, але він є відносно безпечним для курчат.

Концепція Парацельса "оптимальна доза диференціює отруту від лікувального засобу" є основою для фармацевтичної терапії. Типову криву відповіді організму на введену дозу токсиканту наведено на рис. 1.1.

Крива відповіді дозування показує процент відповіді організму на дозування. Доза, за якої починаються зміни в організмі (склад крові, тиск тощо), відома як "порогове" дозування. Це значення може бути використане для того, щоб визначити, наприклад, безпечно споживання харчових добавок або домішок таких шкідливих для організму сполук, як пестициди, важкі метали тощо.

Тобто токсичність речовини (токсиканту) визначається її хімічними властивостями, контрольованим дозуванням та біологічними особливостями живих організмів.

Харчова токсикологія узагальнює дію токсикантів і диференціює їх за механізмами дії токсикантів.

Токсичність речовини (токсиканту) визначається її хімічними властивостями, контрольованим дозуванням та біологічними особливостями живих організмів.

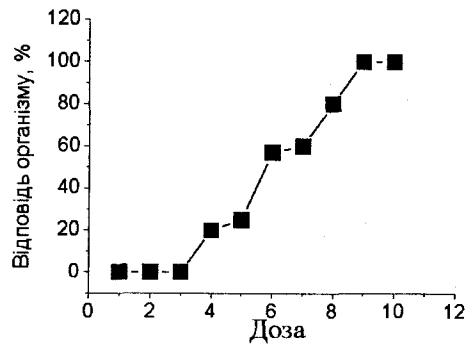


Рис. 1.1. Залежність відповіді організму від введеної дози токсиканту

1. **Канцерогени** – це сполуки, що призводять до трансформації (перетворення) клітин із звичайних у ракові.
2. **Тератогени** – це сполуки, що шкідливо впливають на ріст плоду та розвиток його клітин.
3. **Мутагени** – це сполуки, які впливають на генетичний матеріал клітин і зумовлюють спадковість цих впливів.
4. **Токсиканти** органів – це сполуки, що найбільше впливають на функції окремих органів та систем організму (нефротоксиканти, гепатотоксиканти, нейротоксиканти тощо).

Дію токсикантів та загалом токсичність визначають за допомогою **методів аналітичної хімії, біоаналізу та прикладної математики**. Саме вони у сукупності забезпечують методологію досліджень токсичності і дають можливість відповісти на основні питання токсикологічної хімії: **Чи є речовина токсичною? Як її хімічно ідентифікувати? Як аналізувати її дію як отрути? Який мінімальний рівень концентрації, при якому виникає отруйний ефект?**

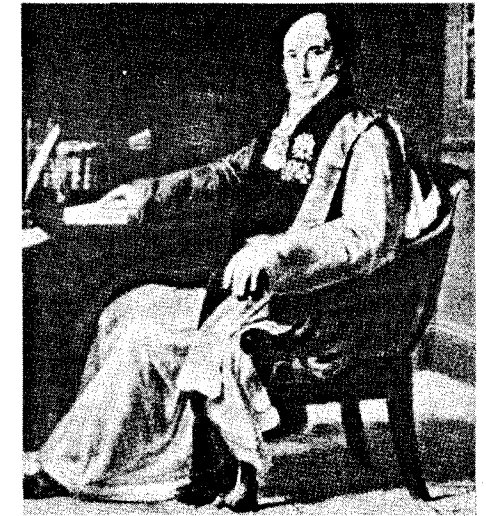
Зазвичай токсиканти потрапляють у живий організм (тіло) через шлунково-кишковий тракт, дихальні шляхи або шкіру.

1.2. Основні етапи історії токсикології

Про деякі отрути згадують ще в єгипетському папірусі (Ebers – 1500 до н.е.), а також у медичних роботах Гіппократа, Арістотеля, Теофрастуса (400 до 250 років до н. е.). Цікаво, що римський імператор Нерон (50 рік н. е.) використовував у побуті класифікацію рослин відповідно до їх отруйних та терапевтичних властивостей. Цю класифікацію розробив грек Діокорид. **Пара-**

цельс (1493–1541) перший сформулював основи розвитку сучасної токсикології. Саме він встановив важливість дозування речовин як ліків і створив концепцію дозування. Йому належить відоме твердження – “Всі речовини є отрутами. Немає нічого, що не є отрутою”. Саме правильним (оптимальним) дозуванням ліки відрізняються від отрути. Парацельс також першим вказав на обов’язковість експериментування при визначенні доз речовин як ліків. Певний внесок у розвиток токсикології як складової медицини зробили публікації Рамазіні (1700 р.). Доцільно зазначити, що Персиваль Потт у 1775 році опублікував роботу, в якій пов’язав виникнення раку шлунку в робітників, які чистили димоходи, з їхньою професійною діяльністю. У 1761 році було встановлено взаємозв’язок між раком носа та вживанням нюхального тютюну. **Батьком сучасної токсикології вважають іспанця Орфілу (1787–1853), який викладав у паризькому університеті.**

Саме він ідентифікував токсикологію як окрему науку. Метью Джозеф Бонавентура Орфіла – “батько” токсикологічної хімії – відомий як Орфіла. Він народився у 1787 р. на острові Мінорка, вивчав хімію у Валенсії та Барселоні. У Парижі у 1811 році став доктором медицини. Після цього обладнав лабораторію на вулиці Круа-де-Пті-Шан, де вивчав хімію отрут та читав лекції на приватних курсах, які він організував з цього предмета. У 1815 році Орфіла видав першу книжку, присвячену виключно проблемам токсикології під назвою “Загальна система токсикології”. У 1819 р. став професором медичної хімії Паризького університету. Саме під його впливом медичну хімію стали називати токсикологічною хімією. У 1821 році було опубліковано “Лекції із судової медицини”. Він став першим експертом у Європі з токсикології. Був деканом медичного факультету Паризького університету.



Метью Джозеф Бонавентура Орфіла – видатний судовий медик та хірург (1787–1853)

Епохальним відкриттям у токсикології стало відкриття англійського хіміка Джеймса Марша в 1836 році методу кількісного визначення арсену в організмі.

Суть методу полягає у здатності арсену під час взаємодії з сульфатною кислотою у присутності цинку утворювати газоподібний гідрид арсену. Гідрид,

проходячи крізь гарячу скляну трубку, розкладається на металічний арсен та водень (рис. 1.2). Металічний арсен осідає на стінках трубки у вигляді чорних плямок (рис. 1.3).

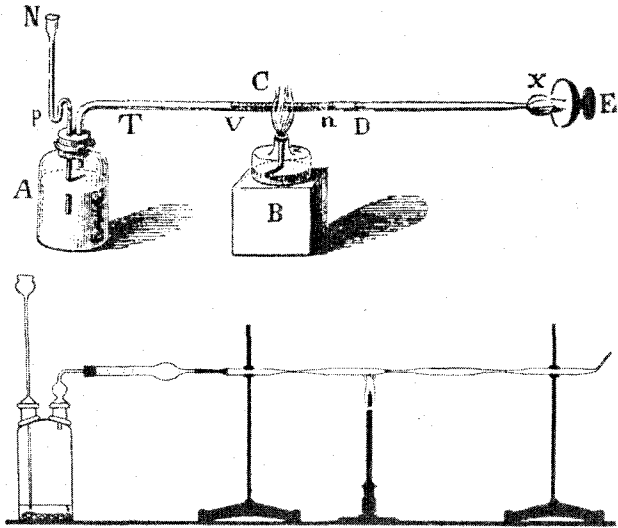


Рис. 1.2. Апарат Марша

У результаті подальших вдосконалень апарат почав визначати не лише наявність, але й кількість арсену в організмі. Саме з розробленням методів кількісного аналізу токсикантів слід пов'язувати трансформацію медичної хімії у токсикологічну хімію.

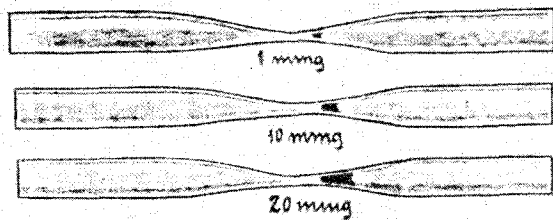


Рис. 1.3. Спостереження різної кількості арсену, виявленого в організмі

Роботи Орфілі та Джеймса Марша заклали підвалини токсикологічної хімії. Необхідно згадати також роботи Клода Бернарда (1813–1878), який вивчав дію отрути кураре. Саме тоді почалися роботи з дослідження отрут та їх систематизації. Отрути аналізували, оцінювали їхню токсичність, класифікували види отруйної дії та вивчали процеси детоксикації.

У 1962 році Рейчел Карсон звернула увагу світової наукової громадськості на екологію та токсикацію навколишнього середовища. Її книжка “Безмовна весна” зупинила бездумне використання пестицидів та інших хімічних сполук у сільському господарстві. Саме завдяки її діяльності було утворено Американське управління з охорони навколишнього середовища. Загально-визнано, що починаючи з 1960 року токсикологія вступила в стадію швидкого розвитку і від оглядової науки перейшла до стану прикладної науки, яка використовує математичні методи досліджень, вивчає механізми отруйної дії. Починаючи з 1970 року, робиться великий акцент на використання методів молекулярної біології, дослідження хімічної канцерогенності, ксенобіотичного метаболізму тощо.

1.3. Поняття про основні небезпеки отруєння харчового походження

Небезпека отруєння харчового походження, за Г. Робертсом, класифікується на декілька основних груп:

1. Небезпека отруєнь, яка пов'язана з забрудненням навколишнього середовища.
2. Небезпека отруєнь сполуками природного походження.
3. Небезпека отруєнь токсикантами мікробного походження.
4. Небезпека отруєнь, яка пов'язана з дисбалансом харчових речовин.
5. Небезпека отруєнь харчовими добавками.

У 1978 році в матеріалах симпозіуму (Стокгольм), який був присвячений проблемам зв'язку харчових продуктів та виникнення раку, було зазначено, що “Найважливішими потенційними джерелами небезпеки в харчових продуктах є, по-перше, мікробне зараження, а, по-друге, дисбаланс харчових речовин. Ризик, який пов'язаний з забрудненням навколишнього середовища, приблизно в 1000 разів менший, а ризик, пов'язаний з пестицидними залишками і харчовими добавками, приблизно ще в 100 разів менший. Природні компоненти харчових продуктів мають більшу токсичну дію порівняно із свідомо внесеними харчовими добавками”.

Сьогодні порядок потенційних небезпек розглядається і в іншій послідовності (Р. Карсон, В. Ейхлер). На першу позицію ставлять небезпеку отруєнь, пов'язану із забрудненням навколишнього середовища, а на останню – небезпеку, пов'язану із дисбалансом харчових речовин. Це пов'язано з прогресуючою забрудненістю навколишнього середовища, з одного боку, та успіхами медицини у профілактиці захворювань, – з іншого.

1.3.1. Небезпека отруєнь, пов'язана із забрудненням навколишнього середовища

Небезпека, пов'язана із забрудненням навколишнього середовища, зумовлена тим, що воно накопичує різноманітні шкідливі забруднювачі, а саме метали та їхні металоорганічні сполуки: арсен, ртуть, кадмій, свинець, станум тощо, а також шкідливі органічні сполуки: поліхлордифеніли та пестициди тощо. Токсиканти, які знаходяться у навколишньому середовищі, є достатньо стабільними. Вони мігрують у навколишньому середовищі та мають тенденцію до біоаккумуляції в природному харчовому ланцюзі та можуть біотрансформуватися у більш токсичні речовини. Виявлено вплив деяких речовин, наприклад, металів свинцю, ртуті та органічних токсикантів – поліхлордифенілів – на здоров'я новонароджених дітей та дітей молодшого віку у зв'язку з накопиченням цих речовин у продуктах харчування та навіть у материнському молоці.

1.3.2. Небезпека отруєнь сполуками природного походження

Багато сполук природного походження, які містяться в харчових продуктах, можуть бути віднесені до груп сполук мікробного походження, зокрема до груп токсикантів – “звичайних” метаболітів рослинної сировини. Серед них є сполуки, які можуть викликати гострі та хронічні отруєння. Ці сполуки доволі часто зустрічаються в продуктах рослинного походження, а саме, від оксалатів у шпинаті до глікоалкалоїдів у картоплі.

Іншими важливими забруднювачами природного походження є піролізини та алкалоїди та паралітичні отрути панцирних. Ці забруднювачі можуть мати також вторинне походження, пов'язане з використанням споживчих продуктів від сільськогосподарських тварин. Багато хто зі спеціалістів до цієї групи вводить токсиканти, які продукуються мікроорганізмами у харчових продуктах.

1.3.3. Небезпека отруєнь токсикантами мікробного походження

Харчові продукти можуть слугувати факторами перенесення багатьох патогенних та токсигенних агентів захворювань. Збудники хвороб, які пов'язані з використанням харчових продуктів, характеризуються великою різноманітністю. Дія деяких з них зумовлена токсичними метаболітами, які утворюються при розвитку мікроорганізмів у харчовому продукті до його використання (наприклад, стафілококове харчове отруєння та ботулізм).

*Шкідлива дія токсичних метаболітів може бути обумовлена споживанням продуктів, які містять живі мікроорганізми (наприклад, сальмонели). У багатьох випадках такі живі мікроорганізми утворюють спори в травному тракті та виділяють токсини (наприклад, інтоксикація через *Clostridium perfringens*). Ця небезпека може виникати під час приготування їжі на підприємствах харчової промисловості або вдома.*

Серйозність наслідків дії мікроорганізмів коливається від тимчасового дискомфорту та доволі швидкого одужання до гострого токсичного ефекту при ботулізмі. Ботулічний токсин є дуже сильним токсикантом для людини, особливо при оральному прийманні; смертельна доза дорівнює 0,1–1,0 мкг. Захворювання, пов'язані із вживанням харчових продуктів, розвиваються майже відразу. Наприклад, у випадку ботулізму симптоми проявляються протягом 12–36 год після вживання продукту, який містив токсин. Стафілококова інтоксикація розвивається протягом 1–6 год після вживання продукту, а сальмонельоз – протягом 12–18 год після поглинання мікроорганізмів.

До таких токсикантів також можна віднести грибні отрути: токсикологічно небезпечні мікотоксини, які зустрічаються у зернових чи інших продуктах, вражених пліснявою (наприклад, афлатоксини, охратоксини, патулін, зеараленон).

1.3.4. Небезпека отруєнь, пов'язана з дисбалансом харчових речовин

Небезпеку отруєнь, пов'язану з дисбалансом харчових речовин, можна розглядати з погляду нестачі або надлишку поживних речовин. Дефіцит поживних речовин викликає такі захворювання, як цинга, рахіт, “базедова хвороба” тощо. Відомо, що надлишок деяких харчових речовин, насамперед жиророзчинних вітамінів, а також деяких мікроелементів, є токсичним. Сучасними дослідженнями встановлено, що надлишок в організмі людини вітамінів, мікроелементів та інших речовин є, безумовно, токсичним.

1.3.5. Небезпека отруєнь харчовими добавками

З погляду ризику харчового отруєння харчові добавки займають останню позицію у вищенаведеній класифікації за Г. Робертсом. Цей клас речовин складається з понад 2000 прямих та близько 1000 непрямих добавок. Деякі вчені до цієї категорії вводять декілька сот лікарських препаратів, які входять до раціону сільськогосподарських тварин. Слід зазначити, що більшість прямих харчових добавок належить до так званих GRAS-речовин (generally recognized as safe). GRAS-речовини – це загально визнані безпечні речовини,

наприклад, сіль та деякі спеції, які використовують протягом тисячоліть. Аналіз списку GRAS-речовин підтверджує, що 90 % з них не мають небезпеки отруєння при використанні людиною.



Контрольні питання

1. Дайте визначення токсикології як науки. Наведіть приклади її зв'язку з досягненнями інших наук.
2. Поясніть зв'язок між "судовою хімією" та "токсикологічною хімією". У чому особливість підходу І. Гадамара до токсикології як науки? Роль хіміко-токсикологічного аналізу в сучасній токсикологічній хімії.
3. Предмет вивчення дисципліни "Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів", її відношення до сучасної токсикологічної хімії.
4. Що розуміють під термінами "токсикодинаміка" та "токсикокінетика"?
5. Дайте визначення поняттю "отрута". Чим відрізняються лікарські засоби (ліки) від "отрути" за Парацельсом? Біологічний аспект дії "отрути".
6. Наведіть класифікацію дії отрут за наслідком дії токсикантів.
7. Якими факторами визначається токсичність речовини (токсиканту)?
8. Яка різниця між канцерогенами та тератогенами?
9. Яка різниця між тератогенами та мутагенами?
10. Наведіть основні питання, які розглядає токсикологічна хімія.
11. Історія токсикології. Гіппократ, Діокорид, роботи Парацельса, Орфіли та Марша.
12. Класифікація небезпек отруєння харчового походження за Г. Робертсом.
13. Порівняйте небезпеку харчового отруєння харчовими добавками з небезпекою отруєння, яке пов'язане із забрудненням навколишнього середовища.
14. Порівняйте небезпеку харчового отруєння харчовими добавками з небезпекою отруєння мікробного походження.

Розділ 2

Біотики, ксенобіотики, гомеостаз. Загальні уявлення про механізм взаємодії організму та ксенобіотиків

Як уже зазначалося, становлення і розвиток токсикології як науки тісно пов'язані з такими дисциплінами, як органічна та аналітична хімія, біохімія, фізіологія, загальна хімія тощо. *Особливе місце в цьому ряді дисциплін займає фізіологія.* За відомим визначенням Лазарева, *токсикологія є відгалуженням фізіології* у широкому розумінні цього слова. Він підкреслював *необхідність застосування загальних фізіологічних законів для розв'язання кожної спеціальної задачі токсикології.* *Історія токсикології свідчить, що цей принцип залишається основою наукового аналізу взаємодії організму зі шкідливими хімічними речовинами.*

2.1. Біотики, ксенобіотики, гомеостаз

Вплив біотиків та ксенобіотиків на гомеостаз організму проаналізували та узагальнили Б.М. Штабський та М.Р. Гжегоцький (1999). Одним із фундаментальних законів фізіології є *закон збереження сталості внутрішнього середовища організму в мінливих умовах навколишнього середовища* (К. Бернар, 1978). Цей закон знаходить своє відображення у виразі *"збереження гомеостазу"* (W. Cannon, 1932), тобто, *гомеостаз є синонімом стабільності внутрішнього середовища організму.* Отже, параметри гомеостазу (у класичному розумінні) змінюються мало, навіть при значних відхиленнях навколишнього середовища від певного фізіологічного оптимуму.

Тобто, організм пристосовується до змін у довкіллі і цим забезпечує свою стабільність (підтримує гомеостаз). *У сучасній фізіології поняття про гомеостаз має узагальнюючий характер і охоплює весь спектр процесів адаптації, котрі забезпечують відносну стабільність біологічних систем у мінливих умовах середовища.*

У сучасній фізіології поняття про гомеостаз має узагальнюючий характер і охоплює весь спектр процесів адаптації, котрі забезпечують відносну стабільність біологічних систем у мінливих умовах середовища. Поняття про токсичність набуває нового фізіологічно обґрунтованого сенсу – токсичність визначається як токсичний дисгомеостаз.

Отже, у сучасній токсикології *поняття про токсичність набуває нового фізіологічно обґрунтованого сенсу – токсичність визначається як токсичний дисгомеостаз.*

Біотики – харчові речовини, які необхідні для розвитку та підтримання існування організму. Ксенобіотики – речовини, дія яких за достатньо високих доз призводить до токсичного дисгомеостазу.

Розрізняють фізіологічні і нефізіологічні чинники навколишнього середовища (стосовно хімічних речовин), а саме, біотики та ксенобіотики. *До біотиків належать зокрема харчові речовини (макро- і мікронутрієнти) як носії енергії та пластичний матеріал, регулярне надходження яких потрібне для розвитку та підтримання існування організму. Навіть у звичайних фізіологічних кількостях компоненти їжі можуть призводити до таких істотних змін в організмі, котрі дають змогу говорити про “травний” дисгомеостаз.* Отже, систематичне нормальне (фізіологічне) порушення і відновлення гомеостазу – це типовий спосіб підтримання фізіологічної норми організму. *Ксенобіотики – речовини, дія яких за достатньо високих доз приводить до токсичного дисгомеостазу.*

За Павловим (1909 р.), *будь-яка жива система може існувати у своєму середовищі лише доти, доки її внутрішні сили здатні врівноважувати дію зовнішніх сил, котрі безперервно порушують цю рівновагу.* Отже, закон збереження гомеостазу за своєю фізіологічною сутністю вже сам передбачає безперервне порушення гомеостазу, а, відтак, і безперервне пристосування організму до середовища, зокрема, за рахунок “спрацьовування” *механізмів регуляції і саморегуляції.*

На рівні організму специфічна сукупність неспецифічних реакцій на дію зовнішніх агентів добре відома як *загальний адаптаційний синдром, або стрес.* Розрізняють гострий та хронічний стреси, тобто однократне або повторне чи безперервне порушення гомеостазу, зокрема, ксенобіотиками (гострі та хронічні отруєння). Біохімія стресу пов’язана навіть з активацією синтезу нуклеїнових кислот.

Проблема адаптації організму у разі хронічної дії ксенобіотиків добре досліджена. Встановлено *особливість перебігу хронічної інтоксикації*, а саме – *її хвилюподібний перебіг.* Тобто *фактично чергуються прояви адаптації і дезадаптації*, внаслідок чого стадія резистентності (привичаєння, пристосування) характеризується певною нестабільністю. Згідно з теорією Правдина (1934 р.), *зміна фаз токсичного процесу є основним законом токсикодинаміки. Гострі отруєння розглядаються як хімічна травма, рання клінічна стадія котрої називається токсикогенною, наступна – соматогенною.*

Спочатку реалізується специфічна дія, яка пов’язана з *присутністю в організмі ксенобіотика в дозі, що здатна порушувати функцію певних мембран, білків та інших рецепторів токсичності.* Одночасно адаптаційні реакції яскраво виявляються на другій стадії, після виділення або руйнування токсичного агенту і *тривають до повного відновлення гомеостазу або загибелі організму.*

У патогенезі гострої “токсичної хвороби” розрізняють (С. Голіков) первинні та вторинні порушення гомеостазу, або специфічні і неспецифічні патологічні механізми. До перших належать *молекулярні взаємодії ксенобіотика з рецепторами*, гомеостатичні зрушення *на клітинному рівні.* Вторинні порушення гомеостазу *охоплюють специфічні і неспецифічні (токсичний стрес) компенсаторні механізми, що зумовлюють картину “токсичної хвороби”.* Вона може бути неускладнена або ускладнена (екстремальний стан: шок, колапс).



Борис Михайлович Штабський – доктор медичних наук, професор. Його наукові дослідження пов’язані з розробленням фундаментальних методологічних проблем вивчення токсичності, небезпечності та гігієнічного нормування шкідливих хімічних речовин в об’єктах навколишнього середовища та харчових продуктах. Б.М. Штабський вперше ввів принципово нову залежність для ксенобіотиків – “доза-статус”.

Він є автором близько 350 наукових праць, зокрема співавтором 8 монографій, двох видань підручника “Гігієна харчування з основами нутриціології” (1999, 2007).

2.2. Загальні уявлення про механізм взаємодії організму та ксенобіотиків

Зазвичай токсиканти потрапляють до живого організму (тіла) через шлунково-кишковий тракт, дихальні шляхи або шкіру. *Певна частина ксенобіотиків всмоктується у місці контакту (ротова порожнина, стравохід тощо), а потім розноситься та розподіляється в крові, органах і клітинах організму. У тканинах вони проходять крізь мембрани, вступаючи у взаємодію з рецепторами, а потім з ферментами. У результаті їх метаболічних перетворень (біотрансформації) і проходження процесів детоксикації вміст ксенобіотиків в організмі знижується.*

Під час першої фази метаболізму ксенобіотиків у клітинах організму відбуваються реакції окиснення, відновлення та гідролізу. Ці процеси відбуваються за участі ферментів у печінці, частково в надниркових залозах, нирках, кишечнику, легенях, крові, м'язовій тканині тощо. Мікросомальні ферменти каталізують не лише окиснення жирних кислот, терпенів та алкалоїдів, а й окиснення різних лікарських засобів, пестицидів, ароматичних вуглеводнів та інших речовин.

Мікросомальні ферменти каталізують ароматичне гідроокиснення з утворенням фенолів, ациклічне окиснення з утворенням первинних, вторинних і третинних спиртів, окиснювальне O, N, S-деалкілування, N-окиснення (при окисненні первинних та вторинних амінів утворюються гідроксиламіни, а при окисненні третинних амінів – аміноксиди), S-окиснення, при якому утворюються сульфоксиди або сульфони. Одночасно з окисненням відбуваються відновлення і гідроліз. Переважно це реакції відновлення нітрогеновмісних сполук у аміни та відновлення кетонів у вторинні спирти.

Під час другої фази метаболізму хімічних реакцій в організмі відбуваються реакції кон'югації, які призводять до детоксикації.

Ксенобіотики, які стимулюють активність деяких ферментів, можуть інтенсифікувати не лише власні метаболічні перетворення, але й перетворення інших речовин, які наявні в клітинах. У разі постійної дії на організм пестицидів та інших хімічних речовин значно зменшується дія лікарських засобів. Крім того, встановлено, що для метаболізму лікувальних речовин характерні індивідуальні відхилення, які пояснюються генетичними відмінностями. Так, у деяких людей метаболізм ксенобіотиків (лікарських препаратів) відбувається так швидко, що в крові та тканинах не досягається концентрації, яка визначає терапевтичний ефект. У осіб зі сповільненим метаболізмом нагромаджуються речовини, які здатні викликати токсичну дію. Слід зазначити, що деякі речовини в організмі людини вступають у реакцію при відповідних фізико-хімічних умовах і при контакті з певними сполуками, без участі ферментів.

Кількість ксенобіотиків, які нагромаджуються в організмі, залежить від розподілу їх у тканинах і клітинах, способу введення й експозиції, віку й статі, мікроклімату тощо. Більшість хімічних речовин (ксенобіотиків) та їх метаболітів виводяться (завдяки опору організму) із сечею, калом, повітрям при видиханні, через шкіру (наприклад, у сауні), із слиною або навіть з материнським молоком (ксенобіотик ДДТ).

Токсичність хімічної речовини оцінюють за абсолютно смертельною дозою, тобто мінімальною дозою, за якої всі тварини, взяті для дослідження, гинуть, а також за середньою смертельною дозою, за якої їх гине 50 %. Летальна доза хімічної речовини визначається в міліграмах на кілограм маси

тіла. Смерть може настати внаслідок дії на такі важливі життєві функції, як дихання та кровообіг.

Особливо шкідливим може бути контакт з ксенобіотиками для організму людини в період його формування та росту. Ксенобіотики нагромаджуються у дуже високих концентраціях. Очевидно, фізіологічні бар'єри, які виконують захисні функції, ще не достатньо сформувались або взагалі відсутні. Особливо чутливі до впливу ксенобіотиків молоді жінки-годувальниці. Вирішальне значення для хронічних інтоксикацій має здатність хімічної речовини нагромаджуватись у організмі (кумуляція речовини) і підсумовувати свою дію (кумуляція дії). Ці властивості характерні для багатьох речовин і залежать від фізичних та хімічних факторів, наприклад, їх розчинності у жирах, воді тощо. Ксенобіотики можуть відкладатися у таких життєво важливих органах, як мозок, печінка та надниркова залоза. За недостатньої захисної реакції організму вони здатні з жирових відкладень включатися у обмінні процеси, що може призвести до токсичних ефектів. Розчинність у жирах має велике значення і тоді, коли розглядаються органічні сполуки цинку, срібла та інших металів. Вони насамперед уражають центральну нервову систему. *Якщо в організм одночасно або послідовно надходить декілька сторонніх речовин, то їх взаємодія визначається кількісними та якісними характеристиками.* Дія однієї хімічної речовини в організмі людини під впливом інших може бути підсилена або послаблена (або незмінна).

Комбінована дія речовин є результатом хімічних та фізичних взаємодій, індукцій або інгібування ферментативних та інших біологічних процесів обміну. Деякі сполуки гальмують механізм відновлення ДНК.

У процесі метаболізму токсичних речовин утворюються проміжні речовини (метаболіти), кожна з яких може мати різну токсичність, а в результаті їхньої взаємодії токсичність може підвищуватись або знижуватись. Іноді спостерігається зниження токсичності токсикантів при одночасному надходженні їх в організм. Так, при введенні паратіону після альдрину токсичність першого знижується у сім разів. Дію деяких фосфороорганічних сполук можна знизити, якщо перед ними ввести в організм фенобарбітал та хлороциклін.

Токсична речовина тетраетилпірофосфат гідролізується однією із естераз (фермент класу гідролаз, присутній у соці підшлункової залози, молоці, печінці, стінках кишечника, крові та деяких тканинах) і при цьому цілком знешкоджується.

Проблема комбінованого ефекту дії хімічних речовин дуже важлива стосовно гігієни харчових продуктів, враховуючи, що людина може все життя одержувати з їжею сторонні речовини. У зв'язку з цим усе більшого

У процесі метаболізму токсичних речовин утворюються проміжні речовини (метаболіти), кожна з яких може мати різну токсичність, а в результаті їх взаємодії вона може підвищуватись або знижуватись.

значення набуває дослідження механізму та хімізму виникнення пухлин і пов'язаний з цим ризик для здоров'я й життя людини. Ракові захворювання шлунка і кишечника викликаються переважно хімічними речовинами, які потрапляють в організм людини з їжею.

У людей, які працюють на виробництвах з переробки деяких видів органічної сировини, існує ризик захворювання на рак шкіри, особливо при контакті з сажею, дьогтем, шифером, мінеральними маслами. Канцерогенними є ароматичні аміни, які призводять до раку сечового міхура, а також епоксиди, лактони, пероксиди та деякі аліфатичні органічні сполуки. Такі речовини, як хром і нікель, спричиняють рак легень. До хімічних канцерогенних сполук належать 3,4-бензопірен, 2-ацетиламінофлуорен, 4-диметиламіноазобензол, нітрозодиметиламін, етионіл, 4-нітрохінолін-*N*-оксид, тетрахлорометан, етилкарбамат тощо. **Нітрозодиметиламін, який часто зустрічається у харчових продуктах, поряд з іншими нітрозамінами, є одним з найактивніших канцерогенів.**

Окрему групу становлять канцерогени – мікотоксини (продукти життєдіяльності деяких нижчих грибів) і канцерогенні речовини, присутні у деяких рослинах.

Мікотоксини, які токсично діють на людей і тварин, викликають таке важке захворювання, як ерготизм, що супроводжується судомою, галюцинаціями тощо. Ця хвороба виникає внаслідок споживання хліба та інших продуктів з борошна, для виготовлення якого використовувалось зерно, забруднене продуктами життєдіяльності нижчих грибів.

Канцерогени по-різному реагують із структурними компонентами клітини. При цьому відбуваються незворотні зміни, які спричиняють переродження нормальної клітини. Порівняно з нормальною тканиною в пухлинах різної локалізації відсутня білкова фракція глобуліну. При цьому клітина повністю виходить з-під впливу факторів, які контролюють її диференціацію. Ракова пухлина може виникнути під впливом невеликої кількості канцерогенних речовин і незначних доз радіоактивного опромінення. Загалом понад 75 % усіх ракових захворювань пов'язані з дією хімічних канцерогенів, які надходять у організм з повітрям при диханні, з їжею та напоями. Особливо небезпечний для здоров'я контакт з арсеном, застосування якого можливе у деяких галузях виробництва і в побуті (пестициди, тютюн, ліки, що містять арсен тощо).

2.3. Фактори, що впливають на токсичність хімічних сполук. Основи термінології в токсикології. Поняття “доза токсиканту”

Токсичність токсикантів залежить від таких факторів: дози або концентрації, фізичних і хімічних властивостей токсичної речовини, шляхів і швидкості проникнення токсикантів в організм, віку і статі організму.

Доза токсиканту. Розрізняють *терапевтичну (лікувальну), токсичну та смертельну (летальну)* дози токсикантів.

Терапевтичною (лікувальною) називається доза речовини, яка зумовлює певний лікувальний ефект. **Токсичною** називається доза речовини, що спричиняє патологічні зміни в організмі, які не призводять до летального наслідку.

Летальною (смертельною) називається доза речовини, яка спричинює загибель організму.

Дози отруйних речовин зазвичай виражають у масових (грамах, міліграмах, мікрограмах), об'ємних (мілілітрах, краплях) одиницях та в одиницях біологічної активності (МО – міжнародна одиниця). **Дія отруйних речовин залежить також від проміжку часу перебування в організмі.** Зазвичай цей проміжок розглядається **від початку його резорбції до моменту повної елімінації.**

Період резорбції триває від моменту потрапляння токсикантів в організм до моменту досягнення максимальної концентрації в крові.

Період елімінації починається від моменту досягнення максимальної концентрації речовини в крові до повного зникнення її з крові.

Для порівняльної оцінки токсичності токсикантів зазвичай користуються величиною LD_{50} . Ця величина є тією середньою дозою, після надходження якої (або в шлунок, або на шкіру, або в черевну порожнину) протягом трьох діб настає загибель 50 % піддослідних тварин (інколи протягом 14 діб).

Інколи LD_{50} виражають у міліграмах речовини на кілограм маси живого організму (мг/кг).

Токсичність газоподібних речовин характеризується не дозою (одиниця маси або об'єму), а **концентрацією**. Для них визначається як параметр токсичності **граничнодопустима концентрація – ГДК**. Під ГДК розуміють **найменшу концентрацію хімічної сполуки, яка при щоденному впливі на організм людини протягом тривалого часу не викликає будь-яких патологічних змін або захворювань, що виявляються сучасними методами діагностики.**

Для газоподібних токсичних речовин ГДК виражають у міліграмах на кубічний метр (мг/м³) (для токсичних речовин, які містяться у воді у міліграмах на літр, мг/л).

За Домарецьким та Златевим, на прикладі пестицидів, з урахуванням різноманітності їх хімічного складу та характеру дії, запропоновано таку уніфікацію токсико-гігієнічної термінології.

Залишкова кількість пестицидів (ЗКП) у харчових продуктах, кормах, ґрунті, воді – активна частка пестицидного препарату, його похідні, а також неминучі хімічні домішки у пестицидному препараті, які мають біологічну

активність і можуть шкідливо діяти на організм. Одиниці виміру – міліграм маси хімічної речовини на 1 кг харчового продукту, ґрунту (мг/кг), на 1 л води (мг/л), на 1 м³ повітря – атмосферного чи робочої зони (мг/м³).

Біоконцентрація – нагромадження пестицидів або їх похідних у біосубстратах людини і тварин. Одиниці виміру – міліграм на 1 кг тканини або 1 л рідини (кров, сеча, молоко). Залишки пестицидів можуть бути наслідком безпосередньої обробки певного об'єкта (рослина, тварина, сховище, водоймище, ґрунт), міграції у природі або випадкового забруднення при внесенні пестицидів.

Фактична забрудненість пестицидами продуктів харчування, корму і об'єктів навколишнього середовища – це вміст залишків пестицидів (у момент їх визначення) у харчових продуктах рослинного і тваринного походження, рослинах, ґрунті, воді, повітрі, які зумовлені безпосереднім використанням пестицидів або транслокацією.

Важливим аспектом є визначення і уніфікація критеріїв оцінювання фактичної забрудненості пестицидами, до яких належать: частота виявлення пестицидів, рівень вмісту залишків, **допустима добова доза (ДДД)**, **підпорогова доза (ППД)**, **тимчасова допустима добова доза (ТДДД)**, **умовно допустима добова доза (УДДД)**, **потенційно можлива добова доза (ПМДД)**, **максимально допустимий рівень залишків токсикантів у харчових продуктах (МДР)**, **граничнодопустима концентрація (ГДК)**, термін очікування у тваринництві й птахівництві, термін очікування у рослинництві, фонові допустимі залишки.

Частота виявлення залишків пестицидів виражається у процентах до початкової кількості досліджених проб.

Рівень вмісту залишків, мг/кг (середній, мінімальний, максимальний) розраховують у міліграмах на добовий раціон.

Гігієнічне оцінювання рівня фактичної забрудненості проводять на основі результатів порівняння його з гігієнічними нормативами і допустимою добою дозою.

Допустима добова доза (ДДД) (англ. *acceptable daily intake – ADI*) для людини – добова кількість, щоденне надходження якої протягом усього життя не повинно негативно діяти на організм. Визначається в міліграмах на 1 кг маси тіла людини за добу. ДДД використовують під час розроблення гігієнічних нормативів допустимого вмісту пестицидів у різних середовищах, а також для оцінювання рівня надходження в організм людини. Встановлюється з урахуванням підпорогової дози для тварин.

Підпорогова доза (ППД) – максимальна кількість пестициду, яка не діє шкідливо на організм найчутливішого виду тварин при хронічному надходженні. Визначають за допомогою високочутливих тестів у міліграмах на 1 кг маси тіла тварин.

Тимчасово допустима добова доза (ТДДД) встановлюється на суворо обмежений строк, потрібний для того, щоб можна було одержати додаткові дані, необхідні для визначення допустимої добової дози. Тимчасово допустиму дозу встановлюють з великим коефіцієнтом запасу, величину якого вибирають з урахуванням токсичної дії сполуки і ступеня її небезпеки. Коефіцієнт у цьому випадку повинен бути вищим, ніж при звичайному визначенні ДДД.

Умовно допустиму добову дозу (УДДД) встановлюють для пестицидів з метою тимчасового і обмеженого його використання в тих чи інших випадках, коли немає можливості замінити його безпечнішим препаратом.

Потенційно можлива добова доза (ПМДД) визначається розрахунком, на підставі прийнятого рівня допустимого залишку пестициду з урахуванням добових норм споживання, які входять у добовий раціон.

Максимально допустимий рівень залишків токсикантів у харчових продуктах (МДР) встановлюється на рівні фактичного вмісту токсикантів за умови дотримання гігієнічно обґрунтованих регламентів використання. Контролюють порівнянням з ДДД. Одиниці виміру – міліграм на 1 кг (мг/кг). МДР не повинен перевищувати ДДД.

Граничнодопустима концентрація (ГДК) – гігієнічний норматив, який обмежує концентрацію сполуки в об'єктах навколишнього середовища чи харчових продуктах на безпечному для здоров'я людей рівні. Визначають у міліграмах на 1 м³ повітря, 1 л води, 1 кг ґрунту (мг/м³, мг/л, мг/кг).

Термін очікування у рослинництві – період від обробки до збирання врожаю (у днях). Встановлюється для кожної окремої культури з урахуванням МДР пестициду.

Термін очікування у тваринництві та птахівництві – допустимий термін забою худоби, птиці на м'ясо і споживання молока та яєць після обробки пестицидами (у днях).

Фонові допустимі залишки – допустима залишкова кількість стійких пестицидів, які неминуче присутні у продуктах харчування внаслідок їх використання у минулому і зумовлені процесами міграції у природних умовах.

Фізико-хімічним властивостям сполук останнім часом приділяють велику увагу. Майже всі пестициди, за окремими винятками, ліпофільні (добре розчиняються у жирі) й тому вільно проходять через шкіру тварин. На ступінь токсичності впливає форма пестицидів: масляні речовини деяких речовин токсичніші, ніж водні емульсії або гранульовані форми.

Одні і ті самі отруйні речовини по-різному діють на людей та окремі види тварин. Так, беладонна містить алкалоїди тропанового ряду, а наперстянка містить серцеві глікозиди. Траводні тварини поїдають ці рослини без ознак отруєння. Але коли людина вживає завищені дози препаратів, отриманих з беладони або наперстянки, то обов'язково отруїться. “Шпанські мушки”

містять кантаридин. Для птахів, які їх поїдають, вони не шкідливі. Настойка “Шпанських мушок” для людей є токсичною.

Неоднакову токсичність фенілтіосечовини для різних видів тварин демонструють на такому прикладі. Фенілтіосечовина високотоксична для шурів ($LD_{50}=5$ мг/кг), менш токсична – для кролів ($LD_{50}=40$ мг/кг), для курей ($LD_{50}=100$ мг/кг). Для морських свинок доза токсичності становить $LD_{50}=250$ мг/кг.

Дія токсичних речовин значною мірою залежить від шляхів і швидкості надходження їх в організм. Одна і та сама доза токсикантів, яка потрапляє в організм різними шляхами, викликає неоднаковий токсичний ефект. Так, вдихаючи великі кількості парів гексану, через 1–3 хвилини людина може втратити свідомість; якщо така сама або навіть більша кількість гексану потрапить в організм людини через стравохід, його токсичність виявляється значно слабшою. Характерно, що при стенокардії таблетку нітрогліцерину поволі розсмоктують під язиком, і діє він доволі швидко. Якщо ту саму кількість нітрогліцерину у вигляді спиртового розчину випити – його дія значно сповільнюється.



Контрольні питання

1. Поняття про “гомеостаз”. Поясніть вираз “збереження гомеостазу” та поняття токсичності як явища дисгомеостазу.
2. Дайте визначення поняттям “біотики” та “ксенобіотики”.
3. Поясніть вплив дози ксенобіотика на динаміку гомеостазу та функціонування організму.
4. Загальні уявлення про механізм взаємодії організму та ксенобіотиків (проникнення токсикантів у організм, I та II стадії метаболізму ксенобіотиків).
5. Які фактори впливають на токсичність хімічних сполук?
6. Дайте визначення поняттю “доза”.
7. Поясніть, що таке граничнодопустима концентрація (ГДК).
8. Дайте визначення поняттям “термін очікування у рослинництві” та “термін очікування у тваринництві та птахівництві”.
9. Поняття про дозу та концентрацію токсикантів. Що таке період резорбції та період елімінації? Поняття про величину LD_{50} .
10. Що означає термін “видова чутливість до токсикантів”?

Розділ 3

Шляхи проникнення токсикантів в організм людини. Маршрути поширення токсикантів у організмі

Найважливіші маршрути проникнення токсикантів в організм людини пролягають через шлунково-кишковий тракт, дихальну систему та шкіру. *Дихальна система – це найшвидший шлях проникнення токсикантів в організм, а шкіра – найменш швидкий. Однією з причин цієї різниці є перешкодою між зовнішнім середовищем і капілярами крові, є різною. Швидкість потрапляння токсикантів в організм залежить від кількості задіяних транспортних систем організму.*

Як тільки токсикант поглинається тілом, його молекули можуть рухатися у тілі двома шляхами: 1) у кровотоці масового потоку; 2) дифузійним проникненням (молекула за молекулою) через міжклітинну рідину, а потім у клітини. *Диспозиція (перенесення) – це термін, що часто використовують, щоб описати процеси поширення та елімінації (виділення) токсиканту з організму. Серцево-судинна система забезпечує доставку токсиканту до різних органів і тканин з різним рівнем спорідненості до токсикантів. Треба пам'ятати, що при цьому характеристики крові можуть децю змінюватись, що може істотно впливати на поширення токсиканту. На диспозицію токсиканту може також вплинути приєднання токсиканту до білків плазми крові в кровотоці.*

Природа взаємодії токсиканту з протеїном залежить від хімічної природи токсиканту, наявності інших токсикантів або ліків у кровотоці, а також від кількості протеїнів плазми крові. Токсиканти значно відрізняються один від іншого здатністю перетинати різноманітні дифузійні бар'єри (наприклад, клітинні мембрани). Це звичайно рух через декілька окремих відділів (ділянок) організму, що відокремлені мембранними ліпідами (мембранами). Щоб розуміти механізми, за якими переносяться токсиканти, важливо знати фізико-хімічні властивості токсикантів і мембран. Безумовно, вони впливають на рух токсикантів під час їх поширення через шлунково-кишковий тракт, дихальну систему та шкіру.

3.1. Шляхи проникнення токсикантів в організм людини

3.1.1. Абсорбція в шлунково-кишковому тракті (gastrointestinal absorption)

Статистика свідчить, що найбільша кількість отруєнь виникає внаслідок потрапляння токсикантів в організм через шлунково-кишковий тракт. Цей шлях проникнення токсикантів в організм характерний для більшості харчових отруєнь. Токсичні речовини потрапляють в організм переважно разом з їжею або утворюються в організмі як продукти метаболізму (біотрансформації).

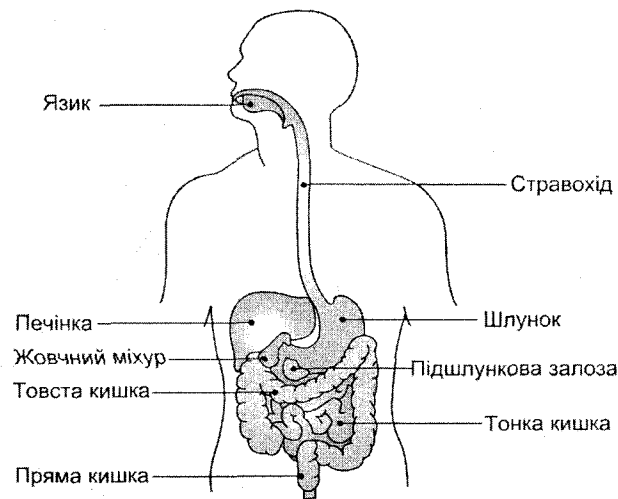


Рис. 3.1. Схема шлунково-кишкового тракту

Шлунково-кишковий тракт – це порожнисте утворення, переважно трубчастої форми, що захищене слизовою оболонкою. Відстань від зовнішньої мембрани до кров'яних судин (якими може легко відбутися транспорт токсикантів) у стравоході становить 40 мкм. Проте епітелій стравоходу запобігає абсорбції токсикантів у цьому відділі шлунково-кишкового тракту. Більш значна абсорбція токсикантів відбувається в кишечнику ($pH = 6$), та, до деякої міри, в шлунку ($pH = 1-3$). Абсорбція токсикантів у роті може відбуватися з порівняно меншою ефективністю.

Зазначимо, що виділення з слизових протоків, слинної залози та носових пазух можуть потрапляти у шлунково-кишковий тракт. Тому токсикант також може потрапити у шлунково-кишковий тракт, якщо він міститься у цих виділеннях.

Токсиканти можуть всмоктуватись організмом через слизову ротової порожнини, а також у відповідних ділянках травного каналу. Так, через слизову оболонку рота всмоктуються в кров ціаніди, нікотин, фенол, нітрогліцерин тощо. Етиловий спирт частково проникає у кров через слизові оболонки ротової порожнини, але більшість етилового спирту потрапляє в шлунок, з якого всмоктується в кров. *Переважає більшість токсичних речовин надходить у шлунок і кишки, з яких всмоктується в кров. Місце та швидкість всмоктування токсичних речовин і ліків у кров залежить від їх фізичних і хімічних властивостей, pH вмісту шлунка і кишок та інших факторів. Кислотність шлункового соку становить $pH=1,3-3,0$. Тому органічні речовини основного характеру – алкалоїди, їхні синтетичні аналоги та аміни – під впливом кислого середовища шлункового соку перетворюються на солі, які легко дисоціюють. Разом з тим, здатність токсичних речовин всмоктуватися у кров у шлунку залежить від ступеня їх дисоціації. З шлунка всмоктуються у кров речовини, які перебувають у недисоційованому стані. Тому органічні речовини основного характеру в шлунку не всмоктуються.* Речовини, які перебувають у недисоційованому стані, наприклад, барбітурати, а також ліпідорозчинні речовини, легко всмоктуються у кров. *Вміст тонкої кишки має $pH=5,0-7,0$. За цих значень pH більшість алкалоїдів та інших речовин основного характеру мають вигляд недисоційованих молекул, які добре всмоктуються у тонкій кишці.*

Розчинні у ліпідах токсиканти, які не змішуються з водною шлунково-кишковою рідиною, мають вигляд емульсій. Їх розчинення відбувається за допомогою детергентоподібних жовчних кислот через солюбілізацію. Продукти такого розчинення – великі міцели з гідрофобною внутрішньою областю (ядром), які і є переносниками ліпідорозчинних сполук до краю поверхні епітеліальної тканини, яка покриває кишечник. Це створює умови для перенесення токсиканту через мембрани клітин кишечника. Перенесення токсикантів залежить від ступеня їх іонізації та розчинності у ліпідах. Дуже сильні основи (наприклад, тубокурарин, сукцинілхолін) та сильні кислоти не абсорбуються у шлунково-кишковому тракті.

Здатність до скорочення часу проходження токсиканту шлунково-кишковим трактом, відповідно, значно впливає на процес абсорбції токсикантів. Наприклад, швидкий рух токсикантів по кишках скорочує час перебування токсикантів у шлунково-кишковому тракті та може зменшити їх абсорбцію.

Біотрансформація токсикантів у шлунково-кишковому тракті перед абсорбцією може призводити до утворення біорізноманіття токсикантів (метаболітів). Шлункова мікрофлора також може засвоїти токсиканти, що містяться у шлунково-кишковому тракті. *Після поглинання токсикантів у шлунково-кишковому тракті вони потрапляють у кровотік та переносяться до печінки, яка є головним місцем проходження метаболізму.*

У печінці відбувається детоксикація і/або біоактивація токсикантів. Деякі токсиканти утворюють кон'юганти у печінці та можуть потрапляти назад у шлунково-кишковий тракт.

3.1.2. Шкірна абсорбція токсикантів (dermal absorption)

Шкіра є одним з основних шляхів надходження токсикантів в організм людини. **Крізь неї, в основному, проникають ліпідорозчинні речовини. Водорозчинні речовини проникають крізь шкіру тільки в незначних кількостях.** Проникненню водорозчинних речовин в організм перешкоджає жировий шар, який утворюється на поверхні шкіри в результаті секреторної діяльності сальних залоз. Крізь шкіру легко проникають молекули нікотину, тетраетилплумбуму, хлоропохідні вуглеводнів (наприклад, хлороформ), хлоровмісні пестициди, ароматичні аміни, вуглеводні жирного ряду (C₆-C₁₀), дрібнодисперсні солі талію, меркурію та інших металів. Особливу небезпеку становлять різноманітні наночастинки металів певних розмірів, зокрема, наприклад, срібла, хоча відомо, що вони мають антибактеріальні властивості. В разі механічного пошкодження шкіри, а також опіків, ймовірність проникнення отруйних речовин крізь неї істотно збільшується.

Шкіра – складна багатошарова тканина з великою площею, яка взаємодіє із зовнішнім середовищем. Анатомія шкіри, її фізіологія та біохімія змінюються у різних видів тварин, у межах одного виду і навіть між анатомічними ділянками в межах окремої тварини або людини. Ці біологічні чинники впливають на абсорбцію шкірою токсикантів. Зовнішній шар шкіри, зроговілий шар (*stratum corneum*), забезпечує до 80 % захисту від абсорбції більшості іонів, а також водорозчинних сполук.

У шкірі ссавців є три чіткі шари, такі як епідерма, дерма та гіподерма або підшкірний жировий шар. Товщина людської шкіри близько 3 мм, але тільки епідерма, яка має товщину від 0,1 до 0,8 мм, забезпечує найбільший опір проникненню токсикантів. Своєю чергою, є п'ять шарів епідерми, починаючи від зовнішньої частини – зроговілий, блискучий, зернистий, шипуватий і базальний шари.

Базальні клітини епідерми діляться, диференціюються, а потім мігрують назовні у напрямі поверхні шкіри. Необхідно від 2 до 28 днів для міграції клітин з шару базальної формації до зроговілого, де вони зрештою злуцуються. Мертві, кератинізовані клітини є дуже гідрофільними. Ця властивість забезпечує м'якість та гнучкість шкіри. Природні жири, що покривають шкіру, забезпечують водовідштовхувальну здатність епідерми. **Зроговілий шар – первинний бар'єр для проникнення токсикантів. Він складається, насамперед, з кератинізованих мертвих кераноцитів та вбудованих в поза-**

клітинну матрицю ліпідів. Цю асоціацію між ліпідами і мертвими кератинізованими клітинами часто порівнюють з моделлю “цеглин та будівельного розчину” (рис. 3.2).

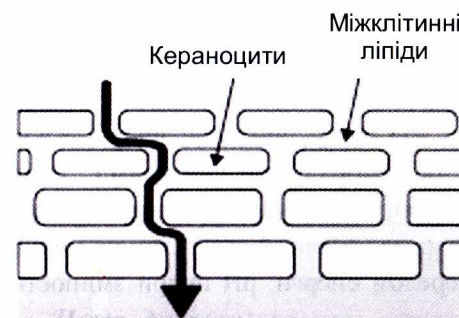


Рис. 3.2. Модель “цеглин та будівельного розчину” для зроговілого шару епідерми, проникнення токсиканту через зроговілий шар між клітинами кераноцитів

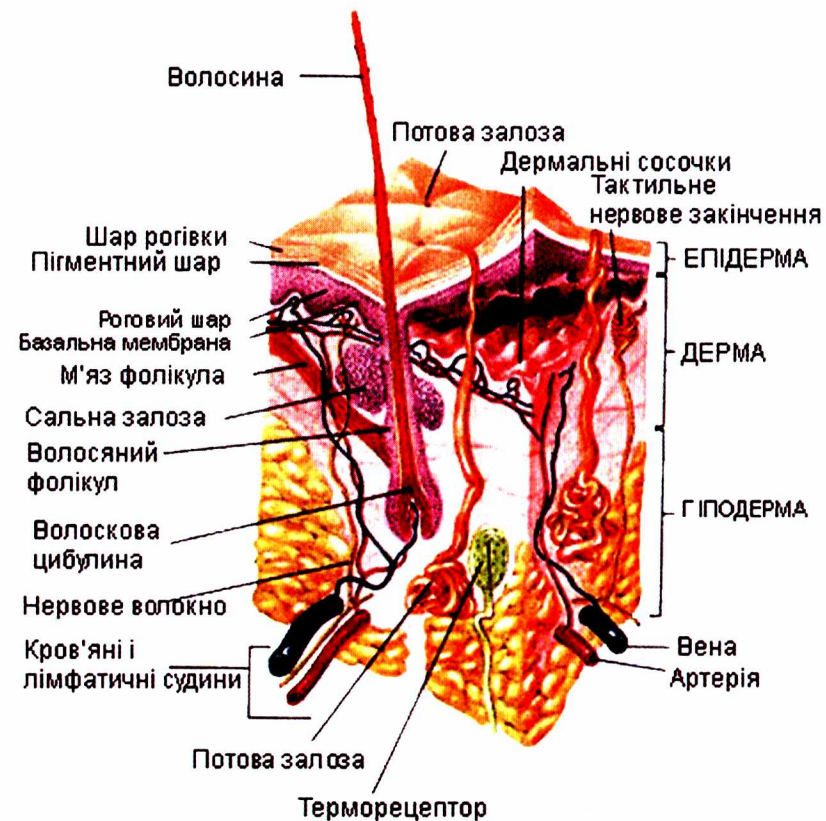


Рис. 3.3. Схематична діаграма мікроструктури людської шкіри

Анатомію шкіри зображено на схематичній діаграмі (рис. 3.3). Зі шкірою зв'язані деякі придатки, зокрема волосяні сумки, сальні залози, екзокринні та потові залози та нігті. Через деякі з них може відбуватись транспорт токсинів у організм. Показано, що видалення зроговілого шару епідерми не приводить до повної абсорбції токсикантів.

Шкіра також містить велику кількість кровоносних судин, які забезпечують максимальну можливість для подальшого транспорту токсикантів, як тільки молекули проникли через епідерму або через придатки шкіри. Кровообіг шкіри регулюється нервовою та гуморальною системами. Температурно-регулювальні функції шкіри можуть впливати на проникнення і поширення токсикантів. Підшкірний жировий шар має значний вміст ліпідів і слугує амортизатором, ізолятором і запасним джерелом енергії. рН шкіри змінюється від 4 до 7.

Розглядають декілька можливих шляхів проникнення токсикантів через шкіру – міжклітинний, трансклітинний, трансфолікулярний та через потові залози. *Міжклітинний шлях абсорбції нині вважається основним шляхом абсорбції токсикантів у організм людини (рис. 3.2).*

Для різних ділянок тіла характерні значні відмінності в особливостях проникнення токсикантів через шкіру. Наприклад, шкіра долонь та підшав є сильно ороговілою (кератинізованою) та у 100–400 разів товстіша, ніж на інших ділянках тіла.

Для багатьох токсикантів не існує прямої екстраполяції одержаних результатів лабораторних досліджень токсикологічної дії токсикантів на гризунах, з перенесенням результатів на людину. Це пов'язано з відмінностями в товщині шкіри, щільності волосків та складу ліпідів. Шкіра свині є анатомічно та фізіологічно близькою до людської шкіри і є однією з найкращих моделей для вивчення процесів проникнення токсикантів у організм.

Деякі ліки чи інші сполуки можуть значно змінити здатність до проникнення молекул через бар'єр зроговілого шару епідерми. Ці сполуки змінюють природу ліпідів, роблять їх еластичнішими або денатурують білки, що містяться у кераноцитах. Схожу дію мають органічні розчинники. Вони можуть екстрагувати міжклітинні ліпідні, змінюючи мембранну ліпофільність і її бар'єрні властивості. Їх активність проявляється у послідовності: етер/ацетон > диметилсульфоксид > етанол > вода. Вищі спирти та алкани не пошкоджують шкіри, але вони сприяють осадженню токсикантів на поверхні шкіри.

Біотрансформація токсикантів у шкірі найчастіше здійснюється в епідермальному базальному шарі. Саме тут відбуваються перша та друга стадії метаболізму ксенобіотиків. Шкіра є малоефективним біотрансформатором токсикантів, порівняно з печінкою. Метаболічна активність шкіри становить тільки 2–6

% від активності метаболічних процесів у печінці. Для деяких сполук їх метаболізм може впливати на процеси абсорбції. Наприклад, позаклітинні естерази, наявні у шкірі, беруть участь у детоксикації деяких пестицидів і біоактивації канцерогенів, таких як бензопірен. Разом з тим, шкіра виконує важливу первинну метаболічну функцію, особливо для сполук, які поглинаються повільно.

Є й інші чинники, які впливають на абсорбцію токсикантів через шкіру, наприклад, температура та вологість. Наявність хвороб шкіри також може впливати на абсорбцію токсикантів.

3.1.3. Дихальний шлях проникнення токсикантів (respiratory penetration)

Через дихальні шляхи, наприклад, у разі інгаляційного надходження токсикантів в організм, вони дуже швидко проникають у кров. Це пояснюється великою поверхнею легневих альвеол (рис. 3.4), через які токсичні речовини всмоктуються в організм. Абсорбції токсикантів також сприяє незначна товщина альвеолярних мембран та інтенсивний потік крові у легневих капілярах.



Рис. 3.4. Схема проникнення повітря в легені: А – альвеола; АП – альвеолярна протока; ДБ – дихальна бронхіола

Деякі леткі речовини починають всмоктуватись вже у верхніх дихальних шляхах. *Однак переважна більшість таких речовин найповніше всмоктується в легенях. Проникнення летких речовин в організм відбувається за законами дифузії.* Через дихальні шляхи в організм потрапляють пари хлоропохідних вуглеводнів, спиртів, ацетону, ціанідної кислоти, бензолу, формальдегіду, леткі сполуки сульфуру, нітрогену, фосфору, арсену, сірковуглецю тощо. З повітрям у дихальні шляхи можуть проникати складові аерозолів. 80–

Співвідношення для людини коефіцієнта кров/газ

Сполука	Коефіцієнт
Метоксифлуран	13–15
Галотан	2,3–2,5
Ізофлуран	1,4
NO	0,5

Гази вільно проходять через дихальний шлях до альвеол, а проходженню аерозолів перешкоджають верхні дихальні шляхи. Вони є ефективним фільтром, що запобігає потраплянню твердих частинок до поверхні альвеол.

3.1.4. Проникнення токсикантів в організм крізь плаценту

За цим шляхом можуть потрапляти токсичні речовини від матері до плоду. Практично всі шляхи отруєння материнського організму приводять до відповідного отруєння плоду. Відомі випадки отруєння плоду алкоголем (етиловим спиртом), а також унаслідок зловживання вагітною жінкою ніотином або її контактами з хлоровмісними пестицидами, солями важких металів тощо.

3.2. Поширення токсикантів в організмі людини. Фізико-хімічні властивості токсикантів та їх зв'язування білками

Поширення токсиканту в організмі людини – це його рух з кров'ю між тканинами або між позаклітинним і внутрішньоклітинним середовищем (рідинами). Є кілька чинників, які впливають на поширення токсиканту в організмі: фізіологічні, наприклад швидкість зв'язування токсиканту білками, та фізико-хімічні властивості самого токсиканту.

Серед фізико-хімічних характеристик токсикантів, які можуть впливати на їх поширення – це передусім їх розчинність у ліпідах, рКа та молекулярна маса. Для багатьох токсикантів процес поширення з кров'ю до тканин є простою дифузєю за градієнтом концентрації. На градієнт концентрації впливає коефіцієнт розподілу або співвідношення концентрацій токсиканту в крові і тканині. Маса тканини і кров'яних потоків також істотно впливають на поширення токсикантів.

Серед фізико-хімічних характеристик токсикантів, які можуть впливати на їх поширення – це насамперед розчинність у ліпідах, рКа та молекулярна маса.

90 % великих частинок аерозолів, діаметром близько 10 мкм, затримуються у верхніх дихальних шляхах, а в альвеолярну ділянку потрапляє 70–90 % частинок діаметром 1–3 мкм. Якщо у дихальні шляхи потрапляють нерозчинні у воді частинки, вони виділяються з мокротою, а розчинні частинки аерозолів можуть всмоктуватись усією поверхнею дихальних шляхів. Частина цих речовин зі слиною надходить у шлунок. Відомі випадки отруєння у разі використання неякісних дезодорантів та інших аерозольних засобів, які застосовувались як косметичні засоби.

Дихальний шлях проникнення токсикантів в організм пов'язаний з їх проникненням через зовнішню поверхню легень. Проте легням, де відбувається абсорбція газу/пари, передують захисні структури (наприклад, ніс, рот, глотка, трахея і бронхи), які можуть зменшити кількість токсичних сполук у повітрі. У цих ділянках тіла практично не відбувається абсорбції токсикантів.

Абсорбцію токсикантів переважно здійснюють альвеол-капілярні мембрани, які є дуже тонкими (0,4–1,5 мкм). Їх мала товщина дає змогу здійснити швидкий обмін газів. Поглинальна відстань у шкірі становить 100–200 мкм, а в шлунково-кишковому тракті – близько 30 мкм.

Процес дихання передбачає рух і обмін повітря через взаємопов'язані канали проходження, зокрема, ніс, рот, глотку, трахею, бронхи, і закінчуються в альвеолах, де відбувається газообмін. Альвеоли складаються, переважно, з пневмоцитів типу 1, які становлять 40 % усіх клітин і покривають більш як 90 % поверхневої площі, і пневмоцитів типу 2, які становлять 60 % усіх клітин та покривають 5 % поверхневої площі.

Кількість повітря, збереженого в легенях, за максимального видихального зусилля, відома як залишковий об'єм. Тому токсиканти, які містяться у повітрі у легенях, не виводяться негайно, а тільки через повільне звільнення від залишкового об'єму.

Повітряні токсиканти можуть бути поділені на два загальні види, а саме гази та аерозолі. Гази та пара підпорядковуються газовим законам і легко переносяться разом з повітрям. Така суміш, як аерозоль, не підпорядковується газовим законам і є складною системою газ-тверде тіло.

Передавання газу від альвеол до крові – поглинальний процес. Серед найголовніших чинників, які визначають норму та протяжність абсорбції газу в легенях, – розчинність газу у крові. Тому коефіцієнт мембранного розподілу не впливає на абсорбцію газу. У такому разі важливий коефіцієнт співвідношення кров/газ, який характеризує спорідненість газу з кров'ю (табл. 3.1). Чим вищий коефіцієнт спорідненості кров/газ, тим легше абсорбується газ у організм людини. Наприклад, для анестезувальних засобів, таких як діетиловий етер і метоксифлуран, що добре розчинні в крові, детоксикація є тривалим процесом.

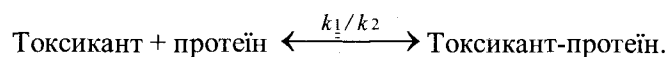
За умови високої спорідненості до цільової тканини токсиканти накопичуються у цих тканинах. Водорозчинні токсиканти містяться, переважно, у плазмі крові та внутрішньоклітинних рідинах. Водночас ліпідорозчинні токсиканти є у всіх ділянках тіла та накопичуються у жирових тканинах. Наприклад, антибіотик тетрациклін має високу спорідненість до багатих на кальцій тканин. Кістки можуть стати резервуаром для цих антибіотиків, тому можливі ефекти хронічної або гострої токсичності за їх участю. Іншим прикладом є антималярійний препарат квінакрін. Його концентрація в печінці може бути в декілька тисяч раз вищою, ніж у плазмі крові. Інший антималярійний препарат – хлороквін – має спорідненість до меламіну, тому концентрується у тканинах, багатих на нього, наприклад, у сітківці ока. Ліпофільні пестициди та токсиканти, а також ліпідорозчинні гази накопичуються у високій концентрації в жировій тканині.

Кровоносна система відповідальна передусім за транспорт токсикантів до тканин. Еритроцити та лімфа можуть відігравати важливу роль в транспорті токсикантів, але, порівняно з значеннями плазмових протеїнів, їх роль у поширенні токсикантів незначна.

Є велика кількість протеїнів, які зв'язують ксенобіотики. Це альбумін, α_1 -кислий глікопротеїн, ліпопротеїни та глобуліни. Оскільки багато токсикантів є ліпофільними, вони зв'язуються з плазмовими α - та β -ліпопротеїнами. Є три основні класи ліпопротеїнів: ліпопротеїни високої щільності (high-density lipoprotein (HDL)), ліпопротеїни низької щільності (low density lipoprotein (LDL)) і ліпопротеїни дуже низької щільності (very low density lipoprotein (VLDL)). Відомо, що залізо та мідь взаємодіють з металозв'язуючими глобулінами: трансферином та церулоплазміном, відповідно. Кислі токсиканти зв'язуються, передусім, з альбуміном, а основні – з α_1 -кислим глікопротеїном і β -глобуліном. Альбумін становить 50 % плазмових протеїнів і взаємодіє з широким колом різноманітних токсикантів.

α_1 -Кислий глікопротеїн не має так багато точок зв'язування, як альбумін. Він має тільки одне високоспоріднене місце зв'язування. *Кількість токсиканту, зв'язаного з білками, залежить від вмісту токсиканту у плазмі, його спорідненості до протеїнів і концентрації протеїнів.* Кількість молекул токсикантів, зв'язаних з молекулою білка, характеризує несучу ємність молекули білка. Може бути одне або більше місць зв'язування молекул токсикантів (сайтів зв'язування) з молекулами білка.

Зв'язування токсикант-протеїн є зворотним:



Співвідношення концентрації вільного токсиканту в плазмі (C_B) до загальної концентрації токсиканту у плазмі (C) – це фракція вільного токсиканту f_B , тобто:

$$f_B = C_B/C.$$

Константи процесу зв'язування k_1 та k_2 описують швидкість асоціації та дисоціації комплексу токсикант-протеїн. Ці константи часто використовують, щоб описати та порівняти відносну спорідненість ксенобіотиків до плазмових протеїнів.

Плазмове зв'язування токсикантів не є селективним, і тому токсиканти з подібними фізико-хімічними характеристиками можуть конкурувати між собою. Зв'язування з цими протеїнами не обов'язково запобігає отруєнню, але воно уповільнює швидкість, за якої токсикант досягає концентрації, достатньої, щоб здійснити токсикологічне ураження.

Комплекси токсикантів з протеїнами утворюються за різними механізмами. Ковалентне прищеплення токсикантів до білків – це, по суті, модифікація молекули, яка має довгостроковий ефект. Проте такий механізм зв'язування реалізується дуже рідко. Нековалентне закріплення є важливим для процесу поширення токсикантів, тому що токсикант може в окремих випадках утворювати стійкі комплекси протягом тижнів або місяців. Ці комплекси виникають за рахунок утворення водневих та іонних зв'язків, а також ван-дер-ваальсівських та гідروفобних взаємодій.

Основна відмінність між токсикантами – це їх різна розчинність у воді та ліпідах та ступінь іонізації. Хлоровані вуглеводні добре зв'язуються з альбуміном та ліпопротеїнами. Ліпофільні органосульфати добре зв'язуються з ліпопротеїнами, тоді як водорозчинні сполуки – передусім з альбуміном.

Є багато методів аналізу процесу зв'язування білків, проте рівноважний діаліз є найоб'єктивнішим методом. Ці дослідження дають змогу оцінити процент зв'язаних токсикантів, кількість високоспоріднених місць білка для зв'язування токсикантів (n) та константу афінності (спорідненості) (K_a).

Токсикант-протеїнові комплекси, енергія зв'язку яких порівняно слабка, утворюються та розпадаються за фізіологічних температур і описуються законом термодинамічної рівноваги:

$$K_{\text{зв'язування}} = \frac{[ТП]}{[Т][П]} = \frac{1}{K_{\text{дисоціації}}},$$

де $K_{\text{зв'язування}}$ – рівноважна константа асоціації; $[ТП]$ – молярна концентрація токсикант-протеїнового комплексу; $[Т]$ – молярна концентрація незв'язаного токсиканту та $[П]$ – молярна концентрація незв'язаного протеїну. Це рівняння не описує кількості місць зв'язування та афінності токсиканту до білка.

Взагалі, коли кількість зв'язаних токсикантів менша, ніж 90 %, то утворення комплексу не має великого значення для організму. Така ситуація призводить до гострої токсичності. Зв'язування токсикантів білками плазми крові проходить по-різному в різних видів. Наприклад, у людей білки зв'язують кислі токсиканти інтенсивніше, ніж в інших видів.

Є деякі впливи, що можуть змінити вміст білків плазми крові в організмі. Це недоїдання, вагітність, онкологічні хвороби, вікові зміни тощо. У такому разі організм може легко піддаватись дії токсикантів.

3.3. Вплив фізико-хімічних властивостей токсиканту та середовища на його дифузю

Під час дифузії токсикантів у організмі їх найважливішими фізико-хімічними властивостями є: молекулярна маса та форма молекул токсикантів, розчинність токсикантів, ступінь іонізації, відносна ліпідна розчинність іонізованих і неіонізованих форм. Хоча молекулярна маса токсиканту є важливою властивістю, не менш важливим критерієм для дифузії є ліпідна розчинність токсиканту.

Проникність, $P(P = P_c \times D)$, неполярної субстанції через клітинну мембрану залежить від двох фізико-хімічних чинників: (1) розчинності в мембрані (P_c), яка може бути виражена як коефіцієнт розподілу токсиканту між водною фазою і мембранною фазою, і (2) дифузійності або коефіцієнта дифузії (D), який є величиною рухливості молекул токсиканту в межах ліпідного шару. Останній параметр тільки незначно змінюється. Розчинність у ліпідах – одна з найголовніших величин фармакокінетичних характеристик токсикантів. Важливо знати, чи токсикант іонізований і чи не впливає на його розчинність рН оточення. Якщо токсикант перебуває у іонізованому стані, то потрібно оцінити поведінку сполуки за різних рН.

Іонізація. Загалом усі токсиканти можуть бути поділені на іонізовані та неіонізовані. Багато токсикантів (наприклад, антибіотики) чи деякі отрути (наприклад, стрихнін) – або слабкі кислоти, або слабкі основи. Ці сполуки можуть існувати у вигляді іонізованих і неіонізованих форм.

Біологічні мембрани є менш проникні для іонізованих форм сполук. Кількість токсиканту в іонізованій або неіонізованій формі залежить від pK_a (рН, за якого 50 % токсиканту є в іонізованому стані).

Коефіцієнти розподілу. Інший фізико-хімічний параметр, що впливає на хімічне проникнення потенційного токсиканту через мембрани, – це його відносна ліпідна розчинність. Вона може бути визначена за його відомим коефіцієнтом розподілу. Коефіцієнт розподілу – це здатність сполуки розпо-

ділятися між двома фазами, що не змішуються. Наприклад, органічна фаза (октанол або гептан) і водна фаза (вода). Ліпідна розчинність найчастіше визначається в октанолі, тому що він найкраще імітує карбоновий ланцюг фосфоліпідів, але є й інші системи, такі як хлороформ/вода, етер/вода, оливкова олія/вода. Ліпідну розчинність і водну розчинність токсиканту характеризують коефіцієнти розподілу між органічною та водною фазами. Коефіцієнти розподілу можуть бути обчислені з використанням такого рівняння:

$$P = \frac{V_w}{V_o} \left[\frac{(C_{wo} - C_w)}{C_w} \right],$$

де P – коефіцієнт розподілу, зазвичай виражається у логарифмічній шкалі ($\log P$); V_w і V_o – об'єми водної та органічної фаз; відповідно, C_{wo} і C_w – концентрація токсиканту у водній фазі перед і після перемішування суміші, відповідно.

Чим нижче значення коефіцієнта розподілу, тим краще розчиняється сполука у воді і гірше проникає крізь мембрану. Щодо шкірної абсорбції, за допомогою коефіцієнтів розподілу можна передбачити абсорбцію токсикантів. Токсиканти з високими коефіцієнтами розподілу мають тенденцію до накопичення в шкірі.

Можна кількісно розрахувати рух токсикантів з використанням математичних моделей, щоб описати швидкість транспорту токсикантів. Це фармакокінетичний аналіз і моделювання. **Фармо-, або токсикокінетика, – це кількісна оцінка часу перебування токсиканту в тілі протягом різних процесів: абсорбції, поширення і усунення (вивільнення) або очищення (через метаболізм і/або виділення) токсиканту.** Це дослідження того, як тіло “управляє” токсикантом, як це відбувається в різних часових проміжках. Найважливіші фармакокінетичні параметри, які описують диспозицію токсикантів, – це, передусім, об'єм поширення та система очищення. **Токсикодинаміка – вивчення з позиції біохімії і фізіології механізму дії токсикантів.** Фізіологічно обумовлені токсикокінетичні моделі використовуються для того, щоб узагальнити інформацію про дію токсиканту та передбачити його диспозицію.

3.4. Поняття про токсикокінетику

Опис токсикокінетики охоплює абсорбцію, поширення і процеси елімінації токсиканту з організму. Останніми роками токсикокінетичні дані, отримані з досліджень над лабораторними тваринами, почали використовувати у токсикокінетичних моделях, щоб екстраполювати їх на людський організм.

Безпосередньо після проникнення в організм токсиканти змінюють місце розташування в організмі та свою хімічну природу. Токсиканти

переносяться кількома компонентами кровоносної системи та поглинаються різними тканинами. Токсиканти у кінцевих тканинах можуть детоксикуватись або активізуватись. Вихідні токсиканти або їх метаболіти можуть реагувати з окремими органами або виводитись з організму.

Кожен з цих процесів описується константами швидкостей, як правило, рівнянь першого порядку.

Значимо, що, оскільки токсикант поглинається і поширюється всім тілом, одночасно відбувається утворення різних метаболітів і є різні механізми виділення токсиканту. Проте є один загальний важливий токсикокінетичний параметр, відомий як очищення (clearance – Cl), що використовується для кількісної оцінки усунення токсиканту з організму. Параметр очищення розраховується як швидкість виділення токсиканту відносно його плазмової концентрації C_p :

$$Cl = \frac{\text{Швидкість виділення токсиканту}}{C_p}$$

У фізіологічних термінах ми можемо визначити параметр очищення як об'єм крові, очищеної від токсиканту за одиницю часу. Очищення тіла від токсиканту виражається в одиницях об'єму за час (наприклад, л/год).

Кожен з процесів: абсорбція, розподіл та елімінація токсикантів може бути описаний математично як похідна швидкості. Швидкість процесу (dC/dt) пропорційна до концентрації токсиканту $[C]$ в тілі у певний час (t):

$$\frac{dC}{dt} = K[C],$$

де K – константа швидкості.

Багато токсикокінетичних аналізів побудовано на вимірюванні концентрацій токсиканту в зразках крові або сечі.

Швидкість зміни концентрації токсиканту в крові віддзеркалює кількісну зміну концентрації токсиканту в тілі. Швидкість зміни концентрації записують з від'ємним знаком, тому що концентрація токсиканту зменшується:

$$-\frac{dC}{C} = kdt$$

перетворюється на $\int -\frac{dC}{C} = k \int dt$ і може бути виражене як $C = C^0 e^{-kt}$, де e – натуральний логарифм.

Концентрація токсиканту може бути виражена як:

$$\ln C^t = \ln C^0 - kt.$$

Значимо, що K – нахил прямої для напівлогарифмічної кривої залежності концентрації токсиканту в часі (рис. 3.5). У попередньому рівнянні це

константа швидкості елімінації токсиканту. Отримане значення C^0 можна використовувати для того, щоб обчислити об'єм поширення (V_d) токсиканту:

$$V_d = \frac{\text{Доза}}{C^0}.$$

Токсикокінетичні дані для багатьох токсикантів не завжди описуються прямою лінією, тобто константою елімінації токсиканту. Наявність кількох констант швидкостей пояснюється перенесенням (поширенням) токсикантів у межах тіла. У цих випадках організм поділяють на окремі відділи (компартименти) та вводять величини швидкості перенесення токсиканту з основного компартменту у вторинні. Може бути побудована біекспоненціальна концентраційно-часова залежність (рис. 3.6). Рівняння, що описує цю модель: $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$.

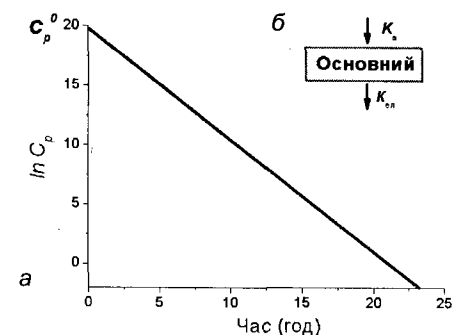


Рис. 3.5. а – напівлогарифмічна крива залежності концентрації (C_p) від часу; $K_{ел}$ – константа швидкості елімінації токсиканту; б – однокомпартментна модель (основний компартмент) з константами швидкостей абсорбції (K_a) і елімінації ($K_{ел}$) токсиканту

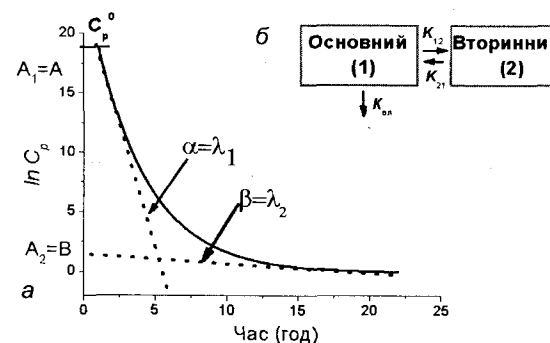


Рис. 3.6. а – напівлогарифмічна крива залежності концентрації токсиканту в плазмі (C_p) від часу в двокомпартментній моделі. Крива поділена на α або λ_1 фазу поширення та β або λ_2 фазу елімінації токсиканту; б – двокомпартментна модель (основний компартмент (1) та вторинний компартмент (2)) з коефіцієнтами швидкості перенесення токсиканту (K_{12} і K_{21}) та константою швидкості елімінації токсиканту ($K_{ел}$)

В іншому випадку комплексна модель складається з три- або мультиекспоненціальних концентраційно-часових залежностей. Рівняння, що описує триекспоненціальну залежність:

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}.$$

Молекулярні механізми поширення токсикантів у організмі людини. Потрапляння токсикантів у клітини

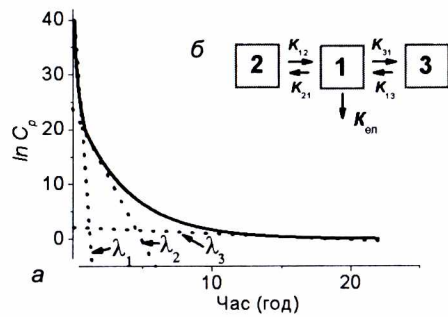


Рис. 3.7. а – напівлогарифмічна крива залежності концентрації токсиканту у плазмі (C_p) від часу у три- або мультикомпаратментних моделях. Криву розділено на три фази: λ_1 , λ_2 та λ_3 ; б – трикомпаратментна (1, 2 та 3) модель з коефіцієнтами швидкості перенесення токсиканту (K_{12} , K_{21} , K_{13} , K_{31}) та константою швидкості елімінації токсиканту (K_{out})

У фізіологічному сенсі в тілі можна розрізнити частини, які являють собою дискретні частини – кров, печінка, сеча тощо, та використати математичну модель, що описує процеси поширення і біоактивацію. Найчастіше для того, щоб описати процес поширення токсиканту після проникнення в організм, використовують кінетичне рівняння першого порядку. Складніші моделі охоплюють абсорбцію, поширення, біотрансформацію та виділення токсиканту.

Токсиканти з мультиекспоненціальною поведінкою вимагають обчислення різних мікроконстант. Альтернативний метод передбачає використання моделі незалежної токсикокінетики. Поява комп'ютерів дуже полегшила цей підхід. Є численні пакети програм, щоб зробити такі аналізи. Користувач, проте, повинен бути обізнаним з експериментальними умовами, інтервалами часу, в яких було зібрано дані та із припущеннями і спрощеннями, які застосовували під час аналізу.



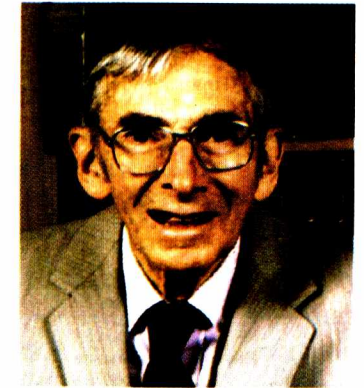
Контрольні питання

1. Особливості дії токсикантів у разі їх проникнення в організм через шлунково-кишковий тракт.
2. Особливості дії токсикантів у разі їх проникнення в організм через дихальні шляхи.
3. Особливості дії токсикантів у разі їх проникнення в організм крізь шкіру.
4. Наслідки дії токсикантів у разі проникнення в організм крізь плаценту.
5. Абсорбція токсикантів у кров. Роль зв'язування токсикантів білками.
6. Опишіть фізико-хімічні властивості токсикантів та їх зв'язування білками.
7. Що таке токсикант-протеїнові комплекси, яка їх роль у перенесенні токсикантів у організмі?
8. Поняття про токсикокінетику. Проникнення токсикантів в організм.
9. Опишіть математичними формулами абсорбцію, поширення і процеси елімінації токсикантів з організму.
10. Що таке токсикокінетична модель? Чим зумовлена необхідність використання мультикомпаратментних токсикокінетичних моделей ?

На людський організм можуть впливати різноманітні токсиканти, які наявні в різних екологічних середовищах: повітрі, ґрунті, воді або в харчових продуктах та косметичці. Як уже зазначалось, *токсичні речовини в той чи інший спосіб з навколишнього середовища потрапляють у кров і лімфу, що циркулюють*. З їх потоками вони переносяться в міжклітинну рідину, а потім у клітини. Отже, поширення в організмі токсикантів забезпечує система крово- та лімфообігу. Крім кровообігу, розподіл токсикантів в окремих органах і тканинах залежить від їх здатності до зв'язування з білками, розчинності в ліпідах та інших факторів.

Разом з тим, дія токсикантів не обов'язково має токсичний характер. Організм ссавців має механізми захисту та мембранні бар'єри, які намагаються запобігти абсорбції і поширенню токсикантів. Якщо токсикант поглинається, то наявність у тілі анатомічних і фізіологічних бар'єрів може запобігти його поширенню у тканинах організму.

Токсичні речовини потрапляють в організм людини різними шляхами: через шлунково-кишковий тракт, дихальні шляхи, шкіру, слизові оболонки, а також через плаценту тощо. Всі ці процеси передбачають первинну адсорбцію токсикантів та їх подальше розподілення у тканинах живого організму (людського тіла). Протягом процесів адсорбції, розподілення в організмі та подальшого видалення з нього токсикант зустрічається з різними клітинними мембранами, проникає через них, і тільки після цього може взаємодіяти з цільовою тканиною. Кожний етап цього процесу передбачає



Адрієн Альберт – видатний австралійський лікар, автор багатьох книг з медицини та токсикології, зокрема книги "Вибіркова токсичність", перевиданої дев'ять разів. В університеті Сіднея було відкрито лабораторію на його честь в 1990 р., коли вийшла його остання книжка «Ксенобіотики: харчі, ліки і отрути в людському тілі».

Наукові інтереси Адрієна Альберта стосуються: комп'ютерного прогнозування дії ліків та токсикантів, фармакологічної оцінки дії токсикантів, молекулярної біології рецепторів і транспортерів та *in vivo* дослідження тваринної поведінки і гострої токсичності.

переміщення токсикантів крізь мембранні бар'єри різних типів – крізь капілярні мембрани та мембрани клітин та органел. Слід зазначити, що у всіх випадках, як це наведено на схемі, мембрани тканин, мембрани клітин та складових клітин органел – відносно схожі.

Мембранні бар'єри змінюються від відносно товстого для шкіри до відносно тонких мембран легень.

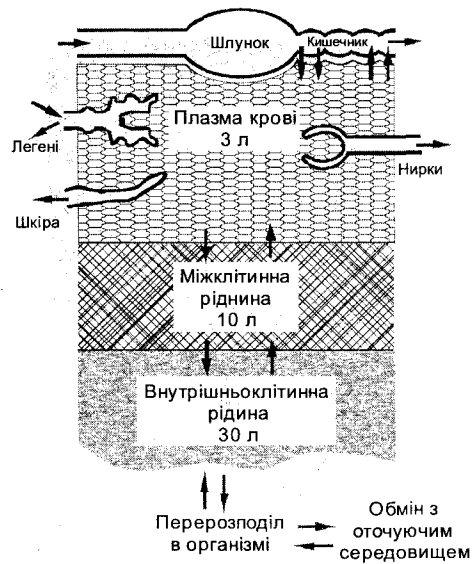


Рис. 4.1. Схема основних ділянок організму

На рис. 4.1 схематично показано три основні ділянки (простори) організму, а саме, внутрішньосудинна, інтерстиціальна (міжклітинна) та внутрішньоклітинна. Вони відокремлені одна від однієї капілярними мембранами. Інтерстиціальна рідина слугує зовнішнім середовищем для більшості клітин організму. Обмін речовинами між плазмою крові та інтерстиціальною рідиною відбувається через поверхню капілярних мембран, які високопроникні для води та іонів. Склад плазми та інтерстиціальної рідини істотно відрізняється тільки за концентрацією білків, оскільки їх відносно великі молекули не мають можливості вільно проходити крізь капілярні мембрани. Плазма крові має

високу відносну в'язкість, у 1,9–2,8 рази вищу порівняно з в'язкістю води, яка дорівнює одиниці. Така в'язкість зумовлена наявністю молекул білків, вміст яких становить 65–80 г/л. При цьому білки мають різну структуру та різну молекулярну масу – альбумін – 69000, гемоглобін – 68000, γ -глобулін – 156000, α -ліпопротеїн – 200000, β -ліпопротеїн – 1300000, β -глобулін – 90000, фібріноген – 400000 Да.

4.1. Загальні уявлення про будову клітинних мембран

Протягом абсорбції, поширення та елімінації токсикант стикається з різними клітинними мембранами, перед тим як досягти цільової тканини. Кожен процес передбачає переміщення токсикантів крізь різні мембранні бар'єри, від шкіри або слизової оболонки, крізь капілярні мембрани до мембран клітин та мембран органел. Не кожна речовина, що надійшла в кров, може легко

проникнути в будь-яку клітину. Вільному проникненню токсикантів у клітини перешкоджають клітинні мембрани, які пропускають в середину клітин поживні та деякі інші речовини. Продукти обміну цих речовин мембрани випускають з клітин назовні.

В організмі мембранні бар'єри варіюють від товстих мембран шкіри до тонких мембран легень. *Зазначимо, що у всіх випадках будова мембран тканин, клітин і клітинних органел відносно подібна.*

Клітинні мембрани, в основному, складаються з ліпідів (рис. 4.2) і можуть вважатись ліпідним бар'єром з середньою товщиною мембрани приблизно 7,5 нм. Мембрана описується як рідка мозаїчна модель, яка складається з подвійного шару фосфоліпідів з вуглеводневими хвостами, зорієнтованими всередину (гідрофобна фаза) (1), гідрофільними головами, що орієнтовані назовні (гідрофільна фаза) (2), зв'язаними інтегрованими і позаклітинними протеїнами (3). Співвідношення ліпиду до протеїну змінюється від 5:1 для мієлінових мембран до 1:5 для внутрішньої структури мітохондрій. Цікаво, що 100 % мембранної поверхні мієліну є подвійним шаром ліпиду, тоді як внутрішня мембрана мітохондрій має тільки 40 % подвійного шару ліпиду. Співвідношення ліпід/білок впливає на ліпофільність мембран а, отже, на поширення токсикантів.

У мембранах міститься декілька видів ліпідів, проте переважають фосфоліпід та холестерол. Є також незначна кількість сфінголіпідів. Фосфатидилхолін, фосфатидилсерин та фосфатидилетаноламін – первинні фосфатиди, вони містять залишки двох жирних кислот (зазвичай від 16 до 18 атомів карбону, але можуть мати від 12 до 22). Деякі з жирних кислот є ненасичені, що сприяє зростанню текучості мембран.

Біологічні ліпід – це велика група різноманітних речовин, загальною особливістю яких є нерозчинність у воді. До ліпідів належать жирні кислоти, триацилгліцериди (жири та олії), фосфогліцериди, воски, гліколіпід, галактоліпід, сфінголіпід та стероїди.

Біологічні функції ліпідів такі самі різноманітні, як і їх природа. Жири та олії – це основні форми збереження енергії у багатьох організмах. *Фосфоліпід і стероїди є головними структурними компонентами біологічних мембран.* Іншим ліпідам, незважаючи на їх незначну кількість в організмі, належить вирішальна роль як кофакторам ензимів, носіям електронів, світло-адсорбуючим пігментам, гідрофобним якорям для білків, емульгуючим агентам у травному тракті, гормонам і месенжерам інтерцелюлярних матриксів.

Протеїни у біологічних мембранах мають багато фізіологічних функцій. Вони пов'язані з ліпідами та розміщуються в подвійних шарах ліпідів. Протеїни можуть бути розміщені на поверхні або перетинати структуру ліпідного бішару. При цьому гідрофобні сили відповідальні за підтримку

ним шаром білків. На поверхні мембрани знаходяться різні олігосахариди, моносахариди тощо. Білки і ліпіди, що містяться в клітинних мембранах, за своїм складом можуть бути різними. Для кожного типу мембран характерне певне молярне співвідношення специфічних полярних ліпідів. У клітинних мембранах є ультра-мікроскопічні щілини (пори, канали). Мембрани та утворені в них пори можуть мати певні електричні заряди. Відомі механізми перенесення отруйних речовин, а також ліків, крізь мембрани в клітини.

Всмоктування лікарських форм (ліків) та токсикантів з стравоходу, легень та інших місць їх надходження в організм відбувається крізь систему клітинних мембран.

4.2. Класифікація мембран за механізмом перенесення токсикантів у клітини

Мембрани першого типу перешкоджають проникненню в клітини іонів і пропускають нейтральні молекули залежно від їх ліпофільних властивостей. Мембрани першого типу зустрічаються найчастіше. Крізь такі мембрани найшвидше дифундують молекули речовин з високими коефіцієнтами розподілу в системі олія/вода, тобто речовини, що володіють вираженими ліпофільними властивостями. Коефіцієнт розподілу більшості малоіонізованих сполук у гетерогенній системі олія/вода або хлороформ/вода пропорційний швидкості їх проникнення крізь мембрани.

Крізь мембрани такого типу речовини проникають до клітин за законами дифузії (рис. 4.4.). Перехід речовин до клітини крізь мембрану відбувається тоді, коли концентрація її в клітині менша, ніж у рідині, що оточує клітину, і триває доти, доки концентрація речовини по обидва боки мембрани не досягне рівноваги.

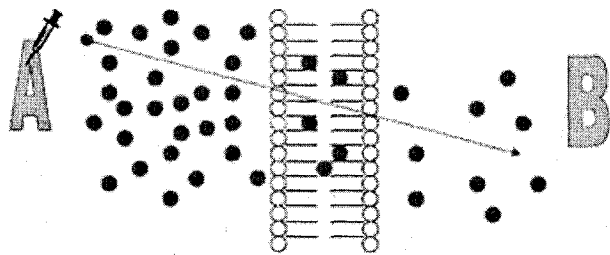


Рис. 4.4. Перенесення токсикантів за законом простої дифузії

Крізь мембрани такого типу в клітини переносяться ліпофільні речовини і деякі малі молекули. Наприклад, етиловий спирт, ацетон, фенол та його похідні,

бензол, толуол, нітробензол, ароматичні аміни, хлороформ, дихлоретан, чотирихлористий вуглець, ціанідна кислота, сірковуглець, газоподібні сполуки, що містять хлор, сульфур, нітроген, фосфор, арсен тощо. Шляхом дифузії у клітини переносяться і речовини, які мають молекули більших розмірів (білки та інші сполуки). Вони проникають у клітини крізь великі пори в мембранах або шляхом ендоцитозу. При цьому мембрана обволікає велику молекулу, яка у вигляді бульбашки переноситься крізь мембрану до клітини.

Мембрани другого типу. Для більшості полярних молекул та деяких іонів клітинні мембрани непроникні. Однак, деякі полярні молекули (іони) проникають у клітини крізь клітинні мембрани у вигляді комплексів. Такі комплекси утворюються під час взаємодії молекул відповідних речовин з молекулами транспортної системи (білками-переносниками), яка входить до складу мембрани. Транспортними системами можуть бути ферменти, деякі специфічні білкові компоненти мембран та інші речовини. Комплекси, що утворилися, розчиняються в мембранах і легко дифундують крізь них у клітини. Проникнувши у клітину, ці комплекси розпадаються, і при цьому вивільнюється полярна речовина, яка входила до складу транспортної системи. Так, наприклад, глюкоза проникає в еритроцити крові людини.

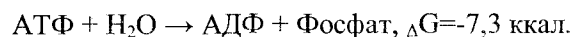
Для мембран другого типу характерне таке: а) здатність переносника до насичення навіть коли градієнт концентрації не сприяє дифузії; б) висока хімічна специфічність переносника навіть у разі стереоізомерів; в) можливість інгібування білка-переносника речовинами, що структурно нагадують субстрат; г) відсутність споживання енергії метаболізму при транспорті речовин крізь мембрану.

Найповніше вивчений транспорт глюкози еритроцитами крові людини. Показано, що окрім D-глюкози білок-переносник транспортує D-манозу, D-ксилозу, D-арабінозу, а також деякі синтетичні цукри.

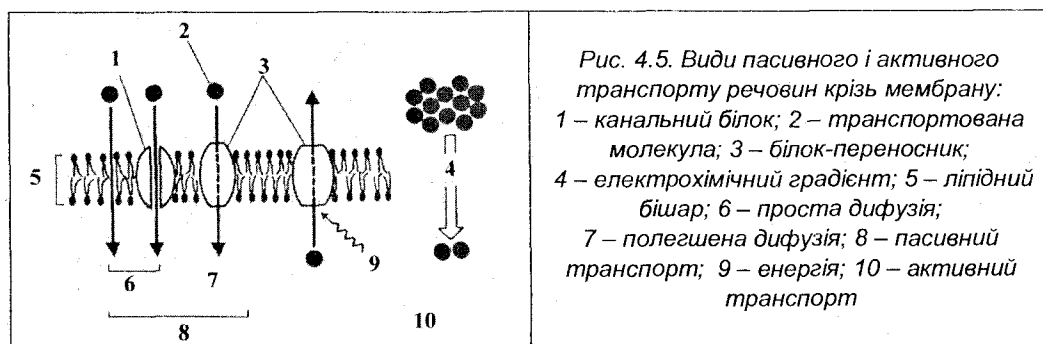
Особливо цікавою є полегшена дифузія в клітину молекули холіну. Проста дифузія іонізованої гідрофільної молекули холіну крізь мембрани першого типу неможлива, проте специфічний переносник швидко доставляє його в еритроцити та інші клітини.

Мембрани третього типу. Крізь ці мембрани відбувається активне перенесення. При активному перенесенні молекула або іон речовини, які повинні проникнути в клітину, лабільно сполучаються з транспортною системою, подібно до того, як це відбувається в мембранах другого типу. Однак, тут транспортна система зазнає хімічного перетворення, для здійснення якого необхідна певна енергія. В результаті хімічної реакції, з одного боку мембрани транспортна система видозмінюється та набуває певної спорідненості з речовиною або іоном, які підлягають перенесенню. Потім видозмінена транспортна система приєднує до себе молекули або іони речовин, які переносяться.

Утворені при цьому комплекси проходять крізь мембрану. В середині клітини комплекси розпадаються, а перенесені ними молекули або іони вивільнюються. При цьому транспортна система виходить крізь мембрану назовні у вільному стані або у вигляді комплексу з іншими речовинами. В таких системах речовина переноситься тільки в одному напрямку: або в клітину, або з клітини. Так, відомо, що концентрація іонів калію в середині еритроцитів (клітинах крові) приблизно в 35 разів вища ніж у плазмі крові. Для того, щоб в еритроцитах підтримувалась відповідна концентрація іонів калію, вони повинні переходити з плазми в еритроцити (тобто з середовища з меншою концентрацією в середовище з більшою концентрацією). Цей перехід може здійснюватись тільки з певною затратою енергії, джерелом якої вважається реакція гідролізу АТФ (аденозинтрифосфату):



Під впливом виділеної енергії носій зазнає хімічних змін і взаємодіє з іонами калію. Перехід іонів калію в еритроцити припиняється тоді, коли потік іонів калію до клітини буде зрівноважений "відпливом" частини цих іонів назовні, крізь мембрану, за механізмом звичайної дифузії.



Мембрани четвертого типу. Мембрани цього типу відрізняються від мембран попередніх типів мозаїчною будовою. Вони мають у складі ліпідні циліндри та білкові заглибини. Такі мембрани мають пори, крізь які вільно проникають молекули води і аніони невеликого розміру. **Ці мембрани не пропускають катіони, оскільки в їхніх порах є позитивно заряджені частинки, які відштовхують катіони.** Такі мембрани мають також пори, крізь які проникають молекули деяких неелектролітів. Із збільшенням розмірів молекул неелектролітів, відповідно, зменшується здатність їх пропускання крізь пори мембран четвертого типу. Варто згадати, що великі молекули неелектролітів здатні проникати в клітини крізь мембрани першого типу. В гістогематичних бар'єрах є мембрани всіх чотирьох типів, зокрема і мембрани типу мозаїки.

Цікаво, що для кожної ділянки мозаїчної мембрани характерний певний механізм проникності.

Специфіка мембран залежить від наявності в них глікозоамінгліканів (мукополісахаридів), ліпідів (холестерину, кардіоліпіну) та набору різноманітних ферментів.

4.2.1. Механізми транспорту крізь клітинну мембрану до клітини

З урахуванням вищевикладеного матеріалу можна виділити чотири головні шляхи, якими малі біологічні молекули проникають крізь мембрани ліпідного шару:

1. **Пасивна дифузія.** Дифузія відбувається крізь ліпідні мембрани.
2. **Фільтрація.** Дифузія відбувається крізь пори.
3. **Спеціальний транспорт.** Транспорту допомагає молекула-переносник, яка слугує "паромом".
4. **Ендоцитоз.** Транспорт набуває форми піноцитозу для рідин і фагоцитозу для твердих тіл. Ці два процеси відбуваються з поглинанням енергії і забезпечують потрапляння до клітини частинок великого розміру, наприклад, більших, ніж які проникають крізь пори мембран четвертого типу.

Піноцитоз. У процесі піноцитозу при наближенні молекул мембрана (зазвичай це мембрана першого типу) утворює здуття. Ці здуття огортають молекули з зовнішнього середовища і перетворюються на бульбашки (пухирці). Так проникають крізь мембрану молекули, занадто великі для того, щоб вони могли дифундувати звичайним шляхом, особливо макромолекули білків. Завдяки піноцитозу речовини, які знаходяться поза клітиною, потрапляють до клітини та навпаки.

Фагоцитоз. Завдяки фагоцитозу, який дещо схожий на піноцитоз, відбувається проникнення в клітину або назовні твердих великих частинок. Так, методом електронної мікроскопії було підтверджено, що тверді частинки проникають крізь клітинні мембрани капілярів у ссавців, причому для цього, оче-видно, може використовуватися вся поверхня капіляру. Ферменти та гормони зазвичай нібито видавлюються з клітин у вигляді бульбашок (пухирців), які замкнені (заключені) у ліпідну мембрану. Саме так п'ять гідролітичних проферментів підшлункової залози видавлюються назовні усі разом у вигляді так званих зимогенових гранул. Таке саме походження і бульбашок, в яких ацетилхолін виділяється нервовими закінченнями Whittaker, а також гранул, у вигляді яких норадреналін виділяється з мозкової речовини наднирників.

Перший і третій маршрути важливі для розуміння фармакінетичних механізмів.

Мембранні пори для перенесення води занадто маленькі в діаметрі для дифузії ліків та токсикантів, хоча важливі для проникнення молекул води та інших малих полярних молекул (наприклад, сечовини).

Піноцитоз важливий для перенесення деяких відносно великих молекул, наприклад, макромолекул (інсулін, що перетинає мозковий бар'єр).

4.2.1.1. Пасивна дифузія

Найчастіше токсиканти проникають крізь мембрани шляхом пасивної дифузії за градієнтом концентрації (рис. 4.4). Цей процес може продовжуватися доти, доки не встановиться рівновага по обидва боки клітинної мембрани.

Швидкість перенесення токсиканту за механізмом пасивної дифузії описується законом дифузії Фіка:

$$\text{Швидкість дифузії} = ((D \times Sa \times Pc)/d) \times (C_B - C_H),$$

де D – коефіцієнт дифузії; Sa – поверхнева площа мембрани; Pc – коефіцієнт розподілу; d – товщина мембрани; C_B і C_H – концентрації з обох боків мембрани (висока та низька відповідно).

Зазначимо, що поверхнева площа мембран та їх товщина є різними в різних органах тіла. Коефіцієнт дифузії сполуки та коефіцієнт розподілу є визначальними чинниками у рівнянні Фіка.

Більшість мембран є відносно проникними для води та невеликих молекул. Вода може переносити з собою розчинені сполуки, які мають молекулярну масу, меншу ніж 200. При цьому, хоча неорганічні іони маленькі, деколи їх гідратований іонний радіус відносно великий. У такому випадку для перенесення сполуки крізь мембрану використовується активний транспорт.

4.2.1.2. Мембранний транспорт за допомогою білка-переносника

Цей механізм важливий для перенесення сполук, які погано розчиняються у ліпідах. Тому вони не транспортуються крізь мембрани шляхом пасивної дифузії.

Зв'язаний з мембраною протеїн є зазвичай специфічним. Для нього характерне явище насиченості, і кінетика такого переносу найкраще описується кінетичними моделями Міхаеліс–Ментен. Проникнення крізь мембрану за цим механізмом відбувається швидше, ніж проста дифузія. У разі активного транспорту процес може відбуватись в умовах, за яких концентрації однакові з різних боків мембрани. Загалом є два види спеціальних носіїв-посередників.

Пасивна полегшена дифузія – це перенесення за градієнтом концентрації без затрат енергії. Цей механізм можливий тільки для сполук відповідної конформаційної структури і застосовується для сполук, проста дифузія яких

була би дуже повільною. Класичний приклад полегшеної дифузії – це транспорт глюкози, який розглянуто раніше.

Як уже відомо, **активний транспорт** вимагає певної енергії для перенесення сполук і зазвичай відбувається проти градієнта концентрації. Цей вид транспорту здійснюється із затратами енергії (аденозинтрифосфату), яку надають енерговиробляючі ферменти (схема гідролізу АТФ).

Є приклади, в яких токсиканти мають хімічну або структурну схожість із природними сполуками, які переносяться крізь мембрани за допомогою спеціальних транспортних механізмів. Наприклад, флуороурацил (цитотоксичний піримідин) переноситься системою, яка переносить природні піримідини: тимін і урацил.

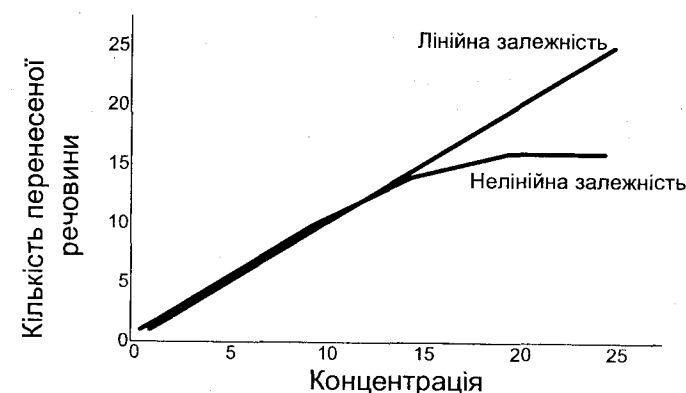


Рис. 4.6. Графіки залежності перенесення сполук крізь мембрану від їх концентрації, лінійна залежність (крива першого порядку) та нелінійна залежність (крива нульового порядку)

У разі транспортування за допомогою білка-переносника швидкість руху крізь мембрану буде постійною. Перенесення залежить від місткості мембранних носіїв. Ці процеси описуються рівнянням нульового порядку:

$$dX/dt = KX^0 = K_0.$$

K_0 є константою швидкості нульового порядку та виражається у величинах маси/часу; X – концентрація речовини, що переноситься. Під час активного транспортного процесу у випадку повної насиченості ферменту швидкість транспорту завжди дорівнює K .

На початкових стадіях перенесення токсиканту цей процес описується рівнянням першого порядку. За повної насиченості білка-переносника процес перенесення токсиканту описується рівнянням нульового порядку. Із збіль-

шенням концентрації токсиканту (у випадку насичення білка-переносника) швидкість його перенесення не змінюється.

На рис. 4.6 наведено відмінності між перенесенням токсиканту за пасивною дифузією (лінійна залежність) порівняно з перенесенням за допомогою білка-переносника (залежність з виходом на насичення). Видно, що за відносно низьких концентрацій токсиканту спостерігається лінійна залежність, поки не відбудеться насичення білка-переносника токсикантом.

4.3. Рецептори

Хімічні речовини (фармацевтичні препарати, харчові добавки, отрути), які потрапили в організм, виявляють певну дію тільки тоді, коли вони взаємодіють з відповідними реакційноздатними структурами, які називаються рецепторами та містяться в клітинах. Встановлено, що рецептори пристосовуються до сприйняття подразнень, які надходять з навколишнього середовища.

Токсична дія отруйних речовин залежить від наявності в біоорганічних структурах рецепторів, які є групами атомів або молекул, здатних до взаємодії з отрутами, що потрапили в організм. Функції рецепторів в організмі можуть виконувати сульфгідрильні, гідроксильні, карбоксильні, амінні і фосфоровмісні групи, переважно білкових сполук. Властивості рецепторів мають також деякі амінокислоти, ферменти, вітаміни, гормони та інші речовини. Зрозуміло, що залежно від хімічної будови і властивостей отруту та відповідних рецепторів, вірогідність утворення хімічного зв'язку між ними може бути різною. Така взаємодія може здійснюватись за рахунок утворення ковалентних, іонних, іон-дипольних і водневих зв'язків, а також сил Ван-дер-Ваальса.

Так, отруєння солями важких металів (та іншими неорганічними речовинами) зумовлені зв'язуванням катіонів металів, наприклад, плюмбуму, сульфгідрильними групами (рецепторами), які містяться в молекулах білків. Особливо міцно -SH-групи з'єднуються з іонами арсену, стібіуму, ртуті, вісмуту. Як протиотруту зазвичай застосовують унітіол, що також містить сульфгідрильні групи. Вони здатні зв'язувати іони металів, які під час отруєння блокували би сульфгідрильні групи білків у клітинах. При цьому макромолекула білків становиться вільною.

Аналогічно внаслідок блокування певних рецепторів відбувається отруєння фосфороорганічними сполуками та іншими токсинами. Цікаве явище вибіркової токсичності, при якому відбувається селективне пошкодження певних клітин, при цьому інші клітини не зачіпаються, хоча вони розташовані поряд.

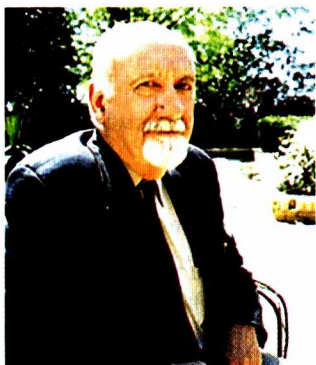


Контрольні питання

1. Уявлення про будову клітинних мембран. Роль ліпідів та білків.
2. Класифікація мембран за механізмом перенесення токсикантів крізь мембрани в клітини. Особливості мембран 1, 2, 3, та 4-го типів.
3. Поясніть термін "рецептори". Механізм дії рецепторів.
4. Шляхи проникнення та поширення токсикантів.
5. Поняття про коефіцієнт розподілу, коефіцієнт дифузії та їх вплив на проникність токсиканту.
6. Механізми транспорту. Види перенесення речовин крізь клітинні мембрани.
7. Поняття про піноцитоз та фагоцитоз.
8. Пасивна дифузія крізь клітинні мембрани.
9. Кінетика абсорбції і поширення токсикантів у організмі людини.
10. Мембранний транспорт за допомогою білка-переносника.
11. Вплив фізико-хімічних властивостей токсиканту та середовища на дифузію токсикантів. Поняття про іонізацію, коефіцієнт розподілу, проникність.
12. Основні шляхи проникнення токсикантів у організм людини. Абсорбція, типи мембранних бар'єрів.

Метаболізм ксенобіотиків.

Реакції I та II стадій метаболізму ксенобіотиків



Професор **Ернест Ходгсон** є автором двох загальновідомих книг з токсикології "A Textbook of Modern Toxicology" та "An Introduction to Biochemical Toxicology". Сфера його наукових інтересів – метаболізм ксенобіотиків, зокрема агрохімікатів, компонентів реактивних палив, нафталену та ризику для людської популяції.

метаболізму в одну або дві стадії.

Ферменти – біологічні каталізатори білкової природи. Ізоферменти (ізоформи) або ізоформи – ферменти, що містяться в організмах того самого виду, в однакових тканинах, каталізують ту саму реакцію, проте відрізняються своїми кінетичними властивостями та амінокислотним складом.

Процеси перетворень речовин під дією ферментів називаються метаболізмом або біотрансформацією, а речовини, які утворились у результаті цих перетворень, – метаболітами.

Важливі родини ферментів, які залучені в I стадію метаболізму ксенобіотиків (табл. 5.1), – це цитохром P450 залежні монооксигенази (CYP), флавіновмісні монооксигенази (FMO), алкогольдегідрогеназа, альдегіддегідрогеназа, амінооксидази, циклооксигенази, редуктази та гідролази.

Речовини, що надійшли у організм, зазнають різноманітних перетворень під впливом ферментів. Процеси перетворень речовин під дією ферментів називаються **метаболізмом, або біотрансформацією**, а речовини, які утворились у результаті цих перетворень – **метаболітами**.

Токсичність ксенобіотиків визначається їх природою та тривалістю перебування в організмі, що, своєю чергою, залежить від швидкості перетворення ксенобіотиків у метаболіти під дією ферментів.

Метаболізм ксенобіотиків переважно відбувається у печінці. Більшість ксенобіотиків, які потрапляють у організм, мають ліпофільні властивості, які дають їм змогу зв'язуватись з ліпідами та переноситись ліпопротеїнами крові. Після потрапляння у печінку, так само, як і в інші органи, ксенобіотики можуть піддаватись

У I стадії метаболізму молекула ксенобіотику активується (зазвичай перетворюється на більш полярну сполучку), що дає змогу здійснення II стадії метаболізму (утворення кон'югатів та видалення з організму метаболітів).

Найважливіші ферменти I стадії метаболізму ксенобіотиків

Ферменти	Приклади реакцій (субстрати)
Цитохром P450 залежні монооксигенази. Група мікросомальних ферментів, які містять цитохром P450 у своїй структурі.	Епоксидування/гідроксилювання (альдрін, бензо(а)пірен, афлатоксини, бромобензен).
	N-, O-, S-Деалкілювання (етилморфін, n-нітроанізол, метилмеркаптан).
	N-, S-, P-Окиснення (тіобензамід, 2-ацетиламінофлуорен)
	Десульфування (паратіон)
	Дегалогенування (хлороформ)
	Нітродновлення (нітробензен)
	Азовідновлення (O-аміноазотолуен)
Флавіновмісні монооксигенази Група мікросомальних ферментів, які містять флавінмононуклеотид у своїй структурі.	N-, S-, P-Окиснення (нікотин, тіосечовина)
	Десульфування (фонофос)
Простогландин синтаза (циклооксигеназа) Глікопротеїн, який містить у своїй структурі гем.	Дегідрогенування (ацетамінофен, бензидин)
	N-Деалкілювання (диметиланілін)
	Епоксидування/гідроксилювання (Бензо(а)пірен, 2-амінофлуорен) Окиснення білірубину
Алькогольдегідрогеназа Фермент, що містить у своїй структурі цинк. Реакції, які каталізує алкогольдегідрогеназа, зворотні.	Окиснення метанолу, етанолу та гліколів
	Відновлення альдегідів і кетонів
Альдегіддегідрогеназа	Окиснення альдегідів
Амінооксидази Ферменти, які знаходяться у мітохондріях ряду тканин: печінка, нирки, мозок, кров'яні елементи.	Окиснення амінів до альдегідів
Естерази та амідази Група ферментів, поширених у всіх тканинах.	Гідроліз естерних та амідних зв'язків (паратіон, параоксон)
Редуктази	Відновлення різноманітних груп
Епоксид гідролази	Гідроліз епоксидних груп (бензо(а)пірен епоксид)

Після перетворення ксенобіотику на полярний метаболіт у II стадії метаболізму (кон'югація) так звані кон'югуючі ферменти вносять у молекулу токсиканту об'ємніші полярні замісники, наприклад, залишки сахаридів, та амінокислот, сульфогрупу тощо, що сприяє зростанню розчинності ксенобіотиків. У II стадії метаболізму ксенобіотиків найчастіше беруть участь ферменти: глюкуронідази, сульфотрансферази, метилтрансферази, глутатіонтрансферази, ацетилтрансферази тощо.

Реакції кон'югації є реакціями біосинтезу. Хоча цей процес сприяє детоксикації, певні проміжні метаболіти можуть бути токсичнішими, ніж вихідні токсиканти. Проте зазвичай такі модифікації значно збільшують розчинність у воді та зменшують час перебування ксенобіотика *in vivo*.

5.1. Реакції I стадії метаболізму ксенобіотиків

Реакції I стадії містять мікросомальну монооксигенацію, цитозольне та мітохондріальне окиснення, коокиснення в реакціях простогландин синтази, відновлення, гідроліз та епоксидну гідратацію.

Всі реакції I стадії метаболізму, за винятком відновлення, приводять до утворення полярної групи в молекулі токсиканту, що в більшості випадків сприяє проходженню реакцій кон'югації протягом II стадії метаболізму.

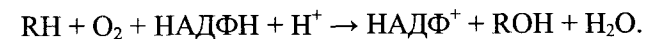
5.1.1. Мікросомальне окиснення ксенобіотиків

Токсиканти акумулюються у клітинах печінки в особливій мембранній органелі – ендоплазматичному ретикулумі. Ендоплазматичний ретикулум – складний тривимірний лабіринт мембранних каналів. Ендоплазматичний ретикулум можна виділити з печінки за допомогою центрифугування гомогенатів печінки. У процесі очищення він розщеплюється на невеликі сферичні утворення (бульбашки, оточені оболонкою) – мікосоми. У мікосомах містяться ферменти.

Реакції окиснення каталізуються мікросомальними ферментами – оксигеназами. У цих реакціях атоми кисню входять до молекули субстрата з утворенням, наприклад, нової гідроксильної чи карбоксильної групи.

Є два класи оксигеназ: діоксигенази та монооксигенази. Діоксигенази каталізують реакції, в яких до молекули органічного субстрату входять обидва атоми молекули кисню. Монооксигенази потребують два субстрати, що слугують відновниками двох атомів молекули кисню. Головний субстрат (токсикант) приєднує один з двох атомів кисню, а косубстрат постачає атоми гідрогену для відновлення другого атома кисню до H_2O . Косубстратом може

бути відновлений нікотинамід-динуклеотидфосфат ($НАДФН+H^+$), відновлений флавінмононуклеотид ($ФМНН_2$) тощо. Рівняння реакції монооксигеназного окиснення має вигляд:



До найчисленніших та особливо складних монооксигеназних реакцій належать реакції за участі цитохрому Р-450 (назва за довжиною хвилі (450 нм) головного максимуму поглинання). Він належить до групи гемопротеїнів.

Цитохроми належать до класу гемопротеїнів, молекули яких містять ферум, що входить до складу ферумпорфіринової групи, або гему. Функція цих сполук пов'язана з біологічним окисненням. Існує три класи цитохромів: а, b і с, що відрізняються спектрами поглинання.

5.1.1.1. Цитохром Р450-залежні монооксигеназні системи

Цитохроми групи Р належать до цитохромів класу b. Це прості білки. Зараз відомо понад 2000 різновидів цитохромів групи Р.

Цитохром Р450 залежні ферменти містяться в ендоплазматичному ретикулумі. Цитохром Р450-монооксигеназа здійснює реакції моноокиснення ксенобіотиків. У тварин виявлено 18 родів цитохром Р450-залежних ферментів (СУР), які відрізняються один від одного будовою та функціями. Тільки три з них (СУР1, СУР2, СУР3) здатні брати участь у метаболізмі ксенобіотиків.

Рід СУР1 містить три види ферментів СУР1А1, СУР1А2 і СУР1В1. СУР1А1 метаболізує нейтральні поліциклічні ароматичні вуглеводні, поліароматичні та гетероциклічні аміни та амідні. Рід ферментів СУР1 забезпечує метаболізм багатьох проканцерогенів і мутагенів, таких, як бензо(а)пірен, афлатоксин В₁, диметилбензантрацен, β-нафтиламін, 4-амінобіфеніл, 2-ацетиламінофлуорен і бензидин.

На рис. 5.1 наведено приклади типових реакцій, що ведуть до формування епоксидних та епоксидіольних груп. Такі групи значно підвищують канцерогенність проміжних метаболітів.

Рід СУР2 складається з 10 підродів, п'ять з яких присутні в печінці ссавців. Найважливіші ізоформи ферментів, знайдені в організмі людини, – СУР2А6, -2В6, -2С8, -2С9, -2С19, -2D6 і -2E1. Вміст фермента СУР2А6 – 1–10 % загального вмісту СУР у печінці, він відповідає за гідроксилювання таких природних сполук, як, наприклад, кумарин.

Інші сполуки, що метаболізуються за допомогою СУР2А6, – це нікотин, 2-ацетиламінофлуорен, метоксифуран, дисульфірам. Проканцерогени, що активуються через фермент СУР2А6 – це афлатоксин В₁, 1,3-бутадиєн, 2,6-дихлорбензонітрил та кілька нітросоамінів.

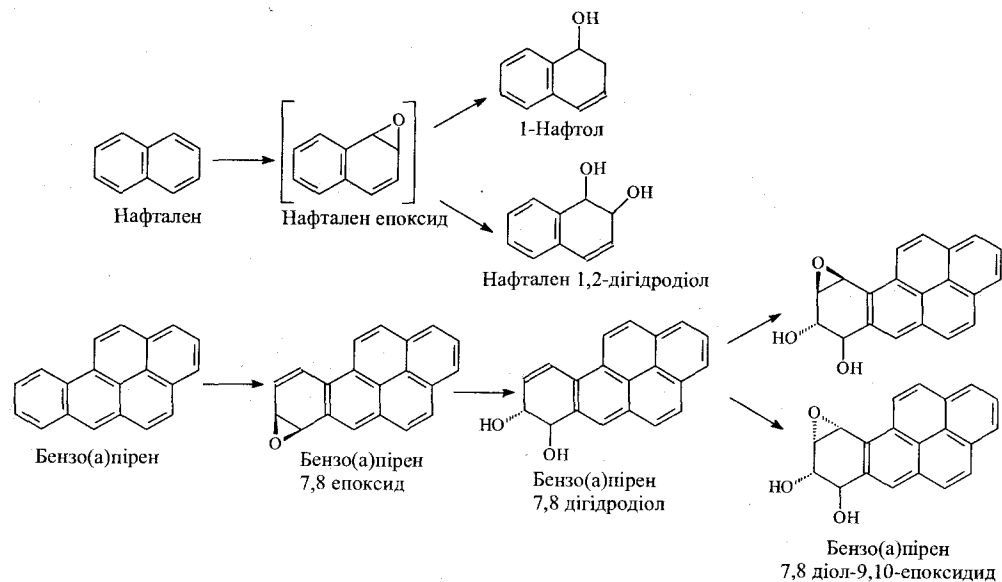


Рис. 5.1. Приклади реакцій ферментативного епоксидування

Подібна до CYP2A6 ізоформа CYP2B6 відіграє важливу роль у метаболізмі фармацевтичних препаратів. CYP2B6 також активує фосфорорганічні сполуки та хлоропірофіти.

Ферменти CYP2C становлять великий процент CYP у людській печінці (близько 20 %) та відповідальні за метаболізм деяких ксенобіотиків.

CYP2E1 є тільки одним представником CYP2E у більшості ссавців. Субстратом для цього ферменту є молекули з низькою молекулярною масою: етанол, тетрахлорид карбону, бензен, ацетамінофен.

Безсумнівно, що найбільший відсоток CYP у людській печінці займає рід CYP3. CYP3A4 займає близько 30 % CYP у людській печінці та здатний метаболізувати багато лікарських препаратів, таких, як циклоспорін А, ніфедипін, рапаміцин, етинілестрадіол, квінідін, дігітоксин, лідокаїн, еритроміцин, мідозолам, тріазолам, ловастатін і тамоксіфен. Інші важливі окиснювальні процеси, що здійснюють ферменти роду CYP3: окиснення стероїдних гормонів, макролідних антибіотиків, алкалоїдів, бензодіазепінів, дігідропіридинів, зоокумарину, поліциклічних похідних дігідродіолів і афлатоксину В₁.

До реакцій окиснення, що здійснюються цитохром Р450-залежними монооксигеназними системами, належать такі:

Епоксидування та ароматичне гідроксилювання. Епоксидування – це важлива мікросомальна реакція. При її проходженні можуть утворюватись не тільки стабільні епоксиди, але і високореакційні метаболіти, які є хімічними канцерогенами. Окиснення нафтадену (рис. 5.1) – один із прикладів утворення

епоксидів у реакціях ароматичного гідроксилювання. Епоксид легко перетворюється під впливом води на 1-нафтол чи під дією ферменту епоксидгідролази на дігідродіол, або може взаємодіяти з глутатіон S-трансферазою та утворювати глутатіонові кон'югати, котрі легко метаболізуються. Ця реакція також важлива при метаболізмі бензо(а)пірену (рис. 5.1).

Аліфатичне гідроксилювання. Прості аліфатичні молекули, такі, як *n*-бутан, *n*-пентан, *n*-гексан, так само, як аліциклічні сполуки (циклогексан) окиснюються до спиртів. Бічні аліфатичні ланцюги ароматичних вуглеводнів також окиснюються до спиртів, причому можливе утворення ряду ізомерів. Наприклад, пропільний залишок *n*-пропілбензену окиснюється з утворенням 3-фенілпропан-1-олу (C₆H₅CH₂CH₂CH₂OH), бензилметилкарбінолу (C₆H₅CH₂CH(OH)CH₃) та етилфенілкарбінолу (C₆H₅CH(OH)CH₂CH₃). Можливе також подальше окиснення цих спиртів.

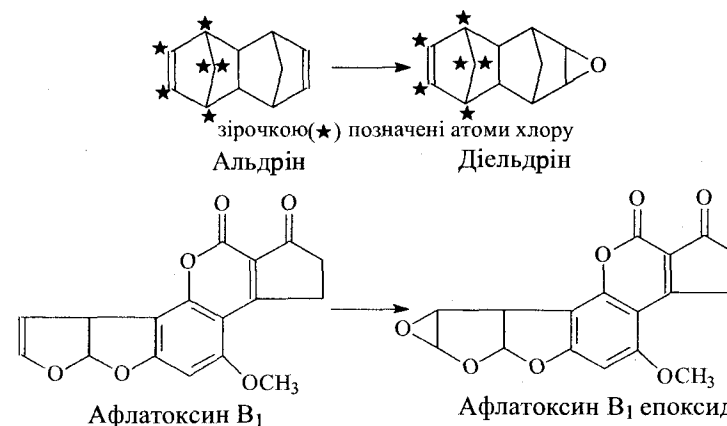


Рис. 5.2. Приклади реакцій ферментативного аліфатичного епоксидування

Аліфатичне епоксидування. Багато аліфатичних та ациклічних сполук містять ненасичені атоми карбону, які здатні перетворюватись на епоксиди. Прикладами утворення стабільних епоксидів є пестицид альдрін та афлатоксини. Афлатоксин В₁ у цій реакції утворює надзвичайно канцерогенні метаболіти.

Деалкілювання: O-, N-, і S-Деалкілювання. При деалкілюванні відбувається відщеплення алкільних груп, які знаходяться у молекулах чужорідних для організму сполук. Найчастіше деалкілювання зазнають сполуки, які містять алкільні групи при атомах кисню, нітрогену та сульфуру. Залежно від цього процеси відщеплення алкільних груп від молекул органічних сполук поділяють на O-, N-, і S-деалкілювання. При деалкілюванні названих сполук утворюються відповідні феноли, аміни та тіоли (тіофеноли та тіоспирти).

O-деалкілювання фосфорорганічних триестерів відрізняється від деалкілювання *n*-нітроанізола (рис. 5.3). Деалкілювання естерів проходить швидше ніж естерів. Ці реакції вперше описані для інсектициду хлорофенвінфосу.

N-деалкілювання – звичайна реакція у метаболізмі ліків, інсектицидів та інших ксенобіотиків. Етилморфін – модельний об'єкт для вивчення цієї реакції (рис. 5.3). Метильна група окиснюється до альдегідної (формальдегіду).

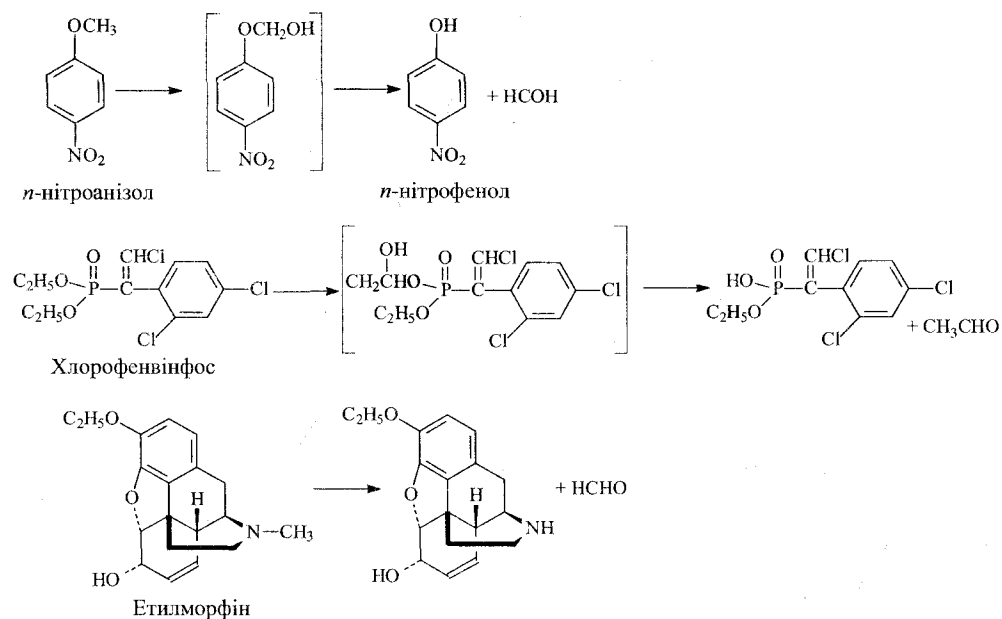


Рис. 5.3. Приклади реакцій ферментативного деалкілювання

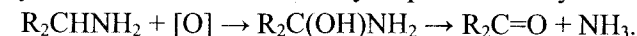
S-деалкілювання: відомо декілька реакцій деалкілювання такого типу. S-деалкілювання характерне для метилмеркаптану, 6-метилтіопурину. Ці реакції переважно каталізуються флавіновмісними монооксигеназами. Тіоестери перетворюються до відповідних тіоспиртів та альдегідів.

N-Окиснення. N-окиснення має декілька шляхів, а саме утворення гідроксиламіну, оксиму та N-оксиду. Останній найчастіше окиснюється за допомогою флавіновмісних ферментів. Гідроксиламін утворюється з амінів, таких, як анілін та його похідні. У випадку метаболізму 2-ацетиламінофлуорену – потенційного канцерогену, відбувається його перетворення на канцероген N-гідрокси-2-ацетиламінофлуорен (рис. 5.4, а).

Оксими утворюються N-гідроксилюванням імінів та первинних амінів (рис. 5.4, б).

Окиснювальне дезамінування. Окиснювальне дезамінування амфетаміну проходить у печінці кролів та в незначній кількості – у печінці собак та

щурів. Реакція проходить на сусідньому до нітрогену карбоні, утворюється карбіноламін, відбувається виділення NH₃ та утворення кетону:



S-Окиснення. Тіоестери окиснюються мітросомальними монооксигеназами до сульфоксидів, які надалі окиснюються до сульфонів. Ці реакції характерні для різноманітних класів інсектицидів: карбаматів, фосфорорганічних та хлорованих вуглеводнів.

P-Окиснення: маловивчені реакції перетворення тризамішених фосфінів до оксидів фосфінів, наприклад, дифенілметилфосфіну до дифенілметилфосфіноксиду.

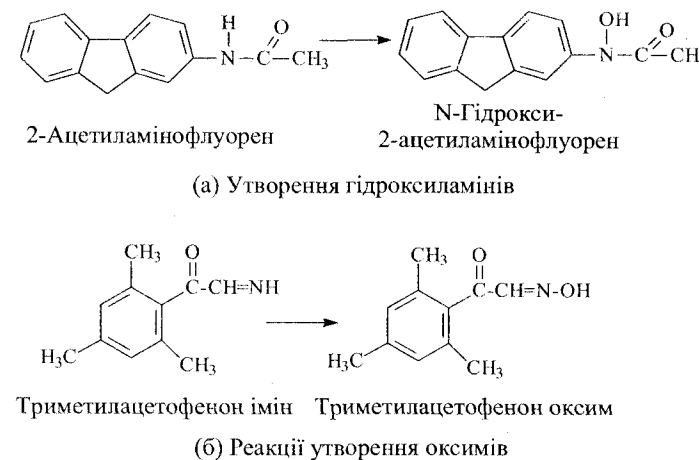


Рис. 5.4. Приклади реакцій ферментативного N-окиснення

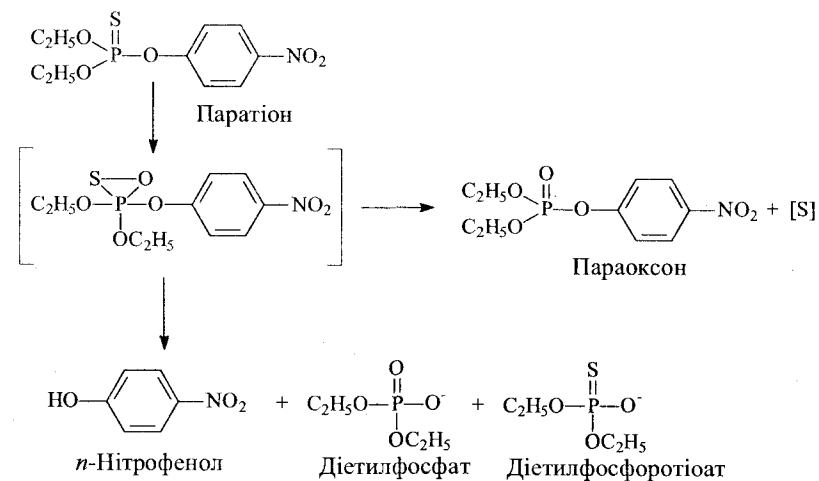


Рис. 5.5. Приклади реакцій ферментативного десульфування

Десульфування та розщеплення тіоестерного зв'язку. Деякі чужорідні сполуки, що містять атоми сульфуру (інсектициди, тіобарбітурати тощо) під впливом ферментів здатні перетворюватись на відповідні окисеновмісні аналоги (рис. 5.5). Фосфотіонати $[(R^1O)_2P(S)OR^2]$ та фосфодіонати $[(R^1O)_2P(S)SR^2]$ мають інсектицидну активність.

В організмі ссавців унаслідок реакції десульфування, в якій $\equiv P=S$ група цих інсектицидів перетворюється на $\equiv P=O$ групу, ці сполуки від відносно неактивних перетворюються на інгібітори холінергази. Це призводить до порушення функцій центральної нервової та серцево-судинної систем.

Дециклізація метилендіокси- (бензидіоксильних) кілець. Найвірогідніший механізм цієї реакції – це атака на метиленовий карбон, відщеплення води та утворення карбену. Реакційноздатний карбен або реагує з залізом гема та формує СYP-інгібіторний комплекс, або руйнується з утворенням катехолу.

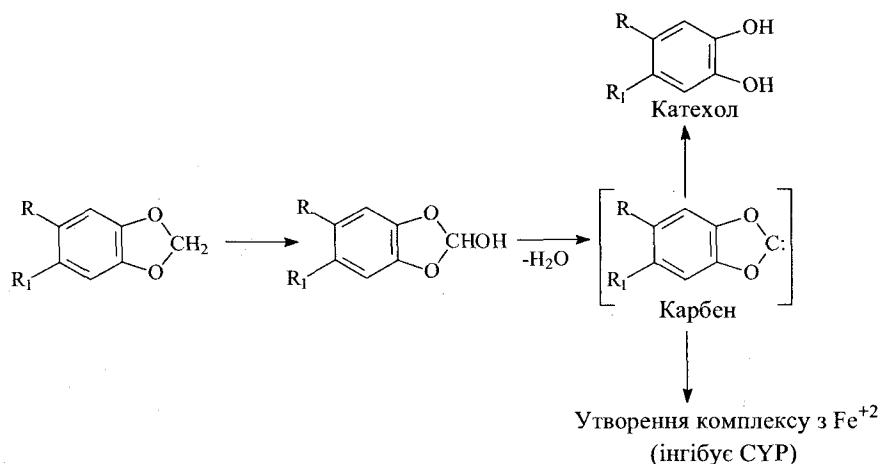


Рис. 5.6. Приклад реакції ферментативної дециклізації метилендіокси (бензидіоксильних) кілець

5.1.1.2. Флавіновмісні монооксигеназні системи

Деякі реакції окиснення, що відбуваються у мікросомах, каталізуються флавіновмісними ферментами (рис. 5.7).

Наприклад, третинні аміни, такі як триметиламін та диметиламін, метаболізуються до N-оксидів мікросомальною амінооксидазою, що не містить у своєму складі цитохрому P450. Ці ферменти називають мікросомальними флавіновмісними монооксигеназами (FMO).

Як припускають, існує щонайменше шість ізоформ цього ферменту, що класифікують від FMO1 до FMO6. Кожна ізоформа присутня в людському організмі, хоча деякі з них у дорослому організмі неактивні. Наприклад, FMO1,

що проявляється в ембріонів, зникає відносно швидко після народження дитини. Фермент FMO3 – це переважаюча людська FMO. Вона погано синтезується в ембріонів, проте добре у віці від одного року до похилого віку.

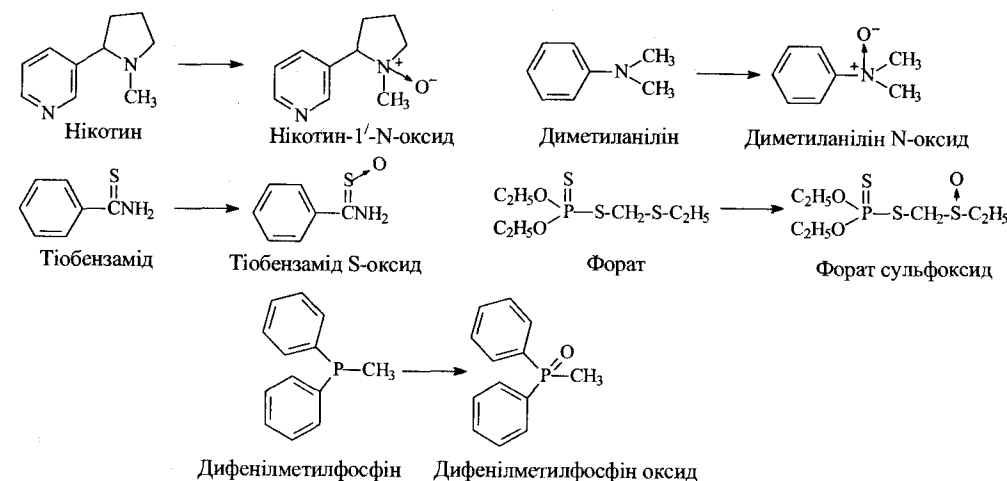


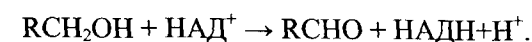
Рис. 5.7. Приклади реакцій ферментативного окиснення ксенобіотиків, які каталізуються флавіновмісними монооксигеназами

Інші FMO є все ще мало вивченими. Лікарські сполуки, які метаболізуються FMO – це іміпрамін, тіобензамід, хлорпромазин, прометазин, циметидин, тамоксіфен; пестициди: фورات, фонофос, метіокарб; канцерогени – 2-амінофлуорин; нейротоксиканти: нікотин, 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин тощо.

5.1.2. Реакції немікросомального окиснення ксенобіотиків

Крім мікросомальних монооксигеназ, інші ферменти окиснюють ксенобіотики. Вони локалізуються у мітохондріях або цитоплазмі клітин.

Алкогольдегідрогеназа. Фермент алкогольдегідрогеназа каталізує перетворення спиртів на альдегіди чи кетони:



Цю реакцію потрібно відрізнити від монооксигенування етанолу СYP, яке відбувається в мікросомах. Реакція, що відбувається під дією алкогольдегідрогенази, зворотна: карбонільні групи здатні відновлюватись до гідроксильних. Це найважливіший фермент метаболізму спиртів.

Надалі альдегідна група окиснюється до карбоксильної. Альдегіди токсичніші та важко виділяються з організму через свою ліпофільність. Спиртове

окиснення – це реакції активації, які сприяють подальшому окисненню альдегідів до кислот.

Первинні спирти окиснюються до альдегідів. *n*-Бутанол окиснюється з найвищою швидкістю серед первинних спиртів. Вторинні спирти окиснюються до кетонів. Швидкість їх окиснення нижча, ніж первинних, а третинні спирти практично не окиснюються. Активність алкогольдегідрогенази інгібує ряд гетероциклічних сполук, наприклад, піразол, імідазол та їх похідні.

Альдегіддегідрогеназа. Альдегіди потрапляють в організм з різноманітних ендогенних та екзогенних джерел. Ендогенно альдегіди утворюються в організмі з амінокислот, вуглеводів, ліпідів, біогенних амінів, вітамінів та стероїдів. Під час метаболізму багатьох ліків та добавок утворюються альдегіди.

Альдегіди – реакційоздатні електрофільні сполуки. Вони легко реагують з тіольними та аміногрупами. Деякі альдегіди володіють терапевтичними ефектами. Разом з тим, найчастіше вони є цитотоксичними, генотоксичними, мутагенними та канцерогенними сполуками. Альдегіддегідрогеназа каталізує утворення кислот з аліфатичних і ароматичних альдегідів:



Надалі кислоти здатні утворювати кон'югати.

Амінооксидази. Найважливіша функція амінооксидаз – окиснення амінів (рис. 5.8). Два типи амінооксидаз беруть участь в окиснювальному дезамінуванні ендогенних і екзогенних амінів.

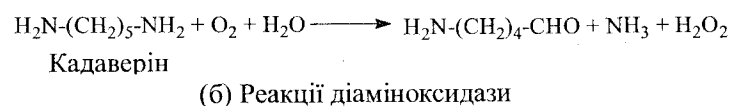
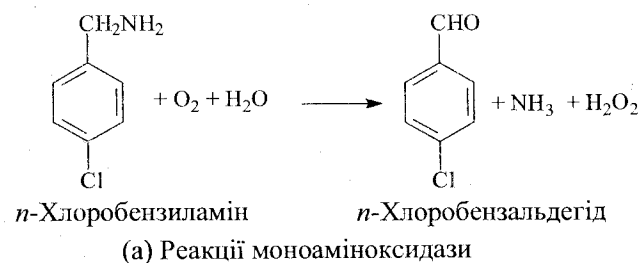


Рис. 5.8. Приклади реакцій ферментативного окиснення, які каталізуються амінооксидазами

Моноамінооксидази. Моноамінооксидази – це флавопротеїни, які знайдені у мітохондріях ряду тканин: печінка, нирки, мозок, кров'яні елементи. Це група подібних ферментів. Хоча ці ферменти у центральній нервовій системі на-самперед здійснюють дезамінування медіаторів, у печінці вони дезамінують

первинні, вторинні та третинні аліфатичні аміни. Швидкість дезамінування первинних амінів є вищою, ніж вторинних і третинних.

Діамінооксидази. Діамінооксидази – це ферменти, що окиснюють аміни до альдегідів. Вони віддають перевагу аліфатичним діамінам, що мають у складі чотири або п'ять карбонів атомів. Діаміни з ланками карбону, які мають більше дев'яти атомів карбону, не є субстратами для діамінооксидаз та окиснюються моноамінооксидазами.

5.1.3. Реакції кооксидації ксенобіотиків циклооксигеназами

Протягом біосинтезу простагландинів, поліненасичені жирні кислоти, наприклад, арахідонова кислота, спочатку окиснюються до гідропероксиду простагландину G_2 . Цю реакцію каталізує циклооксигеназа (COX), яка має також назву “простагландинсинтаза”. Цей ензим розміщений на мембрані мікроросом та знайдений у багатьох тканинах. Він також знаходиться у нирковій та сім'яній везикулах. Це глікопротеїн з молекулярною масою близько 70 000 Да, що містить гем.

Потім під дією ферменту пероксидази гідропероксид простагландину G_2 перетворюється на простагландин H_2 . Під час цього перетворення відбувається кооксидація ксенобіотиків (рис. 5.9). Є дані, що пероксидаза кооксидує багато різних ксенобіотиків.

Цей механізм важливий у метаболізмі ксенобіотиків у тканинах з низьким вмістом CYP і FMO, але з високим вмістом простагландинсинтази.

Відомо, що циклооксигеназа (COX) існує у вигляді двох ізоформ, COX-1 та COX-2.

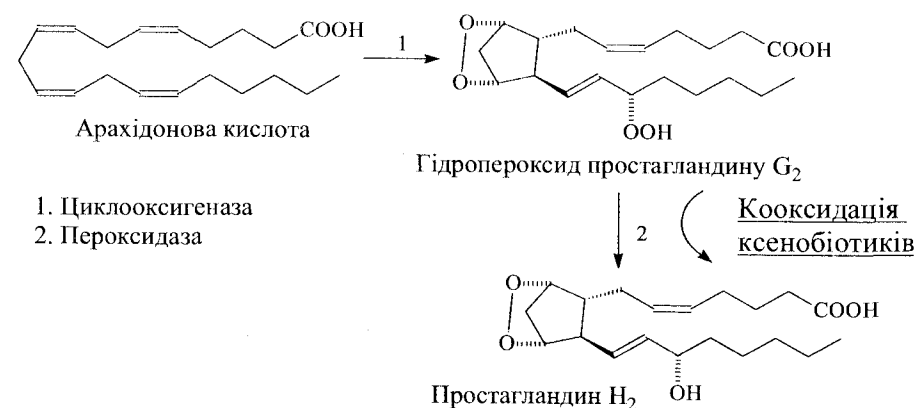


Рис. 5.9. Приклади реакцій ферментативної кооксидації ксенобіотиків протягом біосинтезу простагландинів

Протягом кооксидування, деякі метаболізовані субстрати стають більш токсичними, ніж вони були спочатку. У цих реакціях утворюються вільні радикали, які ініціюють пероксидацію ліпідів, а також зв'язують клітинні протеїни або ДНК.

Інший шлях активації передбачає утворення пероксирадикалу при реакціях метаболізму простагландину G₂. Ця реакційна молекула може епоксидувати багато субстратів, зокрема, поліциклічні ароматичні вуглеводні, загалом приводячи до збільшення токсичності відповідних субстратів.

5.1.4. Реакції відновлення ксенобіотиків

Ряд функціональних груп, таких, як нітро-, діазо-, карбоніл-, дисульфід-, сульфоксид-, алкени та п'ятивалентний арсен, здатні до відновлення, хоча у багатьох випадках важко зрозуміти, ферментативна ця реакція чи ні. У деяких випадках, як, наприклад, відновлення подвійного зв'язку в цинамоновій кислоті (C₆H₅CH=CHCOOH), реакцію відновлення пов'язують з дією кишкової мікрофлори.

Нітровідновлення. Ароматичні аміни утворюються під дією нітроредуктаз бактерій та ссавців (рис. 5.10, а). Цю реакцію каталізує СУР. Вона інгібується за наявності кисню.

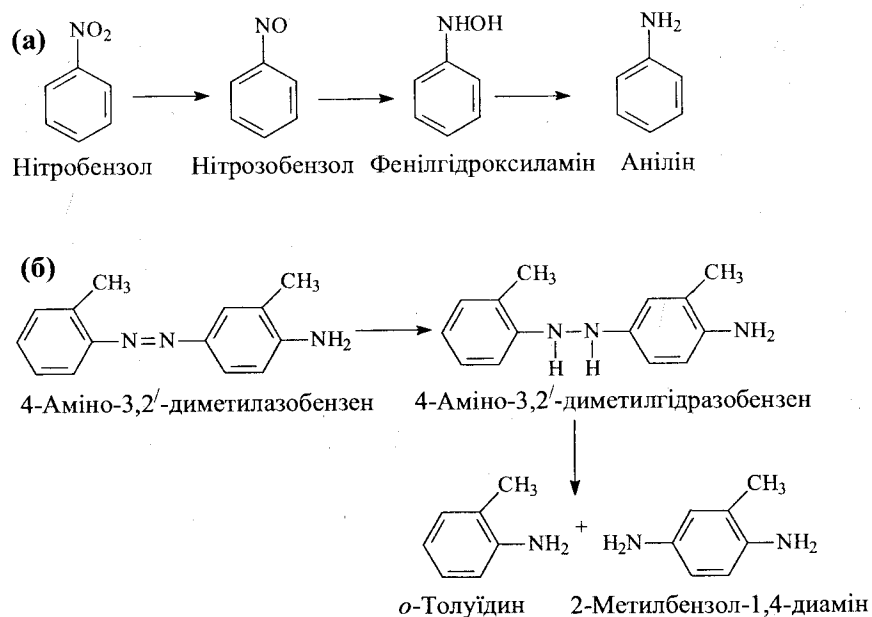


Рис. 5.10. Приклади реакцій ферментативного нітровідновлення (а) та азовідновлення (б)

Азовідновлення. Реакції азовідновлення (рис. 5.10, б) подібні до реакцій нітровідновлення. Здатність клітин ссавців відновлювати азосполуки низька. Вважають, що ключову роль у азовідновленні відіграє внутрішня мікрофлора.

Відновлення дисульфідів. Деякі дисульфіди відновлюються до сульфогідрильних сполук (рис. 5.11). Багато з цих реакцій тристадійні. Остання реакція каталізується глутатіон редуктазою. Глутатіон (GSH) виступає як кофермент (небілкова частина ферменту):

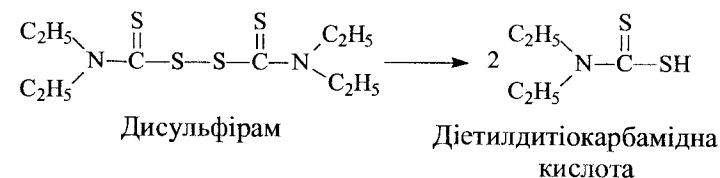
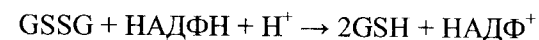
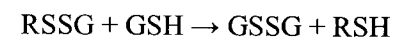
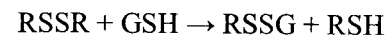


Рис. 5.11. Приклади реакцій ферментативного відновлення дисульфідів

Відновлення кетонів та альдегідів (рис. 5.12). На відміну від зворотних реакцій відновлення за допомогою алкогольдегідрогенази, альдегідредуктази відновлюють альдегіди та кетони незворотно. Це НАДРН-залежні, цитоплазматичні ферменти з низькою молекулярною масою. Вони містяться в різних тканинах.

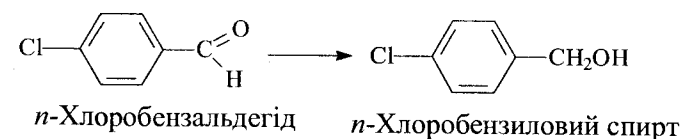
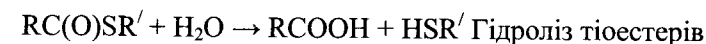
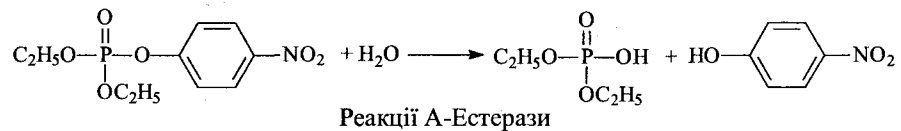


Рис. 5.12. Приклади реакцій відновлення кетонів

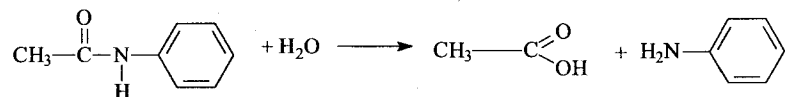
5.1.5. Реакції гідролізу ксенобіотиків з естерними та амідними групами

Ферменти з естеразною та амідазною активністю (рис. 5.13) поширені в організмах у багатьох тканинах. Вони каталізують такі реакції:

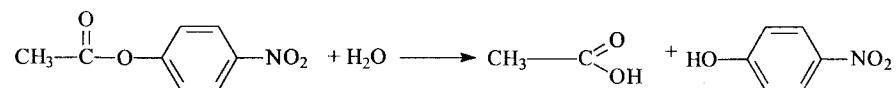




Реакції А-Естерази



Реакції В-Естерази



Реакції С-Естерази

Рис. 5.13. Приклади реакцій ферментативного гідролізу ксенобіотиків

Вважають, що карбоксилестерази та амідази – це різні ферменти. Проте амідази завжди проявляють деяку естеразну активність, і навпаки, естерази – амідазну.

Зважаючи на велику кількість естераз у багатьох тканинах і субклітинних фракціях, а також значну кількість субстратів, які вони гідролізують, важко запропонувати схему класифікації естераз. Поділ на А-, В- і С-естерази здійснюється на основі їх здатності гідролізувати триестер фосфату (параоксон).

А-естерази (арилестерази) гідролізують ароматичні сполуки. Вони також здатні гідролізувати інсектицид параоксон. В-естерази – найбільша та найважливіша група – інгібуються параоксоном. Усі В-естерази мають сериновий залишок в активному центрі, який фосфорилується цим інгібітором. Ця група містить ряд різних ферментів та їх ізоферментів. Багато з них мають абсолютно різну специфічність взаємодії з субстратом. Наприклад, ця група містить карбоксилестерази, амідази, холінестерази, моноацилгліцерол ліпази й ариламідази. Багато з цих ферментів гідролізують фізіологічні (ендогенні) субстрати, а також ксенобіотики.

С-естерази, або ацетилестерази – група естераз, що найкраще гідролізує ацетильні естери. Для цих естераз параоксон не слугує ні субстратом, ні інгібітором.

5.1.6. Реакції гідратації епоксидів

Епоксидні кільця алкенів та аренів гідратують ферменти, відомі як епоксид гідралази (рис. 5.14). При гідратації формуються відповідні транс-діоли. Хоча гідратація оксиранового кільця приводить до детоксикації реакційноздатного епоксиду, у деяких випадках, як, наприклад, бензо(а)пірену, гідратація епоксиду – перший крок у послідовності перетворень, які приводять до утворення надзвичайно токсичного *транс*-дигідродіолу.

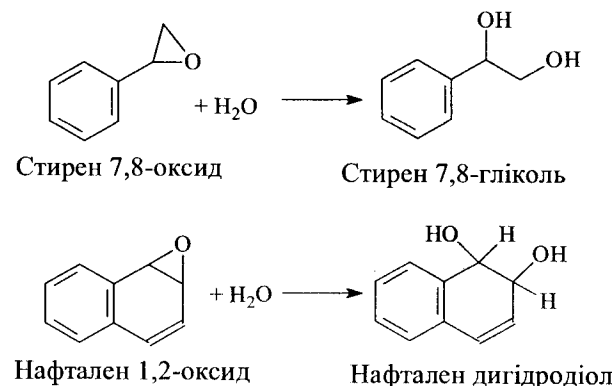


Рис. 5.14. Приклади реакцій ферментативної гідратації епоксидів

Реакція складається з нуклеофільної атаки на оксирановий карбон з утворенням -ОН групи.

5.1.7. Реакції за участі ДДТ дегідрохлоринази

ДДТ дегідрохлориназа – фермент, який міститься в організмах ссавців і комах. Він каталізує дегідрохлорування ДДТ до ДДЕ (рис. 5.15). Крім реакцій дегідрохлорування ДДТ до ДДЕ та ДДД (2,2-біс(*n*-хлорофеніл)-1,1-дихлоретан) до ТДЕ (2,2-біс(*n*-хлорофеніл)-1-хлоростилен), ДДТ дегідрохлориназа також каталізує дегідрогалогенування кількох ДДТ аналогів.

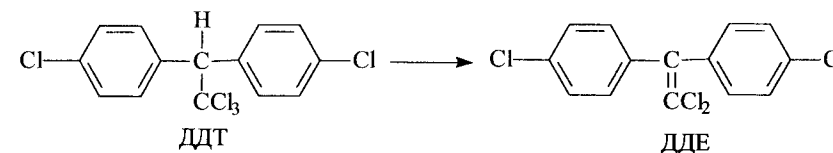


Рис. 5.15. Приклад реакції за участі ДДТ дегідрохлоринази

Для проходження реакції необхідна наявність глутатіону. Фермент існує у вигляді тетрамеру.

5.2. Реакції II стадії метаболізму ксенобіотиків

Продукти I стадії метаболізму ксенобіотиків містять функціональні групи: гідрокси, аміно, карбокси, епокси або галоген та можуть вступати в реакції кон'югації з деякими речовинами, що містяться в організмі (ендогенними метаболітами). Реакції кон'югації є реакціями біосинтезу. Вони отримали назву II стадії метаболізму. Ендогенні метаболіти – це цукри, амінокислоти, глутатіон тощо. Отримані кон'югати в переважній більшості випадків більш полярні, менш токсичні та легше видаляються з організму.

Реакції кон'югації передбачають активацію метаболітів високо-енергетичними інтермедіатами та поділяються на два типи: тип I, в якому активований кон'югуючий агент взаємодіє з субстратом, що веде до утворення кон'югованого продукту, та тип II, в якому активований субстрат, взаємодіє з амінокислотами або їх похідними. Утворення кон'югатів з сульфатами та глікозидами – приклади реакцій I типу, тоді як II тип реакцій становлять переважно реакції утворення кон'югатів з амінокислотами.

5.2.1. Реакції кон'югації з глюкуроновою кислотою

Реакція глюкуронідування – один з головних шляхів видалення з організму багатьох ліпофільних ксенобіотиків та ендобіотиків. Механізм кон'югації (рис. 5.16) містить реакції взаємодії ксенобіотиків з різноманітними функціональними групами (R-OH, Ar-OH, R-NH₂, Ar-NH₂, R-COOH, Ar-COOH) із сахаридним похідним, уридин 5'-дифосфоглюкуроновою кислотою (УДФГК). Фермент, що каталізує цю реакцію – глюкуронозил трансфераза – це поліпептидний ланцюг молекулярною масою близько 59 000 дальтон, що містить вуглеводневий компонент.

Реакція глюкуронідування належить до реакцій нуклеофільного заміщення (реакція S_N2) функціональної групи субстрату з вальденівським обертанням. УДФГК має α-конфігурацію, після інверсії сформований глюкуронід набуває β-конфігурації. Крім того, утворюється уридин 5'-дифосфат (УДФ).

Глюкуронідна кон'югація веде до утворення менш біологічно та хімічно активних сполук. Характерною особливістю глюкуронідів є те, що карбоксильна група в їх молекулах залишається вільною. Тому в плазмі крові та в сечі глюкуроніди майже повністю іонізовані за карбоксильною групою. Такі об'єднані сполуки є більш полярними та легше виділяються з організму. Цей процес у більшості випадків сприяє детоксикації ксенобіотиків.

Разом з тим, зараз відомо багато прикладів, де глюкуронідна кон'югація приводить до утворення більш токсичних сполук, наприклад, біоактивація N-гідрокси-2-ацетиламінофлуорину. Цей субстрат, на відміну від 2-ацетиламіно-

флуорину, не в змозі зв'язуватись з ДНК без реакцій метаболізму. Глюкурононова кон'югація через зв'язування кисню (N-гідрокси група) веде до утворення гепатоканцерогену, що здатний взаємодіяти з ДНК. Інший відносно великий клас ксенобіотиків, які часто активізує глюкуронідова кон'югація – ацилглюкуронід карбонових кислот.

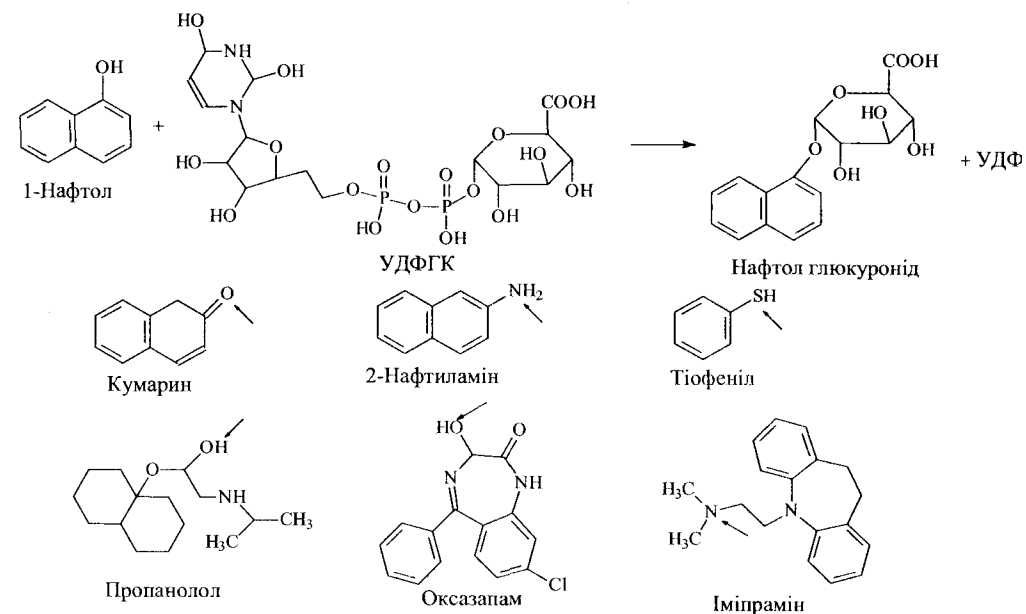


Рис. 5.16. Реакція ферментативної кон'югації 1-нафтолу з глюкуроновою кислотою та приклади токсикантів, що вступають у цю реакцію

Терапевтичні препарати у межах цього класу містять нестероїдні антизапальні препарати і антиконвульсанти. Різні побічні синдроми клінічного використання деяких з цих препаратів, зокрема, цитотоксичні, канцерогенні та різні імунологічні ефекти, пов'язані зі здатністю активованих глюкуронідами субстратів реагувати з нуклеофільними макромолекулами (протеїни та ДНК).

Сьогодні спостерігається велика різноманітність реакцій за участі глюкуронозилтрансфераз, при цьому утворюються O-глюкуроніди, N-глюкуроніди та S-глюкуроніди. Глюкуронозилтрансферази відповідальні за біотрансформацію понад 350 різних субстратів.

5.2.2. Реакції кон'югації зі сульфатами

Сульфування та гідроліз сульфатних кон'югатів каталізується різними сульфотрансферазами (SULT) і сульфатазами. Вони відіграють важливу роль у метаболізмі та переміщенні ксенобіотиків і ендогенних субстратів. Реакції

ферменту сульфотрансферази з різними ксенобіотиками, зокрема спиртами, ариламинами та фенолами ведуть до утворення водних розчинів сульфатних естерів, які легко видаляються з організму.

Ці реакції важливі в детоксикації. Вони беруть участь в метаболізмі канцерогенів, шляхах клітинної сигналізації та регуляції. Шляхи сульфування, наведені на рис. 5.17, складаються з двох систем: SULT, які каталізують реакції сульфування, і сульфатази, що каталізують реакції гідролізу естерів сульфатів.

Виділено дві родини ферментів: фенол сульфотрансферази (P-PST, SULT1A2, M-PST і EST) і гідроксистероїдні сульфотрансферази (HST). Чотири різні форми фенолсульфотрансфераз було отримано з печінки щурів, кожен з яких каталізує сульфування різних фенолів і катехоламінів.

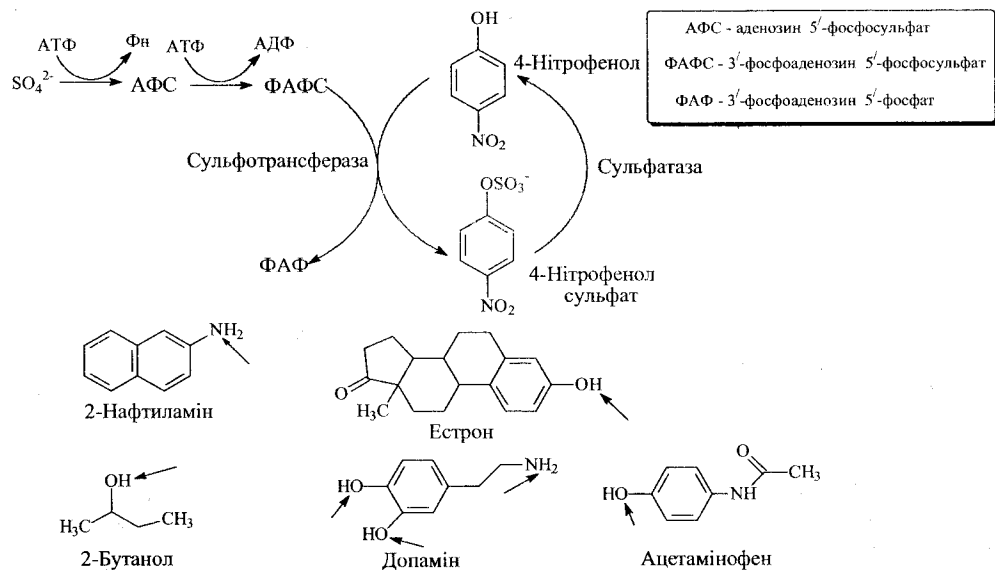


Рис. 5.17. Реакція ферментативної кон'югації з сульфатами та приклади токсикантів, що вступають у цю реакцію

Є кілька ізоформ гідроксистероїд сульфотрансфераз. Вони каталізують реакції, важливі в механізмах детоксикації та в синтезі і транспорті стероїдів. Гідроксистероїд сульфотрансферази реагують з гідроксистероїдами, первинними і вторинними спиртами, але не реагують з гідроксильними групами в ароматичних кільцях стероїдів.

5.2.3. Реакції метилювання

Великий ряд як ендогенних, так і екзогенних сполук можуть метилюватися декількома *N*-, *O*- і *S*-метилтрансферазами (рис. 5.18). Найпоширеніший

метиловий донор – *S*-аденозил метіонін (SAM), який формується з метіоніну та аденозинтрифосфату (АТФ). Хоча ці реакції зменшують розчинність ксенобіотиків у воді, вони належать до реакцій детоксикації.

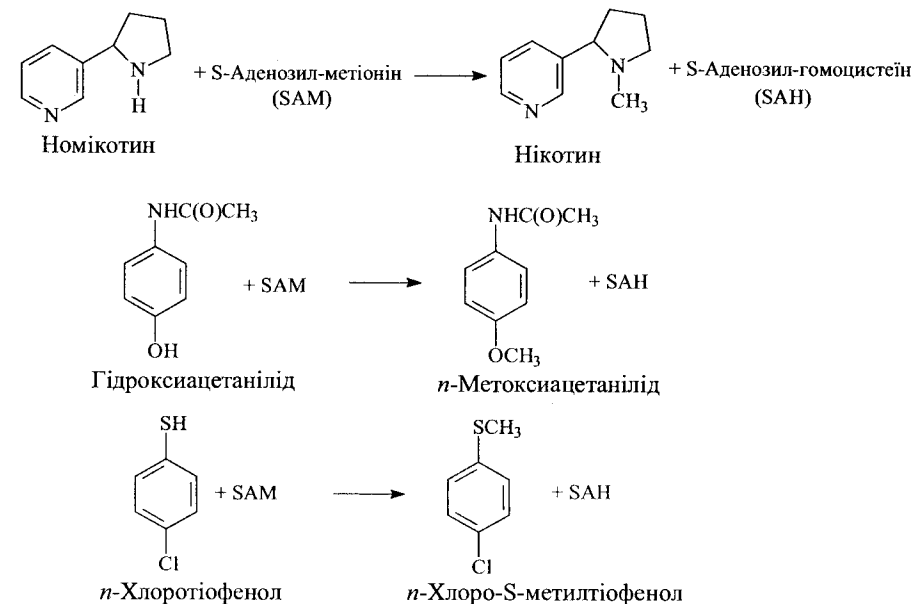


Рис. 5.18. Приклади ферментативних реакцій метилювання

***N*-Метилювання.** Декілька ферментів каталізують реакції *N*-метилювання. Це, зокрема, специфічна гістамін *N*-метилтрансфераза, фенілетаноламін *N*-метилтрансфераза, які каталізують метилювання норадреналіну до адреналіну, а також метилювання інших фенілетаноламінівних похідних. Індостиламін *N*-метилтрансфераза метилює ендогенні сполуки, наприклад, серотонін і триптамін, та екзогенні сполуки, наприклад, номікотин і норкодеїн.

***O*-Метилювання.** Фермент катехол *O*-метилтрансфераза, молекулярна маса якого становить близько 23 000 Да, потребує для функціонування *S*-аденозилметіонін та іони Mg^{2+} . Цей фермент каталізує метилювання сполук, які містять декілька фенольних груп, наприклад, епінефрину, норепінефрину та інших похідних катехолу.

***S*-Метилювання.** Тіольні групи деяких екзогенних сполук також метилюються. Ці реакції каталізує фермент тіол *S*-метилтрансферазою. Цей фермент міститься у мікросомах і, як більшість метилтрансфераз, використовує для функціонування *S*-аденозилметіонін. Тіол *S*-метилтрансфераза – монофермент з молекулярною масою близько 28 000 Да. Він метилює різноманітні субстрати, зокрема, тіацетанлід, меркаптоетанол, діфенілсульфід тощо. Цей фермент

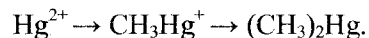
важливий в детоксикації сірководню, який метилюється у двох стадіях, спочатку до надзвичайно отруйного метанетіолу, а потім до диметилсульфіду.

Метилювання, або перенесення метилтіо- (CH_3S -) групи до складу іншої сполуки відбувається через дію ферменту за реакцією:



Тіольна група може потім бути метильована.

Біометилювання елементів. Біометилювання елементів здійснюється переважно мікроорганізмами та є важливим в екологічній токсикології. Ці реакції особливо важливі у випадку важких металів, тому що метильовані сполуки проникають крізь мембрани шлунково-кишечного тракту, крово-мозкового бар'єру та плаценти набагато краще, ніж "неорганічні" форми металів. Наприклад, "неорганічна" ртуть може бути метильована спочатку до монометилмеркурію, а згодом до диметилмеркурію:



Залучені в ці реакції ферменти як донор метильних груп використовують або S-аденозилметіонін, або похідні вітаміну B_{12} . Вони вводять метильні групи як у метали (меркурій, плумбум, олово, талій), так і в металоїди (арсен, селен, телур і сірку). Навіть благородні метали – золото та платина – інколи можуть вступати у ці реакції.

5.2.4. Реакції, які каталізує глутатіон S-трансфераза.

Утворення меркаптурової кислоти

Глутатіон – природний трипептид (глутамінал-цистеїніл-лізин) утворює з метаболітами ксенобіотиків кон'югати (меркаптурові кислоти). Утворення меркаптурової кислоти багатостадійний процес (рис. 5.19).

Перша реакція – це кон'югація ксенобіотиків, що мають електрофільні замісники з глутатіоном (GSH). Реакції каталізуються однією з форм глутатіон S-трансфераз (GST).

У наступних реакціях відбувається: 1) перенесення глутамату під дією ферменту γ -глутамілтранспептидази; 2) втрата гліцину під дією ферменту цистеїніл гліцинази; 3) ацилування аміногрупи цистеїну. Повна послідовність реакцій, особливо початкових, надзвичайно важлива в токсикології. Ці реакції знешкоджують високореакційні електрофіли, захищаючи при цьому нуклеофільні групи в макромолекулах, наприклад, протеїнах і нуклеїнових кислотах. Сформовані меркаптурові кислоти виділяються у жовч або в сечу.

Глутатіон S-трансферази (GST) – родина ферментів, що каталізує ці реакції, які поширені у всіх живих організмах. Всі форми ферментів надзвичайно специфічні щодо глутатіону, але неспецифічні щодо субстрату (ксенобіотик). Є

значне різноманіття цих ферментів: алкілтрансфераза, арилтрансфераза, аралкілтрансферази, арилтрансферази, аралкілтрансферази, алкентрансферази і епоксидтрансферази.

Найчастіше GST – це розчинні димерні протеїни з молекулярною масою 45000–50000 Да. Всі форми неспецифічні щодо описаних реакцій, хоча кінетичні константи для окремих субстратів змінюються від однієї форми до іншої. Ці ферменти, як правило, називають залежно від їх хроматографічної поведінки. Відомо як мінімум дві мембранозв'язані глутатіон трансферази (мікросомальні GST), одна з яких бере участь у метаболізмі ксенобіотиків. Цитозольні GST поділяють на шість родин: α (альфа), κ (капа), μ (мю), π (пі), σ (сигма) і θ (тета) родини.

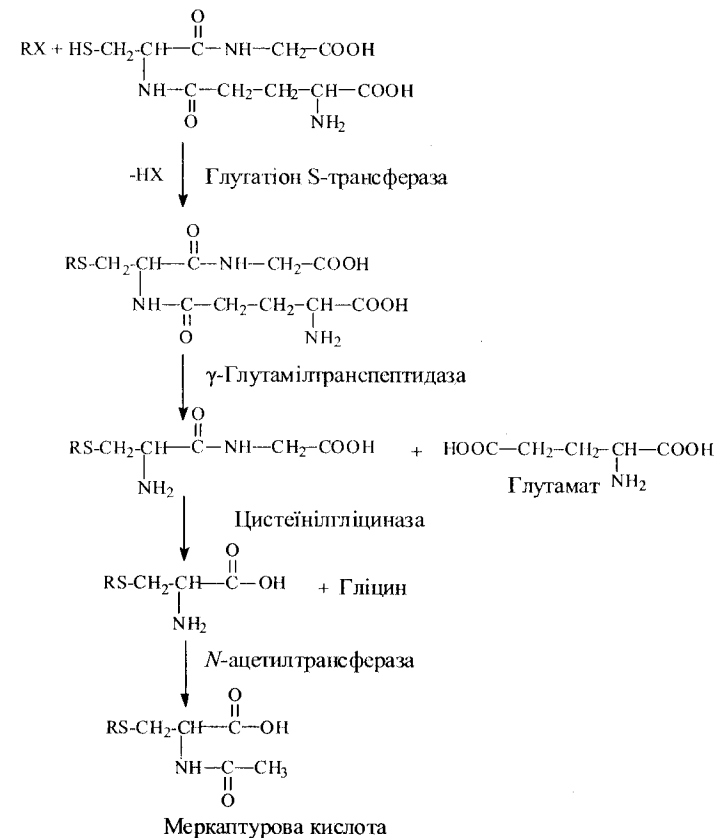


Рис. 5.19. Ферментативні реакції формування меркаптурової кислоти

Нова система номенклатури пропонує GST фермент позначати додатково маленькою латинською буквою для різних видів (m для миші, h для людини тощо), а завершувати великою латинською буквою для родин (A для α , K для κ тощо). Субодиниці мають бути позначеними арабськими номерами, з дефісом

між двома субодинами. Наприклад, hGSTM1-2 фермент означає людський гетеродимер родини мю, який складається з субодинами 1 та 2.

Кон'югація з глутатіоном значно збільшує розчинність метаболітів у воді порівняно з вихідними сполуками. Метаболіти вивільнюються з клітин активною транспортною системою, до якої входить мультипрепарат резистентний білок (multi-drug resistance (mdr)). Перед видаленням з організму на метаболіти діють різноманітні ферменти. Це приводить у результаті до видалення метаболіту у вигляді меркаптурової кислоти. Ферменти, які залучені в цей процес – це γ -глутамілтранспептидаза, цистеїнілглїциназа і N-ацетилтрансфераза.

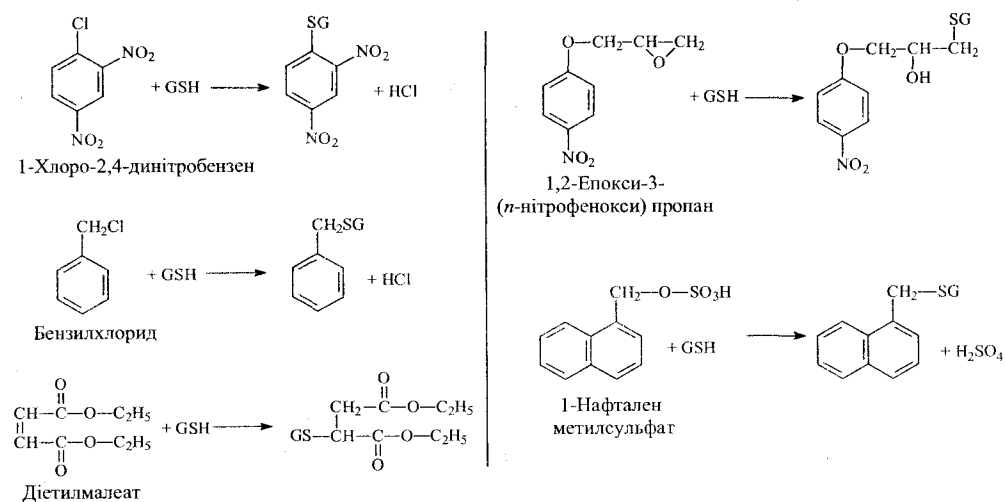
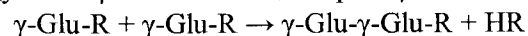
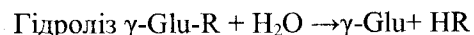


Рис. 5.20. Приклади реакцій, що каталізує глутатіон трансфераза

γ -Глутамілтранспептидаза – мембранозв'язаний глікопротеїн. Його молекулярна маса знаходиться у межах 68 000-90 000 Да. Фермент складається з двох нееквівалентних субодинами. Цей фермент показує широку специфічність до γ -глутаміл пептидів і має ряд акцепторних амінокислот. Він каталізує два види реакцій:



Амінопептидази, які каталізують гідроліз цистеїніл пептидів, – це мембранозв'язані глікопротеїни з молекулярною масою близько 100 000 Да.

5.2.5. Реакції ацилювання

Реакції ацилювання поділяють на два типи (рис. 5.21). У першому випадку (рис. 5.21, а) метаболіти ацетилюються за допомогою N, O-ацилтрансфераз у присутності донора ацетильних груп (ацетил-S-КоА). КоА-SH –

структурна частина ферментів трансфераз, яка здатна у ацильованій формі (ацетил-S-КоА) переносити ацетильні залишки у ферментативних реакціях. У другому випадку спочатку відбувається активація метаболітів. Під час цієї реакції КоА-SH взаємодіє з карбоксильними групами метаболітів, утворюється їх активована форма. Активовані метаболіти здатні ацилюватися амінокислотами (рис. 5.21, б). Цей вид кон'югації характерний для екзогенних карбоксильних кислот і амідів. Хоча отримані метаболіти часто є менш водорозчинними сполуками, ніж вихідні сполуки, вони зазвичай менш токсичні.

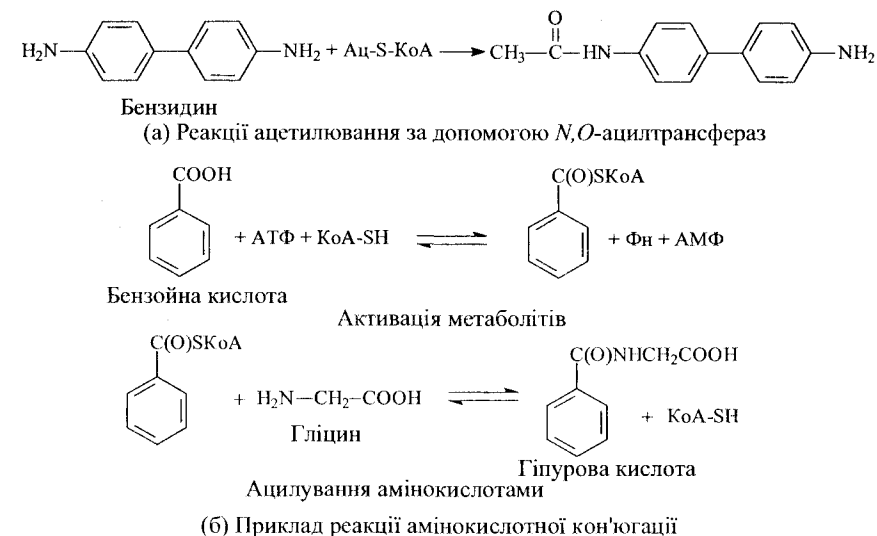


Рис. 5.21. Приклади ферментативних реакцій ацетилювання

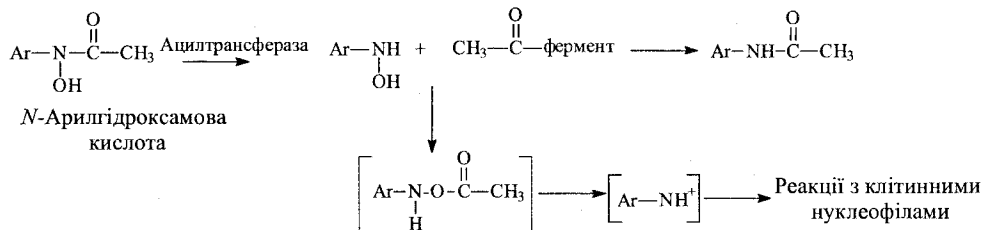
Ацетилювання за допомогою N,O-ацилтрансфераз. Екзогенні аміни ацетилюються ферментом N-ацетилтрансферазою, донором ацетилю є ацетил-S-КоА.

Новонароджені ссавці загалом мають низький рівень активності трансфераз. У дорослих організмів існує два типи реакцій ацетилювання: швидке та повільне ацетилювання.

Канцерогенність ариламінів виникає внаслідок перетворень, що каталізує фермент N-ацилтрансфераза (рис. 5.22). Спочатку відбувається N-окиснення ариламінів, а потім реакції N-ацетилювання з утворенням арилгідроксиамінової кислоти. Надалі можливе утворення високореакційних N-ацилоксилариламінів (рис. 5.22).

Ці сполуки надзвичайно реакційноздатні у реакціях утворення адуктів як із протеїнами, так і нуклеїновими кислотами.

Кон'югація з амінокислотами. У другому випадку спочатку відбувається активація метаболітів. Активовані метаболіти здатні ацилюватися амінокислотами (рис. 5.21, б).



Реакції ацилтрансферази (Ar - арильний залишок).

Рис. 5.22. Приклади ферментативних реакцій ацилювання

У ссавців гліцин і глутамат є найпоширенішими амінокислотами у реакціях кон'югації. У інших організмах інші амінокислоти залучені у ці процеси. Це орнітин у рептилій і птахів та таурин у риб. Активуючі ферменти містяться у мітохондріях та належать до класу ферментів, відомих як АТФ-залежні-КоА лігази або ацил-КоА синтетази.

Жовчні кислоти також кон'югують за подібною реакцією з активованими КоА-SH метаболітами. Реакція каталізується ферментами: мікросомальна жирна кислота – КоА лігазою та жовчна кислота – N-ацилтрансферазою.

Деацилювання. Деацилювання відбувається у ряду видів, але є велика різниця між видами, штамми та окремими особами в швидкості проходження цієї реакції. Оскільки ацилювання та деацилювання каталізують різні ферменти, важливість реакції деацилювання в різних видів різна. Це можна побачити на прикладі кролика та собаки. Кролик, який має значну активність ацетилтрансферази і низьку – деацетилази, екскретує велику кількість ацетильованих амінів. Організм собаки, навпаки, ацетильованих амінів не утворює.

Типовий субстрат для ароматичного деацетилювання – ацетанілід, який деацетилюється до аніліну.

Контрольні питання

1. Дайте визначення терміна "метаболізм".
2. Охарактеризуйте I стадію метаболізму токсикантів.
3. Охарактеризуйте II стадію метаболізму токсикантів.
4. Опишіть реакції мікросомального окиснення ксенобіотиків.
5. Опишіть цитохром Р450 залежні монооксигеназні системи. Наведіть відповідні рівняння реакцій метаболізму токсикантів, що проходять за допомогою цитохром Р450 залежних монооксигеназних систем.

6. Опишіть флавіновмісні монооксигенази (FMO). Наведіть відповідні рівняння реакцій метаболізму токсикантів, що проходять за допомогою флавіновмісних монооксигеназ.
7. Наведіть декілька прикладів реакцій немікросомального окиснення токсикантів.
8. Наведіть декілька прикладів реакцій відновлення токсикантів.
9. Опишіть реакції кон'югації з глюкуронідами.
10. Опишіть реакції кон'югації з сульфатами.
11. Опишіть реакції метаболізму ксенобіотиків, що каталізуються ферментами метилтрансферазами.
12. Реакції, що каталізуються глутатіон S-трансферазою (GST), з утворенням меркаптурової кислоти.
13. Приклади реакцій ацилювання токсикантів двох загальних типів.
14. Реакції кон'югації амінокислот з метаболітами токсикантів.

Розділ 6

Токсикологія та екотоксикологія нітрогеновмісних шкідливих речовин

6.1. Загальні уявлення про механізм взаємодії нітрогеновмісних шкідливих речовин з організмом

Нітрати, нітрити та нітрозаміни – основні нітрогеновмісні шкідливі речовини в харчових продуктах. Нітрати – це солі нітратної кислоти (HNO_3), які є нормальним продуктом метаболізму нітрогеновмісних речовин в організмі будь-якої живої істоти. Так, в організмі людини за добу утворюється та використовується в обмінних процесах понад 100 мг нітратів. *Самі нітрати не токсичні. Їх потенційна токсичність зумовлена тим, що в певних умовах та кількостях нітрати у травному тракті частково відновлюються до нітритів – солей нітритної кислоти (HNO_2), які шкідливо впливають на стан здоров'я людини.* Отже, нітрати не мають чітко виявленої токсичності. Граничнодопустима концентрація (ГДК) у перерахунку на нітрат-іон (NO_3^-), складає 5 мг/кг маси тіла, а у питній воді вона не повинна перевищувати 45 мг/л. Перетворення нітратів на нітрити відбувається під дією ферментів мікроорганізмів слинної залози, шлунку і кишок, звідки вони потрапляють у кров і тканини. Після цього частина їх взаємодіє з іншими речовинами, а решта (50–80 %) через 10–12 год виводиться з організму через нирки та сечовий міхур.

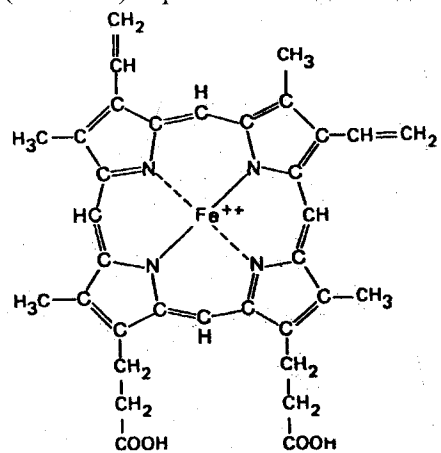


Рис. 6.1. Будова гема

Механізм токсичної дії нітритів на організм полягає у їх взаємодії з гемоглобіном крові, з утворенням метгемоглобіну, який не здатний зв'язувати і переносити кисень. У процесі дихання кисень повітря зв'язується з гемоглобіном та у формі оксигемоглобіну надходить з потоком крові до капілярів тканин. У процесі тканевого (клітинного) дихання тканини та клітини поглинають цей кисень і за допомогою цього кисню відбувається окиснення вуглеводів, ліпопідібних та білкових речовин, які надійшли до організму з зовнішнього середовища. Одночасно діоксид вуглецю, який утво-

рюється при цьому, з потоками венозної крові постачається в легені і там дифундує крізь стінки альвеол і переходить у склад повітря, що видихається. На рис. 6.1 наведено будову гему, який входить до складу гемоглобіну.

До складу молекули гемоглобіну входять чотири поліпептидних ланцюги та чотири однакові гемові групи. Гемоглобін належить до білків, які мають четвертинну структуру. Гем являє собою протопорфірин, який містить центральний розташований іон двовалентного заліза. Молекула протопорфірину складається з чотирьох пірольних кілець, які пов'язані метиновими містками.

Головну роль в активності гемоглобіну відіграє іон заліза, який розташований у центрі молекули протопорфірину. Сполучення з цим іоном відбувається через два координаційних зв'язки та два ковалентні зв'язки, які утворились внаслідок заміщення водню. Це перетворює протопорфірин на гем. Структура гема є цілком планарною, тобто розташована в одній площині. В процесі перенесення кисню гемоглобіном молекула кисню (O_2) зворотно зв'язується з гемом. При цьому валентність заліза не змінюється. *Гемоглобін (Hb) через приєднання кисню перетворюється на оксигемоглобін (HbO_2). Щоб підтвердити той факт, що валентність заліза при зв'язуванні не змінюється, реакцію називають не окисненням, а оксигенацією.* Зворотний процес називають *дезоксигенацією*. Коли хочуть підкреслити, що гемоглобін не зв'язаний з киснем, його називають *дезоксигемоглобіном*.

Гемоглобін належить до класу білків-хромопротеїнів. Як уже зазначалося, його поліпептидна структура складається з чотирьох поліпептидних ланцюгів, кожний з яких нековалентно пов'язаний з гемом. Молекулярна маса гемоглобіну близько 64500, а кожної з його субодиниць (їх чотири) – 16000. Отже, реакцію оксигенації можна записати так: $\text{Hb} + 4\text{O}_2 \leftrightarrow \text{Hb}(\text{O}_2)_4$.

Видно, що 1 моль гемоглобіну може зв'язати до 4-х молів кисню. Оскільки об'єм 1 моля ідеального газу становить 22,4 л, то 64500 г гемоглобіну зв'язують $4 \cdot 22,4 = 89,6$ л O_2 , а 1 г гемоглобіну, відповідно, 1,39 мл кисню.

Слід зауважити, що гем може піддаватися не тільки оксигенації, але й процесу окиснення. Окиснений гем називається гематином (метгемом), а вся поліпептидна структура загалом називається метгемоглобіном.

Один міліграм нітриту натрію (NaNO_2) може перетворити на метгемоглобін близько 2000 мг гемоглобіну. Внаслідок дії нітритів на гемоглобін крові двовалентне залізо (Fe^{2+}) гемоглобіну перетворюється на тривалентне (Fe^{3+}). При цьому гемоглобін трансформується в метгемоглобін, який має темно-коричневе забарвлення. *При нормальному вмісті в харчових продуктах нітритів в організмі утворюється близько 2 % метгемоглобіну, який під дією ферментів червоних кров'яних тілець (еритроцитів) дорослої людини перетворюється знову на гемоглобін. Діти віком від 2-х місяців до 1 року мають ферментну систему, яка не здатна "боротися" з нітритами.* Тому

вони хворіють *метгемоглобінемією*. Хвороба характеризується темно-синім або фіолетовим забарвленням слизової оболонки або шкіри, зниженням кров'яного тиску, серцевою і легеневою недостатністю. Перші ознаки з'являються при вмісті в крові 6–7 % метгемоглобіну, легка форма – 10–20, середня – 20–40 і тяжка – при вмісті понад 40 %.

Серед дітей перші ознаки отруєння нітратами спостерігаються в разі концентрації 100 мг нітрат-іона на 1 л води або соку. Важкі отруєння виникають, якщо вміст нітрат-іона у харчових продуктах, воді, напоях становить від 1200 мг/л(кг) і більше. *Доведена тератогенна, ембріотоксична і зобогенна дія нітратів і нітритів*. У дітей, які використовують питну воду з високим вмістом нітратів, реєструють підвищену збудливість центральної нервової системи.

Чутливість до нітратів збільшується в гірських умовах внаслідок порушення транспортування кисню кров'ю, а також в разі підвищеного рівня оксидів нітрогену, чадного газу, вуглекислоти в повітрі, в разі вживання алкоголю. Нітрати харчових продуктів викликають помітні клінічні прояви з боку травного каналу, серцево-судинної та центральної нервової систем, а нітрати води – з боку серцево-судинної, дихальної та центральної нервової системи.

Основним клінічним проявом є ураження травного каналу у вигляді гострого гастроентериту, виразних змін з боку серцево-судинної та центральної нервової систем. Випадки клінічно помітної метгемоглобінемії частіше виникають серед дітей перших трьох місяців життя. У разі вживання води та продуктів харчування, які містять нітрати на рівні (за нітрогеном) захворюваність становить (випадків, %), 11–20 мг/л – 2,3 %, 21–50 – 16,8 %; 51–100 – 37,8 % і понад 100 мг/л – в 43,1 %.

Частою причиною отруєння є сік моркви. Описані випадки отруєння соком моркви, виготовленого в домашніх умовах. Сік зберігався протягом двох діб і мав 525 мг/л нітрат-іонів і 775 мг/л нітрит-іонів.

Згідно з даними FAO/WHO, допустима норма нітратів становить 5 мг на добу на 1 кг маси тіла. Слід зазначити, що під час визначення цієї норми не враховано можливість утворення нітрозозамінів з нітратів і нітритів. *Нітрати, які надходять з їжею, всмоктуються в травному каналі у кров, а з нею в тканини організму. Через 4–12 годин їхня більша частина (80 % у молодих і 50 % у людей похилого віку) виводиться нирками, а решта залишається в організмі. У організмі нітрати перетворюються, в основному, на сполуки амонію.*

Нітрати та продукти їх перетворення здатні порушувати процес окисного фосфорилування та гальмувати транспорт електронів у дихальному ланцюзі. Це пригнічує утворення так званих високоенергетичних (макроенергетичних) речовин типу аденозинтрифосфатної кислоти (АТФ), фосфокреатину, фосфо-

гістидину, фосфоенолпірвіноградної кислоти і призводить до енергетичного дефіциту.

У разі хронічного отруєння нітратами доцільно дослідити їхній вміст у крові та слині. Концентрація нітратів у слині може збільшуватися з 10 до 100 мг/л.

Вважають, що прояви отруєння нітратами фактично викликані сумісною дією нітратів та нітритів, оскільки частина нітратів (до 65 %) у шлунково-кишковому тракті відновлюється до токсичніших нітритів. Чим більше утворюється нітритів, тим виразніша їхня токсична дія.

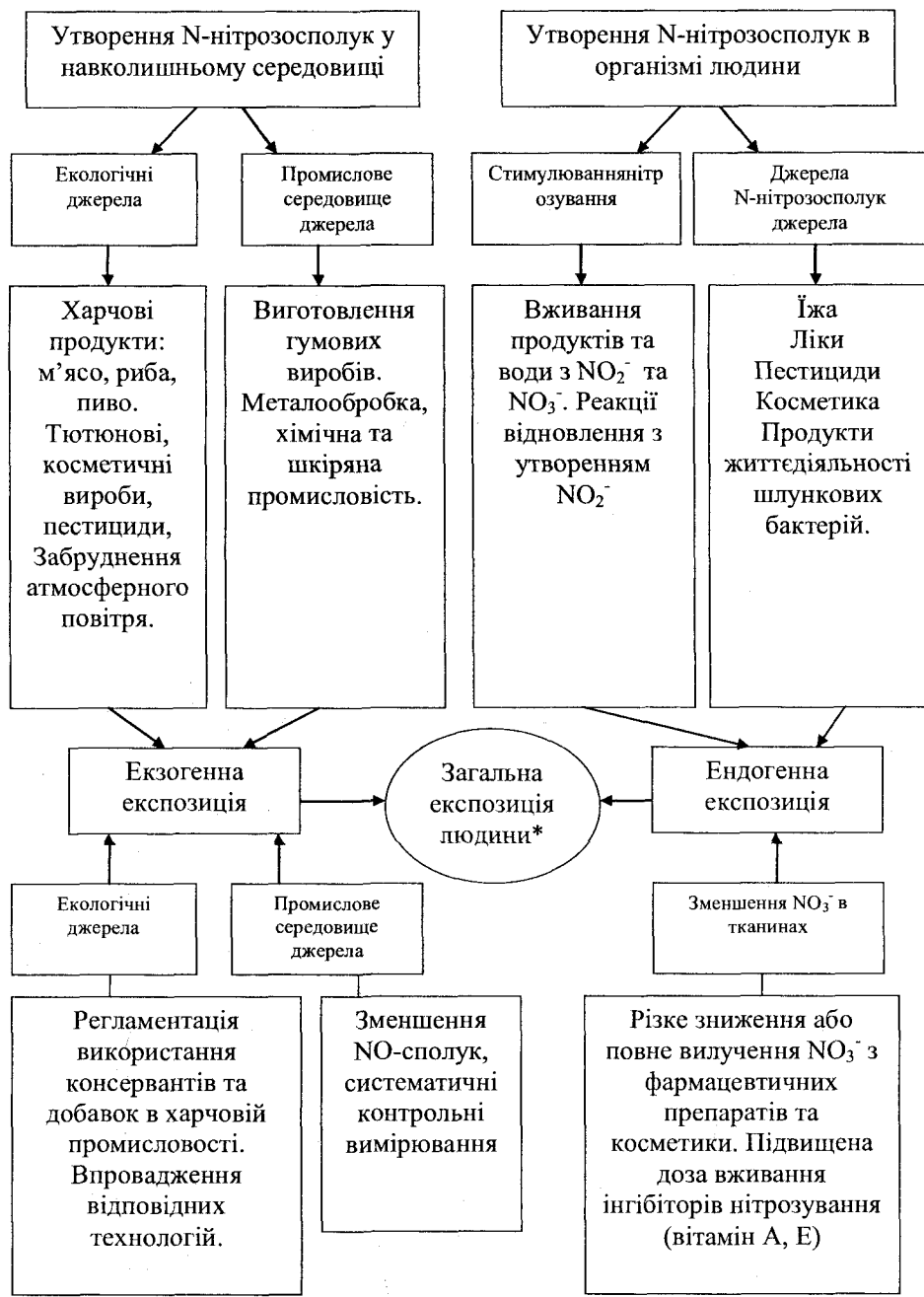
Останнім часом доведено, що значні дози нітратів негативно впливають на внутрішньоутробний розвиток плода. Крім того, вони також здатні викликати розростання щитовидної залози, а також рак.

Систематичний вплив нітритів на організм людини зменшує в організмі кількість вітамінів А, В, С, В₁, В₆. Це понижує його імунітет – стійкість до дії різних негативних факторів, зокрема й онкогенних. Встановлено, що причину випадкового, на перший погляд, захворювання на рак, особливо у молодому віці, необхідно шукати у відхиленнях у харчуванні (токсичності харчування), яких допускали в період вагітності та вигодовування немовлят. Так, жіноче молоко може містити 0,42–42,4 мг/л нітратів, а за даними деяких авторів – до 50–90 мг/л. Навіть за незначних доз нітратів діти отруюються. Токсична доза нітратів для дорослих становить 600 мг, для дітей раннього віку – 100, для немовлят – 10 мг.

Доведено, що при достатньому вмісті вітамінів С (аскорбінова кислота), а також Е (токоферол), пектинових речовин, поліфенолів в їжі людини, які діють як інгібітори утворення метгемоглобіну, можна запобігти розвитку злоякісних пухлин. Клітковина, яка міститься в овочах і плодах, затримує всмоктування нітрозозамінів у кров.

Особи із зменшеною кислотністю шлункового соку належать до групи ризику. У них, внаслідок розвитку нетипової бактеріальної флори підвищується активність фермента нітратредуктази – ключового фермента токсичної дії нітрозозамінів, що сприяє розвитку ракових пухлин.

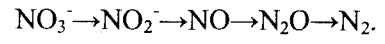
Експериментально доведено, що нітрозосполуки зумовлюють утворення пухлин на всіх органах, крім кісток. Небезпека збільшується від того, що ракові пухлини утворюються від постійного надходження в організм навіть незначної кількості нітратів і нітритів. Із 100 випробуваних на тваринах нітрозозамінів 80 виявили канцерогенну дію. Крім прямого канцерогенезу, деякі з них (N-нітрозометилсечовина, N-нітрозоетилсечовина) викликають аномалії і вади розвитку людського організму.



*Експозиція – кількість токсиканту, яка припадає на одну мішень (організм, орган, тканину тощо).

Рис. 6.2. Схема контактів людини з N-нітросполуками (R. Prensman, 1983)

Істотно понизити синтез нітросполуку можна за допомогою введення в харчові продукти аскорбінової або ізоаскорбінової кислот та їх натрієвих солей. Перешкоджає переходу нітратів у нітрити і нітросоаміни додавання в їжу продуктів, які містять таніни. Ферменти денітрифікуючих бактерій перетворюють нітрати та нітрити на азот за схемою:



На рис. 6.2 наведено схему контактів людини з N-нітросполуками. Рисунок можна розділити на дві частини; верхня частина – шляхи потрапляння в організм людини N-нітросполуку, нижня частина – шляхи запобігання та вилучення потрапляння в організм людини N-нітросполуку.

6.2. Джерела надходження нітратів і нітритів в організм людини

Нітрати життєво необхідні рослинам – без них їх нормальний ріст і розвиток неможливий. Разом з тим неконтрольоване використання нітрогеновмісних добрив, зокрема близько 20 млн. т на рік в Україні призвело до їх накопичення у продуктах рослинного походження. При цьому встановлено, що вміст нітратів в 10 % рослинної продукції постійно перевищує граничнодопустимі рівні. Аналогічна ситуація спостерігається у багатьох країнах Європи. Отже, нітратна проблема має глобальний характер і є породженням другої половини ХХ століття.

У зв'язку з широким використанням у сільському господарстві нітрогеновмісних добрив, зокрема органічних (гній, компост, торф тощо), та їх міграцією в ґрунтові води з подальшим потраплянням у харчові продукти, поширення нітратних отруєнь набуло епідемічного характеру. Підвищений вміст нітратів у харчових продуктах став реальним фактом сучасного життя. Основна частка нітратів (70 %) надходить в організм людини з овочами, а близько 20 % – з питною водою. Встановлено, що коли в рослинах рівень нітратів підвищується, то кількість протеїнів збільшується, а цукрів – зменшується. Надлишок нітратів у рослинах виникає тоді, коли вони їх засвоюють у більших кількостях, ніж це необхідно для утворення органічної речовини. Оптимальною дозою внесення нітратів під час вирощування овочевих культур є 100 кг/га.

Важливим фактором, який визначає накопичення нітратів, є вид і сорт овочів. Так, до “накопичувачів” нітратів можна віднести салат, шпинат, капуста, ревінь, редьку, петрушку, редиску та інші. Вони містять їх до 4000 мг/кг. Мало нітратів містять томати, цибуля, баклажани, огірки.

За А.А. Дубініною та ін. відомо, що рослина проходить чотири життєві етапи у своєму розвитку. На *першому етапі* йде пророщення насіння. *Другий етап* (до цвітіння) характеризується інтенсивним ростом вегетаційної маси рослин із максимальним поглинанням нітрогену з ґрунту, який витрачається на синтез білкових сполук. При цьому обмінні процеси зумовлюють накопичення великої кількості нітратів у рослинах. *Третій період* – цвітіння і плодоношення. При цьому природні передумови для накопичення нітратів рослинами зберігаються. *Четвертий період* – утворення репродуктивних органів (дозрівання ягід тощо). Відомо, що для синтезу амінокислот рослині необхідна відновлена форма нітрогену. Якщо рослина у цей період містить достатню кількість вуглеводів, то нітрати ще в коренях відновлюються до аміаку. Процес відновлення нітратів відбувається в рослинах завдяки окисненню вуглеводів. Під впливом ферменту нітратредуктази нітрати відновлюються до нітритів. Потім під впливом ферменту нітритредуктази утворюються гіпонітри, а згодом під впливом гіпонітритредуктази утворюється гідроксиламін. Подальше відновлення під впливом гідроксиламінредуктази призводить до утворення аміаку:



У такому вигляді нітроген уже використовується для синтезу білкових сполук у репродуктивних частинах рослин.

Проведені дослідження свідчать, що залишкові нітрати у рослинах розподіляються нерівномірно. Так, у вегетативних частинах рослин їх кількість на 60–80 % менша ніж у генеративних.

Отже, проблема надходження нітратів з овочами в організм людини пов'язана насамперед з надмірним використанням мінеральних добрив, хімізацією сільського господарства та забрудненням довкілля. За А.А. Дубініною та ін., вміст нітратів у рослинах залежить від таких факторів:

1. Індивідуальних особливостей рослин. Наприклад, коренеплоди (буряк столовий, редька) належать до так званих “рослин-накопичувачів” нітратів.
2. Ступеня зрілості плодів. Недозрілі овочі, як правило, містять більшу кількість нітратів.
3. Від зростаючого та безконтрольного застосування нітрогеновмісних добрив (порушення дозувань та строків внесення добрив).
4. Використання деяких гербіцидів або порушення балансу елементів (металів) у ґрунті призводять також до накопичення нітратів внаслідок порушення обміну речовин у рослинах.

Також факторами, що впливають на накопичення нітратів у продуктах рослинництва, є: тип ґрунтів, коливання температур, висока вологість ґрунтів та повітря, низька освітленість, а також загушеність посівів, хвороби рослин тощо. Так, на вміст нітратів в овочах впливають тип і склад ґрунту. У “важких” ґрунтах (з високим вмістом гумусу) в них накопичується більше нітратів, ніж

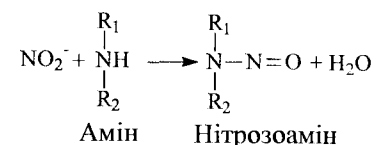
на “легких”. Це пояснюється їх різною здатністю до поглинання нітрогену. Так, “важкі” ґрунти ще довго після внесення добрив постачають у рослини нітроген.

Овочі із захищеного ґрунту (з теплиць) містять більше нітратів, ніж з відкритого, що пояснюється насиченням ґрунту добривами та умовами вирощування. Брак вологи або її надлишок у ґрунтах і повітрі та значні коливання температури в період вегетації підвищують вміст нітратів в овочах. На накопичення нітратів в овочах впливає освітлення. За доброго освітлення вміст нітратів у продукції удвічі менший ніж за недостатнього. Цікаво, що на вміст нітратів впливає також добовий цикл вегетації. Овочі, зібрані вранці і ввечері, мають менше нітратів, ніж зібрані в інший час доби. Так, вміст нітратів у коренеплодах буряків, зібраних о 8 год ранку, удвічі нижчий, ніж у зібраних о 16 год.

Значним джерелом нітратів може бути питна вода. Багато мільйонів людей в 14 країнах Європи вживають воду з підвищеним вмістом нітратів.

Як і овочі, джерелами надходження в організм нітратів і нітритів є також м'ясні продукти (ковбаса), риба, сири. У ці продукти зазвичай додають натрій або калій нітрит чи нітрат як консерванти. Крім того, утворений в їх присутності нітрозоміоглобін надає червоного кольору м'ясопродукту, навіть після теплової обробки. Це істотно покращує зовнішній вигляд і товарні якості м'ясопродуктів.

У присутності амінів із нітритів можуть утворюватись N-нітрозоаміни, які мають канцерогенну активність, а також мутагенну та тератогенну дію. Схему їх утворення можна подати так:



Нітрозоаміни постійно утворюються в навколишньому середовищі. Так, із добовим раціоном людина отримує приблизно 1 мкг нітрозосполук, з питною водою, відповідно, 0,01 мкг, з повітрям – 0,3 мкг. У результаті технологічної обробки харчової сировини утворюється широкий спектр нітрозосполук. Крім того, нітрозоаміни утворюються в організмі людини у результаті ендогенного синтезу з нітратів та нітритів. Найвідоміші: N-нітрозодиметиламін (НДМА), N-нітрозодіетиламін (НДЕА), N-нітрозопропіламін (НПА), N-нітрозодибутиламін (НДБА), N-нітрозопіперидин (НПіП), N-нітрозопіролідин (НПіР).

До продуктів, які містять найбільше нітрозоамінів, належать пиво, сире молоко, бринза, копчена ковбаса, копчені оселедці, копчені м'ясні вироби, приготовані з додаванням нітриту (до 80 мкг/кг), солонина і копчена риба (до

110 мкг/кг). Характерно, що у свіжому м'ясі й рибі нітрозаміни знаходяться в кількостях "слідів" – менше 1 мкг/кг.

Синтез нітрузоамінів відбувається також в харчових продуктах у процесі їх зберігання, технологічної та кулінарної обробки, особливо під час смаження, копчення та консервування.

Аміни входять до складу овочів, плодів, м'ясних, молочних продуктів, яєць, які споживає людина. Тому за наявності у продуктах харчування нітратів і нітритів завжди є сприятливі умови для утворення нітрузоамінів.

Разом з тим, питання про походження нітрузоамінів, які виявлені в рослинах, не можна вважати повністю вивченим. Деякі науковці вважали неможливим синтез нітрузоамінів у рослинах і пояснює їхню присутність надходженням з ґрунту. Поливання рослин водою, яка містить НДМА і НДЕА, приводить до накопичення їх у зеленій масі, причому їхній вміст у рослинах прямо залежить від концентрації нітрузоамінів у воді.

Дані про збільшення вмісту нітрузоамінів у продукції рослинництва під час їх зберігання доводять можливість їхнього синтезу безпосередньо в рослинах. При цьому нітрати, що надходять у рослини, під дією ферменту нітрат-редуктази відновлюються до нітритів, які включаються в ланцюг подальших перетворень на шляху біосинтезу білка. Однак не слід виключати можливості гальмування ферментативної реакції на цьому етапі і, отже, накопичення нітритів та використання їх для синтезу інших сполук.

Певну роль в синтезі нітрузоамінів в рослинах може відігравати мікрофлора. Доведено, що за певних умов концентрація вторинних амінів у ґрунті може бути лімітуючим фактором реакції нітрузування. *Наявність амінів в ґрунті пояснюється не лише життєдіяльністю мікроорганізмів і рослин. Вона може бути також наслідком загального забруднення навколишнього середовища, надходження у ґрунт з опадами, окремими пестицидами і добривами.*

Нітрузуючими агентами в організмі людини можуть бути також пролін, піперазин або амідопірин. Ендогенному утворенню нітрузосполук можуть сприяти паління цигарок, а також мікрофлора шлунково-кишечного тракту. Підвищений рівень диметиламіну та НДМА зареєстрований у кишках хворих на хронічну ниркову недостатність. *Попередником цих канцерогенів може бути грамін, який міститься в солоді, тирамін, який входить до складу сої та інших природних сполук. Вітамін С, бета-токоферол і окремі харчові феноли гальмують утворення нітрузосполук. Додавання кухонної солі та аскорбату натрію децю зменшує кількість нітрузоамінів у м'ясних продуктах, а додавання нітрату натрію, навпаки, підвищує їх вміст.* Найсильнішим інгібітором нітрузування вважають вітамін С, механізм дії якого нез'ясований. Найкраще *вітамін С* гальмує реакцію утворення нітрузоамінів у

тому випадку, коли його співвідношення з нітритами дорівнює 2:1. Здатність до детоксикації нітратів і нітритів унаслідок їх відновлення виявлено у каротину. *Такі вітаміни, як фолат, вікасол, вітамін Р, мають здатність зв'язувати нітрити.* Метіонін при рН=3,5 інгібує утворення НДМА на 90 %, цистеїн – на 99 %. З вуглеводів лише клітковина має здатність зменшувати кількість нітрузоамінів в організмі, зв'язуючи їх. Томати, картопля, капуста, яблука мають інгібуючий ефект на нітрузування. Слід зазначити, що зберігання окремих продуктів сприяє накопиченню нітрузосполук.

За В.І. Смоляром та ін. (2007), існують такі способи зменшення кількості нітрузоамінів у продуктах харчування:

1. Вживання більшої кількості інгібіторів утворення нітрузоамінів (танін, вітаміни А, РР, В₂, В₁, цистеїн, сірка, феноли, кофеїн, глюкоза, глютамін, а також пірол, індол, гідразин, сквален, йодид калію).

2. Заміна або відмова від використання нітритів у ковбасному виробництві та м'ясних консервах.

3. Заміна коптіння димом на оброблення коптільними препаратами. Відомо, що феноли коптільної рідини гальмують утворення нітрузоамінів.

4. Оброблення м'ясної продукції ультрафіолетовими променями.

5. Проведення термічного оброблення харчових продуктів з одночасним вакуумуванням.

6. Зменшення терміну зберігання харчових продуктів, багатих на попередники нітрузоамінів.

7. Готування продуктів у відкритому посуді, оскільки в цьому випадку легкі нітрузоаміни видаляються.

8. Додавання білкових добавок рослинного походження до м'ясних продуктів.

9. Удосконалення технології виробництва.

При зберіганні овочів вміст у них нітратів переважно зменшується, хоча в деяких – збільшується. Так, вміст нітратів під час зберігання ріпчастої цибулі не змінюється, капусти білоголової та буряків – знижується, а моркви збільшується. На вміст нітратів у зеленних овочевих культурах впливають умови зберігання, зокрема, температура, а також властивості сорту. Встановлено можливість утворення нітратів з амонію внаслідок розпаду білків рослин. Очевидно, цим можна пояснити збільшення вмісту нітратів у моркві в разі її зберігання (з 0–80 мг/кг у листопаді до 90–295 мг/кг у квітні).

Під час квашення, соління і маринування овочевої сировини вміст нітратів знижується на 60–70 %, що пов'язане з їх участю у ланцюзі реакцій відновлення нітрогену. Обробка холодом не впливає на вміст нітратів у продуктах рослинництва.

При нормуванні нітратів враховуються три чинники:

– загальний допустимий вміст нітратів у добовому раціоні;

– реальне вживання овочів із врахуванням особливостей харчування у певній кліматичній зоні;

– реально досягнутий рівень нітратів у кожному виді культур із врахуванням їхньої фонові величини.

6.3. Визначення нітратів та нітритів у продуктах харчування

6.3.1. Визначення нітратів у рослинній сировині та продукції іонометричним методом

Принцип методу полягає в екстракції нітратів з матеріалу, що аналізується, розчином алюмокалієвого галуна з подальшим визначенням концентрації нітратів в одержаній витяжці за допомогою іоноселективних електродів. Аналізуючи рослинну продукцію родини хрестоцвітих (капуста, редис, гірчиця тощо), для усунення домішок, що заважають визначенню вмісту нітратів, проводять їх окиснення перманганатом калію.

Метод використовують тільки у тому випадку, коли вміст хлоридів у досліджуваному матеріалі не перевищує вміст нітратів більше ніж у 50 разів. Якщо аналізують рослинну продукцію, яка містить значні кількості хлоридів, використовують фотометричний метод визначення нітратів, який ґрунтується на їх відновленні до нітритів та визначенні нітритів за реакцією з реактивом Грісса.

Чутливість іонометричного визначення нітратів становить 6 мг/л розчину, що досліджується. Сумарна похибка методу оцінюється за коефіцієнтом варіації і становить $\pm 12\%$.

Послідовність роботи

1. Підготовка до аналізу та приготування розчинів

1.1. Підготовка проб

Відбирають проби поштучно. Якщо продукти складені в кілька шарів, то відбирають пробу з кожного шару. З загальною пробую, готуючись до аналізу, чинять так:

1.1.1. Картопля. Картоплини миють водою, обсушують фільтрувальним папером або чистою ганчіркою. З кожної картоплини відбирають четвертину. Відібраний матеріал перемішують і відбирають пробу для аналізу вагою не менше 0,25 кг.

1.1.2. Буряк столовий та інші коренеплоди. Коренеплоди миють водою, витирають, відрізають шийку і тонкий кінець кореня. Великі коренеплоди розрізають хрестоподібно вздовж вертикальної осі, для аналізу використовують

їх половину або четвертину. З одержаного матеріалу відбирають пробу для аналізу вагою 0,25–0,5 кг.

1.1.3. Капуста. Кожний качан розрізають на 4 частини за вертикальною віссю і беруть по одній четвертині для аналізу. При цьому зрізають та видаляють поверхню попереднього зрізу, видаляють верхні неїстівні листки і залишок качана. З одержаного матеріалу відбирають пробу для аналізу вагою 0,5 кг.

1.1.4. Листові овочі очищують від землі, неїстівних частин та включень і відбирають пробу для аналізу вагою 0,25 кг.

1.1.5. Цибулькові рослини. Видаляють неїстівні частини. З цибулин видаляють верхню лузгу, зрізають і видаляють основу кореня і суху шийку. Цибулини поділяють на дві частини по вертикалі і беруть для аналізу тільки одну половинку. З одержаного матеріалу відбирають пробу для аналізу вагою 0,25 кг.

1.1.6. Томати, огірки. Плоди миють водою, просушують фільтрувальним папером або чистою ганчіркою, видаляють плодоніжки. Великі плоди розрізають на 2–4 частини вздовж осі. Для аналізу беруть половину або четвертину плоду. З одержаного матеріалу відбирають для аналізу пробу вагою 0,5 кг.

1.1.7. Баштанні культури. Плоди очищують від верхнього шару, який не вживають у їжу, видаляють насіння та досліджують тільки їстівну частину. Плоди розрізають на 2 частини по лінії від місця кріплення стебла так, щоб до кожної половини потрапили затемнені і освітлені сонцем частини плоду. Якщо плоди дуже великі, їх розрізають на сегменти 6–8 см по колу плоду і беруть 2–4 сегменти з протилежних боків. З одержаного матеріалу відбирають пробу для аналізу вагою 0,5 кг.

1.2. Підготовка зразка до аналізу

Проби для аналізу, відібрані згідно з п. 1.1, подрібнюють за допомогою терки або гомогенізатора до одержання однорідної маси. Зелені культури попередньо подрібнюють ножом до розміру частин 0,5–1 см. Подрібнену пробу ретельно перемішують і використовують для аналізу.

1.3. Приготування розчину алюмокалієвого галуна з масовою часткою 1% (екстрагуючий розчин)

10,0 г алюмокалієвого галуна зважують з точністю до першого десяткового знаку та переносять у мірну колбу на 1000 мл. Розчиняють у дистильованій воді, доводять об'єм розчину до мітки і перемішують.

1.4. Приготування екстрагуючого розчину для культур родини хрестоцвітих (капуста, редис, хрін, гірчиця тощо)

10,0 г алюмокалієвих галунів зважують з точністю до першого десяткового знаку та переносять в мірну колбу на 1000 мл. Розчиняють у дистильованій воді. Після цього зважують 1,0 г перманганату калію з точністю до першого десяткового знаку, переносять наважку у цю саму колбу та додають до колби 0,6 мл концентрованої сульфатної кислоти. Одержану суміш

перемішують до розчинення всіх інгредієнтів і розчин доводять до мітки дистильованою водою. Розчин може зберігатись не більше 1 року.

1.5. Приготування розчину нітрату калію концентрацією 0,1 моль/л ($pC(NO_3^-) = -\lg C(NO_3^-) = 1$)

10,11 г нітрату калію, який попередньо висушений при температурі 100–105 °С до постійної маси, зважують на аналітичних вагах та переносять у мірну колбу на 1000 мл. Розчиняють в екстрагуючому розчині та доводять об'єм до мітки екстрагуючим розчином. Розчин може зберігатись не більше 1 року. При появі каламуті або осаду розчин замінюють свіжоприготовленим.

1.6. Приготування градувальних розчинів нітрату калію

Градувальні розчини нітрату калію готують з розчину, який приготовлений за п. 1.5, у день проведення аналізу. Для розведення використовують 1 % розчин алюмокалієвого галуна (див. п. 1.3).

1.6.1. Градувальний розчин з концентрацією нітрату калію 0,01 моль/л ($pC(NO_3^-) = -\lg C(NO_3^-) = -2$). Розчин нітрату калію, який приготовлений за п. 1.5, розбавляють в 10 разів розчином алюмокалієвого галуна. Для цього відбирають піпеткою 10 мл розчину з ($pC(NO_3^-) = -1$ в мірну колбу на 100 мл, доводять об'єм до мітки розчином алюмокалієвого галуна і перемішують.

1.6.2. Градувальний розчин з концентрацією нітрату калію 0,001 моль/л ($pC(NO_3^-) = -\lg C(NO_3^-) = -3$). Розчин нітрату калію, який приготовлений по п. 1.6.1, розбавляють в 10 разів розчином алюмокалієвого галуна.

1.6.3. Градувальний розчин з концентрацією нітрату калію 0,0001 моль/л ($pC(NO_3^-) = -\lg C(NO_3^-) = -4$). Розчин калію нітрату, який приготовлений за п. 1.6.2, розбавляють в 10 разів розчином алюмокалієвого галуна.

Градувальні розчини, які одержані за п. 1.6.1–1.6.3, використовують для градування приладу, перевірки електродів і побудови градувального графіка.

1.7. Підготовка електродів до роботи

Мембранний іоноселективний нітратний електрод та хлоросрібний електрод порівняння готують до роботи відповідно до інструкцій до електродів. У проміжках між проведеннями досліджень мембранний іоноселективний електрод занурюють у дистильовану воду, а якщо перерва між вимірюваннями більше доби, електрод зберігають у розчині нітрату калію з концентрацією 0,1 моль/л. При тривалих перервах між дослідженнями (5 діб і більше) електрод зберігають на повітрі. У всіх випадках перед початком вимірювань електрод витримують у дистильованій воді не менше 10 хв. Хлоросрібний електрод порівняння, в перервах, між вимірюваннями зберігають в насиченому розчині хлориду калію.

2. Проведення досліджень

2.1. 10,0 г подрібненого матеріалу зважують з точністю до першого десяткового знаку та переносять у склянку гомогенізатора. До досліджуваного

матеріалу додають 50 мл 1 % розчину алюмокалієвого галуна та гомогенізують суміш протягом 1 хв. При відсутності гомогенізатора використовують мішалку, тривалість перемішування суміші 3 хв. Одержану суспензію використовують для визначення концентрації нітрат іонів.

2.2. При аналізі рослинної продукції родини хрестоцвітних 10,0 г подрібненого матеріалу зважують з точністю до першого десяткового знаку та переносять в склянку на 100 мл, додають 50 мл екстракційного розчину, який приготовлений за п. 1.4, та перемішують протягом 3–5 хв. Після цього додають 2–3 краплі 30 %-го водного розчину пероксиду водню до знебарвлення розчину. В одержаній суспензії визначають концентрацію нітрат іонів.

3. Визначення концентрації нітрат іонів

Вимірювання концентрації нітрат іонів проводять в одиницях $pC(NO_3^-)$ за шкалою приладу. При безпосередньому вимірюванні $pC(NO_3^-)$, прилад щоденно настроюють в режимі “ pX ” у відповідності до інструкції заводу виробника за градувальними розчинами з $pC(NO_3^-)$, що дорівнюють 2 і 4. Розчин порівняння з $pC(NO_3^-) = 3$ використовують для контролю показів. Відхилення значення $pC(NO_3^-)$ від номінального значення 3 не повинно перевищувати 0,02 одиниці $pC(NO_3^-)$.

Після градування приладу електроди ретельно промивають дистильованою водою, витирають фільтрувальним папером та занурюють у досліджувану пробу. Покази приладу фіксують не раніше ніж через хвилину після припинення дрейфу стрілки. Переходячи від однієї проби до іншої, електроди промивають дистильованою водою. Температура досліджуваних проб і градувальних розчинів повинна бути однаковою.

4. Обробка результатів аналізу

Якщо для аналізу використали наважку подрібненої проби, то вміст нітратів у досліджуваному матеріалі (X) у мг/кг розраховують за формулою

$$X = ((V + \omega \cdot m / 100 \cdot \rho) \cdot 10^{pC(NO_3^-)} \cdot 62 \cdot 10^6) / 1000 \cdot m, \text{ мг/кг,}$$

де 62 – молярна маса іону нітрату г/ моль; m – наважка проби, що взята для аналізу, г; V – об'єм екстрагуючого розчину, мл; $10^{pC(NO_3^-)}$ – концентрація нітратів у витяжці, моль/л; 1000 – коефіцієнт переведення мл в л; ω – масова частка води у пробі, %; 100 – коефіцієнт перерахунку з відсотків; ρ – густина води, г/мл; 10^6 – коефіцієнт перерахунку у мг/кг.

Якщо взяти до уваги, що $V=50$ мл, $m = 10$ г і провести відповідні скорочення та перетворення, формула для розрахунку набуває вигляду:

$$X = (50 + \omega/10) \cdot 10^{pC(NO_3^-)} \cdot 6200, \text{ мг/кг.}$$

5. Оцінка результатів аналізу

Розрахунок проводять до цілих чисел, мг/кг. За кінцевий результат аналізу приймають середнє арифметичне значення результатів двох паралельних вимірювань.

Для зручності оцінювання результатів дослідження наведено деякі значення ГДК нітратів (мг/кг) для рослинної продукції, взяті з СанПіН 42-123-4619-88:

- картопля – 250;
- капуста рання (до 1 вересня) – 900, пізня – 500;
- морква рання (до 1 вересня) – 400, пізня – 250;
- томати (відкритий ґрунт) – 150, (закритий ґрунт) – 300;
- огірки (відкритий ґрунт) – 150, (закритий ґрунт) – 400;
- буряк столовий – 1400;
- ріпчаста цибуля – 80;
- цибуля-перо (відкритий ґрунт) – 600, (закритий ґрунт) – 800;
- зелені культури (відкритий ґрунт) – 2000, (закритий ґрунт) – 3000;
- дині – 90;
- кавуни – 60;
- перець солодкий (відкритий ґрунт) – 200, (закритий ґрунт) – 400;
- кабачки – 400;
- яблука – 60;
- груші – 60.

6.3.2. Визначення вмісту нітритів у ковбасах та інших м'ясопродуктах спектрофотометричним методом

Універсальнішим методом, придатним при аналізі нітритів як в сировині, так і в готовій продукції, є фотометричний метод.

Метод ґрунтується на кількісній реакції між нітрит-іонами та сульфаніловою кислотою за подальшим утворенням червоно-фіалкової діазосполуки при взаємодії з α -нафтиламіном (рис. 6.3).

Вплив каламутності та кольоровості екстрактів, який вносить похибку у визначення нітритів, усувають освітленням проби, осаджуючи білки.

Нижня межа визначення 0,003 мг/л нітритів. При вмісті нітритів понад 0,3 мг/л пробу треба розбавляти водою. Відносна похибка визначення $\pm 5\%$.

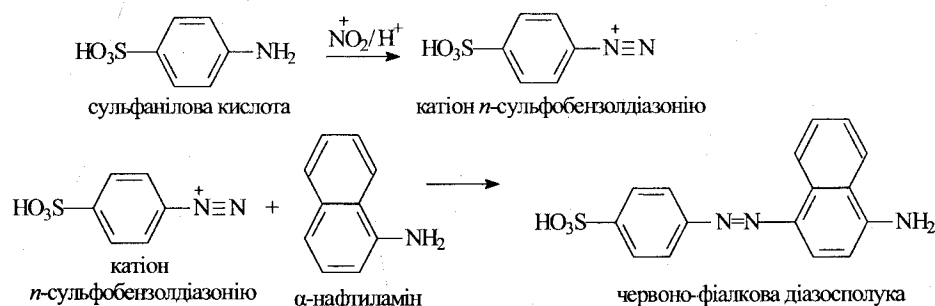


Рис. 6.3. Реакції синтезу червоно-фіалкової діазосполуки з сульфаніловою кислотою при дії нітрит-іону у кислому середовищі з подальшою взаємодією утвореного катіону *p*-сульфобензолдіазонію α -нафтиламіном

Послідовність роботи

1. Приготування розчинів та підготовка до аналізу

1.1. Приготування основного стандартного розчину нітриту

1,5 г нітриту натрію $NaNO_2$ розчиняють у мірній колбі місткістю 1 л у невеликій кількості дистильованої води, а потім доводять водою до мітки та перемішують. У 1 мл цього розчину міститься 1 мг нітритів. Розчин консервують, додаючи до нього 1 мл хлороформу та зберігають у склянці з темного скла протягом кількох місяців.

1.2. Приготування робочого стандартного розчину нітритів

1 мл основного стандартного розчину переносять у мірну колбу місткістю 1 л, доводять об'єм до мітки дистильованою водою та перемішують. У 1 мл цього розчину міститься 0,001 мг нітритів. Для проведення аналізу використовують свіжоприготовлений розчин.

1.3. Приготування оцтової кислоти з масовою часткою 12 %

25 мл крижаної оцтової кислоти розбавляють дистильованою водою до об'єму 200 мл.

1.4. Приготування реактиву Грісса

Для отримання реактиву готують 2 розчини: 1 %-й розчин сульфанілової кислоти у 12 %-му розчині оцтової кислоти (розчин А) – 100 мл, і 0,1 %-й розчин α -нафтиламіну у 12 %-му розчині оцтової кислоти (розчин Б) – 100 мл. Перед використанням реактиву змішують рівні об'єми розчинів А і Б.

2. Підготовка проби м'ясопродукту

2.1. Приготування водної витяжки з м'ясопродукту

У хімічній склянці зважують наважку подрібненого м'ясопродукту масою близько 5 г з похибкою не більшою за 0,001 г, наливають 30–40 мл дистильованої води, підігрітої до 60 °С, перемішують протягом 10 хв. Суміш відстоюють протягом часу, достатнього для того, щоб над осадом утворилась водна витяжка м'ясопродукту.

2.2. Осадження білків

Водну витяжку переносять у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм до мітки, змиваючи залишки наважки. Перемішують.

У хімічну склянку відміряють піпеткою 20 мл підготовленої водної витяжки, додають 10 мл розчину гідроксиду калію (або натрію) з молярною концентрацією 0,1 моль/л і 40 мл насиченого розчину сульфату цинку ($ZnSO_4$), перемішують. Нагрівають склянку з розчином на водяній бані за температури 100 °С протягом 7–8 хв. Охолоджують розчин, фільтрують його у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 4 мл реактиву Грісса та доводять до мітки. Перемішують, одержують підготовлену пробу.

3. Алгоритм аналізу

3.1. Побудова градувальної залежності

Мірні колби місткістю 50 мл відповідно нумерують і вносять в них: 0; 0,5; 1,0; 2,0; 5,0; 10,0; 15,0 мл робочого стандартного розчину, доливають дистильо-

ваною водою приблизно до 40 мл, до кожної колби додають по 2,0 мл розчину реактиву Грісса, доводять до мітки, перемішують. Одержують розчини з вмістом нітритів: 0; 0,01; 0,02; 0,04; 0,10; 0,20; 0,30 мг/мл.

4. Вимірювання

Мірні колби з градувальними розчинами, а також мірну колбу з підготовленою пробєю поміщають на водяну баню, нагріту до 50–60 °С на 10 хв. Перемішують, охолоджують розчини та фотометрують при довжині хвилі 520 нм відносно розчину порівняння (із вмістом нітритів 0 мг/мл).

Будують градувальний графік або розраховують параметри рівняння регресії. Розраховують концентрацію нітритів у досліджуваному розчині.

5. Обробка результатів аналізу

Масову частку нітритів ω у досліджуваному м'ясопродукті розраховують за формулою:

$$\omega = (100 \cdot c \cdot 100) / (1000 \cdot m), \text{ мг в } 100 \text{ г м'ясопродукту,}$$

де m – наважка продукту, г; c – вміст нітритів, що визначається у мг, розраховується за калібрувальним графіком.

За кінцевий результат аналізу приймають середнє арифметичне значення двох паралельних вимірювань, якщо розбіжність між ними не перевищує 10 %.



Контрольні питання

1. Назвіть джерела надходження нітратів і нітритів в організм людини.
2. Чим викликана проблема забруднення продуктів нітритами?
3. Назвіть джерела надходження нітратів у продукти тваринного походження.
4. Які фактори впливають на підвищений вміст нітратів у продуктах рослинного походження?
5. Вплив сортових особливостей овочів на вміст нітратів.
6. Як накопичують нітрати різні анатомічні частини овочів?
7. Назвіть зовнішні (природні) фактори впливу на накопичення нітратів у рослинах.
8. У яких овочах накопичується більше нітратів: які вирощують у закритому чи відкритому ґрунті?
9. Які культури не накопичують нітратів?
10. Які культури накопичують невелику кількість нітратів?
11. Які культури накопичують підвищену кількість нітратів?
12. Як впливають нітрати на організм людини?
13. Який хімізм та механізм токсичної дії нітратів?
14. В яких випадках підвищується чутливість до нітратів?
15. Навіщо контролюють вміст нітратів у харчових продуктах?
16. Що таке N-нітросоаміни? Охарактеризуйте їх вплив на людський організм.
17. Наведіть шляхи утворення N-нітросоамінів.
18. У чому сутність іонометричного методу визначення нітратів у рослинній сировині?
19. Яким методом можливо визначити вміст нітритів у м'ясопродуктах?

Розділ 7

Токсикологія та екотоксикологія пестицидів

Пестициди – це хімічні речовини, які використовуються як засоби боротьби зі шкідливими мікроорганізмами, рослинами та тваринами (лат. pestis – зараза та cuedere – вбивати). Найпоширеніші пестициди хлорорганічні, фосфорорганічні, карбонати (похідні карбонатної кислоти), меркурійорганічні, синтетичні пиретроїди та купрумовмісні фунгіциди.

Пестициди – це хімічні речовини, які використовуються як засоби боротьби з шкідливими мікроорганізмами, рослинами та тваринами.

Пестициди широко використовують у сільському господарстві для зменшення втрат урожаю. Разом з тим, за даними Національної Академії наук США, 90 % фунгіцидів, 30 % інсектицидів і 60 % гербіцидів здатні викликати ракові захворювання. З 400 видів найпоширеніших пестицидів, використовуваних у сільському господарстві, 262 є різною мірою мутагенними.

Світове виробництво пестицидів (у перерахунку на активні речовини) становить понад 2 млн. тонн на рік і безперервно зростає. У світовій практиці використовується близько 10 тис. найменувань пестицидних препаратів на основі 1500 діючих речовин, які належать до різних хімічних груп. Найпоширеніші хлорорганічні, фосфорорганічні, карбонати (похідні карбонатної кислоти), меркурійорганічні, синтетичні пиретроїди та купрумовмісні фунгіциди. В Україні дозволено використовувати близько 400 видів пестицидів.

Пестициди поділяють за призначенням на такі групи: для боротьби з бур'янами – *гербіциди*, з гризунами – *зооциди*, з комахами – *інсектициди*, з круглими червами – *нематоциди*, проти збудників бактеріальних хвороб – *бактерициди*, збудників грибкових хвороб – *фунгіциди*, для знищення кліщів – *акарициди*, личинок гусениць та комах – *афіциди*.

Розрізняють пестициди контактні, коли шкідливі організми гинуть при контакті з ними, та системні, коли речовини проникають у тканини рослин і спричиняють загибель шкідливих організмів.

Зараз пестициди класифікують за такими параметрами:

1. *За токсичністю* у випадку одноразового надходження до шлунково-кишкового тракту людини пестициди поділяють на *надтоксичні* речовини (LD_{50} до 50 мг/кг), *високо-*

Коефіцієнт кумуляції – це відношення сумарної дози препарату, яка спричиняє загибель 50 % піддослідних тварин при багаторазовому введенні, до дози, яка спричиняє загибель 50 % тварин при одноразовому введенні.

токсичні (LD₅₀ від 50 до 200 мг/кг), середньотоксичні (LD₅₀ від 200 до 1000 мг/кг), низькотоксичні (LD₅₀ понад 1000 мг/кг).

2. За кумулятивними властивостями пестициди розподіляють на речовини, які володіють *надакумуляцією* (коефіцієнт кумуляції менший за 1), *помірною кумуляцією* (коефіцієнт кумуляції від 1 до 5), *слабко вираженою кумуляцією* (коефіцієнт кумуляції понад 5).

Коефіцієнт кумуляції – це відношення сумарної дози препарату, яка спричиняє загибель 50 % піддослідних тварин при багаторазовому введенні, до дози, яка спричиняє загибель 50 % тварин при одноразовому введенні.

3. За стійкістю пестициди поділяють на *дуже стійкі* (час розкладання на нетоксичні компоненти понад 2 роки), *стійкі* (від 0,5 до двох років), *помірно стійкі* (від 1 до 6 місяців), *малостійкі* (1 місяць).

Таблиця 7.1

Стабільність пестицидів у ґрунті

Речовина	Вміст пестицидів у ґрунті в 90-х роках, мг/кг	Максимальний термін виявлення після застосування (роки)
Альдрін	1–6	> 15,0
γ-ГХЦГ (ліндан)	3–10	>14,0
Гептахлор	3–5	>14,0
ДДТ	4–35	–
Кельтан (дікофол)	–	>0,5
Малатіон (карбофос)	–	1,5
Тіофос (паратіон)	–	> 16,0
Токсафен (камфехлор)	–	14,0
Хлорофенвінфос (дихлофос)	0,6	1,3

У санітарно-технологічному аспекті (порушення гігієнічних норм зберігання, транспортування і застосування пестицидів, низька культура роботи з ними) найнебезпечніші пестициди, які мають одну або комплекс таких властивостей:

1. **Високу токсичність** – середня смертельна доза менша за 200 мг/кг (I та II групи гігієнічної класифікації).

2. **Високу стійкість у зовнішньому середовищі** і тривале збереження у ґрунті, воді та продуктах харчування.

3. **Високу токсичність речовин**, які утворюються в результаті розпаду (розкладання) препарату у зовнішньому середовищі під впливом метеорологічних та інших факторів.

4. **Виразені кумулятивні властивості**, здатність накопичуватися у деяких системах і тканинах, досягаючи значних концентрацій.

5. **Тривале перебування в організмі.**

6. **Здатність виділення з організму** через грудне молоко жінок або через молоко тварин.

7. **Здатність утворювати стійкі масляні емульсії** під час обробки фруктів та інших рослинних продуктів, які використовуються у харчуванні людей.

У результаті проведених досліджень встановлено граничнодопустимий залишковий вміст пестицидів у продуктах. Зазвичай у практиці використовують певні кількості пестицидів, які знаходять у продуктах у вигляді залишкових кількостей. **Слід зазначити, що поки що не вдалося створити пестициди, які б виконали своє призначення та повністю розклалися на безпечні компоненти.**

7.1. Дія хлорорганічних та фосфорорганічних пестицидів на живі організми

Пестициди, які потрапляють в організм з харчовими продуктами, піддаються біотрансформації (метаболізму). Це утруднює їх виявлення та ускладнює розкриття механізмів дії на людину. Крім того, інколи проміжні продукти метаболізму ксенобіотиків бувають токсичніші, ніж вихідний ксенобіотик. У зв'язку з цим великого значення набуває безпека віддалених наслідків впливу пестицидів на живий організм.

Дія хлорорганічних пестицидів на живі організми. Хлорорганічні сполуки – гексахлорциклогексан (ГХЦГ), γ-ізомер ГХЦГ, кельтан тощо – мають, як правило, середню та високу токсичність. Вони відрізняються вираженими кумулятивними властивостями.

Хлорорганічні пестициди та їх метаболіти здатні виділятися з материнським молоком. Ці пестициди дуже добре акумулюються в організмі. Вони мають спорідненість до жирів, вибірково накопичуються у жировій тканині і деколи досягають помітної концентрації. Тому тривале вживання продуктів харчування, які містять хлорорганічні пестициди (наприклад, ДДТ), є дуже небезпечним.

Як приклад перетворень, що відбуваються в організмі з хлорорганічними пестицидами, наведено метаболізм гексахлороциклогексану. У різноманітних об'єктах він проходить за схемою А або Б (рис. 7.1, а, б).

Під час метаболізму проходять реакції дехлорування та введення до молекули гексахлороциклогексану полярних груп (-ОН та -SH).

Дія хлорорганічних сполук та їх метаболітів на організм людини характеризується ураженням центральної нервової системи, печінки,

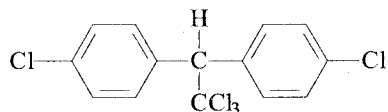
Фосфорорганічні пестициди блокують дію ферменту ацетилхолінерстерази. Це веде до накопичення ацетилхоліну у нервовій тканині та пошкодження функції нервової системи. При недотриманні правил обробки сільськогосподарських рослин фосфорорганічними інсектицидами можливе їх накопичення у продуктах харчування. Характерна клінічна ознака прояву отруєння фосфорорганічними сполуками – двосторонній параліч периферичних м'язів, в основному нижніх кінцівок, що проявляється приблизно через 7–10 днів від проходження токсикації.

На рис. 7.2 наведено схему метаболізму фталофосу.

Із застосуванням методу радіоактивних ізотопів було досліджено метаболізм фталофосу та проникнення його метаболітів (оксиметилфталіміду та фталіміду) крізь плацентарний бар'єр. Було виявлено наявність фталіміду в матці, плаценті та тканинах плоду щурів. Встановлено, що фталімід має ембріотоксичний та тератогенний ефекти.

7.2. Характеристика пестицидів та шляхи їх потрапляння у продукти харчування

Характеристика хлорорганічних пестицидів (ХОП) та шляхи їх потрапляння у продукти харчування. У 1939 р. швейцарець Пауль Мюлер відкрив інсектицид 2,2,2-трихлор-1-1-біс(*n*-хлорофеніл)етан – відомий як ДДТ (дихлордифеніл-трихлорметилметан). Це високотоксичний препарат, ЛД₅₀ 200 мг/кг, ГДК у повітрі – 0,1 мг/м³, ГДК у воді 0,1 мг/л, допустимі залишки у ґрунті – 1,0 мг/кг, у овочах і фруктах 0,5 мг/кг, в інших продуктах взагалі не допускається.



ДДТ (дихлордифенілтрихлорметилметан)

Інсектицид ДДТ відіграв велику роль у боротьбі з малярією. Тому у 1948 році Пауль Мюллер був удостоєний за своє відкриття Нобелівської премії у галузі медицини. Але вже в 1950 році було доведено токсичність ДДТ. Завдяки стійкості і летючості ДДТ зараз є одним з глобальних забруднювачів продуктів харчування. Його здатність акумулюватися і передаватися харчовими ланцюгами (рис. 7.3) призвела до того, що він був виявлений у жиравому шарі пінгвінів та навіть у грудному молоці жінок.

Вже у 60-ті роки у більшості країн препарат було заборонено. Результати моніторингу останніх років свідчать про неухильне збільшення загального вмісту пестицидів у продуктах рослинного та тваринного походження. Особливо це стосується таких продуктів, як картопля, ріпчаста цибуля, капуста,

помідори, огірки, морква, буряк столовий, яблука, виноград, пшениця, ячмінь, риба, молоко, м'ясо. В них виявлено найширший спектр пестицидів. При цьому підвищення допустимого рівня пестицидів у п'ять і більше разів слід розуміти як екстремальне забруднення, а воно, на жаль, спостерігається у широкому асортименті продуктів харчування.

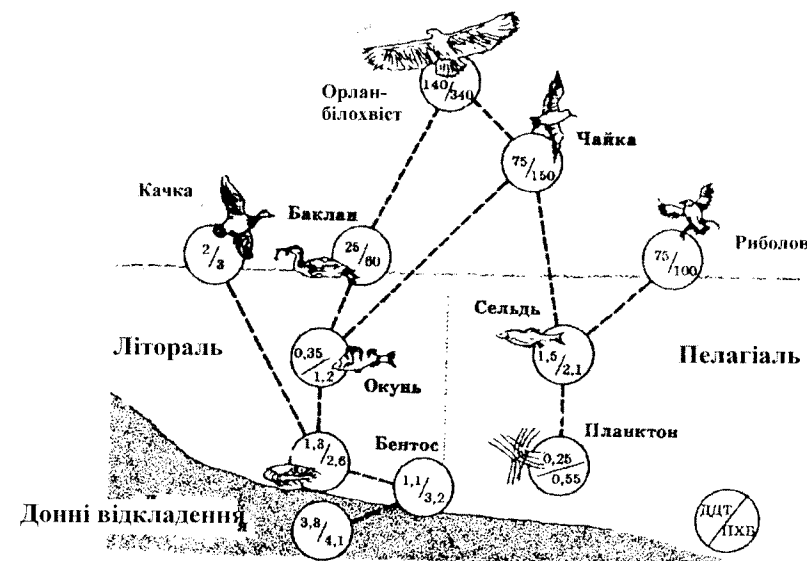
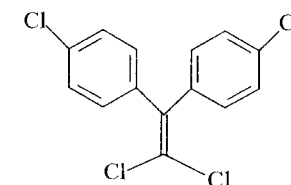


Рис. 7.3. Схема накопичення інсектициду ДДТ та поліхлорованих біфенілів у навколишньому середовищі (концентрації наведені в ррб, частинках на мільярд)

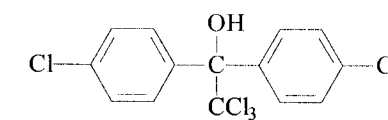
Сьогодні інколи використовують похідні ДДТ, наприклад, ДДЕ (дихлордифенілдіхлороетен) – перший продукт метаболізму ДДТ у організмі. Він застосовується як інсектицидний препарат. ЛД₅₀ ДДЕ становить 3400 мг/кг.

Ефективним препаратом для боротьби з рослиноїдними кліщами є дікофол, синонім кельтан. ЛД₅₀ дікофолу становить 780 мг/кг.

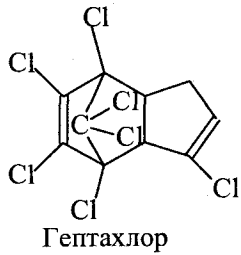
У сільському господарстві широке застосування отримали поліциклічні інсектициди, похідні бі-, три- та тетрациклічних вуглеводнів. До таких препаратів належать гептахлор, ділор, альдрін, дільдрін тощо.



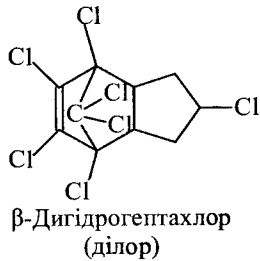
ДДЕ (дихлордифенілдіхлороетен)



Дікофол (кельтан)



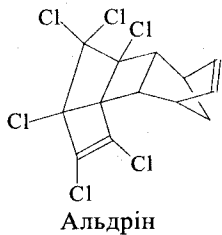
Гептахлор, синонім *1,4,5,6,7,8,8-гептахлорендометиленбіцикло [4.3.0] нонадієн-1,5* належить до пестицидів групи поліхлорциклодієну. Це біла кристалічна речовина зі слабким камфорним запахом. Гептахлор високотоксичний, має кумулятивні властивості. Пограпляючи в організм, він окиснюється у крові до епоксигептахлору, який є токсичніший, ніж сам гептахлор. Гептахлор і епоксигептахлор накопичуються в тканинах організму. У ґрунті ці речовини зберігаються протягом декількох років. Наявності залишкових кількостей гептахлору в харчових продуктах не допускається. Гептахлор володіє високою та хронічною токсичністю відносно ссавців. ЛД₅₀ гептахлору для ссавців становить 60–300 мг/кг.



β-Дигідрогептахлор (ділор) – біла кристалічна речовина. Він практично нерозчинний у воді, але добре розчиняється в органічних розчинниках. Малорозчинний в алканах.

За токсичність для багатьох комах дигідрогептахлор наближається до ДДТ та гептахлору, але у багато разів менш токсичний для теплокровних тварин.

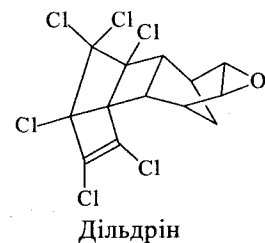
Тому це перспективний препарат для широкого використання у сільському господарстві (зокрема, для боротьби з колорадським жуком).



Альдрін – біла кристалічна сполука. Практично нерозчинна у воді, добре розчинна в більшості органічних розчинників.

Альдрін – хімічно стабільна сполука. Вода і луки при кімнатній температурі його не руйнують. При окисненні альдрін переходить у дільдрін. Процес окиснення альдріну з утворенням дільдріну відбувається у ґрунті, рослинах і в організмах тварин.

Для ссавців ЛД₅₀ альдріну становить 40–50 мг/кг. При багаторазовому введенні малих доз альдріну його токсичність зростає. Через високу стабільність альдріну в ґрунті його використання значно скоротилось і поступово замінюється менш стабільними препаратами.

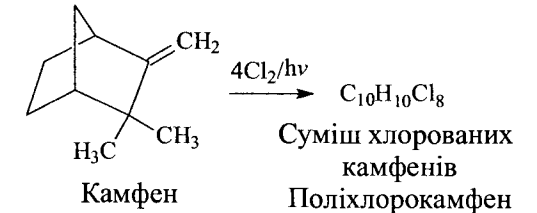


Дільдрін – біла кристалічна сполука. Погано розчинна у воді (0,005 мг у 100 г води при 20 °С), добре розчинна в багатьох органічних розчинниках, проте її розчинність значно менша, ніж альдріну. ЛД₅₀ для тварин становить 25–50 мг/кг.

Як і альдрін, дільдрін хімічно стабільна сполука. Його реакції значною мірою визначаються наявністю епоксидної групи. **В організмі він може проявляти себе як канцероген.** При метаболізмі дільдріну відбувається його гідроксилування за епоксидною групою, а потім утворення глюкуронатів, які виводяться з сечею з організму тварин.

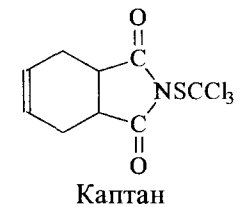
Відзначена значна летучість дільдріну з ділянок, оброблених цим препаратом. Загалом альдрін та дільдрін хімічно стійкі та дуже токсичні пестициди для ссавців.

Найвідоміший поліхлоротерпен – поліхлорокамфен, синоніми **камфелор, токсафен**. Він отримується хлоруванням камфену до вмісту хлору 67–69 %. Поліхлорокамфен – складна суміш поліхлорокамфенів і поліхлорокамфанів різної будови. Встановлено, що в технічному продукті міститься понад 177 різних сполук.



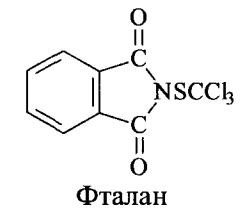
Поліхлорокамфен – воскоподібна біла речовина. Практично нерозчинна у воді, добре розчиняється у більшості органічних розчинників. ЛД₅₀ поліхлорокамфену становить 60 мг/кг. МДР поліхлорокамфену в картоплі та цукровому буряці не має перевищувати 0,1 мг/кг. Наявності його залишкових кількостей в інших продуктах не допускається.

Каптан (1,2,3,6-Тетрагідро-N-трихлорометилтіофталімід) – біла кристалічна речовина. Чистий препарат майже не має запаху. Технічний препарат злегка забарвлений у жовтий або сірий колір та має характерний запах трихлорметансульфенілхлориду. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у більшості органічних розчинників. ЛД₅₀ каптану становить 9000 мг/кг. При систематичному введенні в організм тварин каптан може викликати тератогенний ефект.



Каптан застосовують як захисний фунгіцид і протравлювач насіння широкого спектра дії для боротьби з хворобами різних культур. Каптан широко застосовується у сумішах з іншими фунгіцидами.

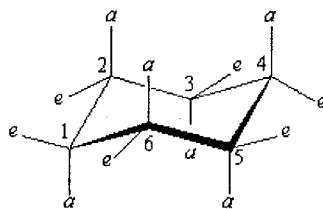
Фталан (N-трихлорометилтіофталімід), синоніми **фолпет, фальтан** – біла кристалічна речовина. Нерозчинний у воді, малорозчинний у звичайних органічних розчинниках. ЛД₅₀ понад 10000 мг/кг. У воді повільно гідролізується з утворенням фталімиду, хлороводню, СО₂ і сульфурі. У зв'язку з цим при



виробництві фолпету його необхідно ретельно сушити. Як наповнювачі слід застосовувати добре висушені речовини нелужного характеру.

Фолпет застосовують у вигляді 0,2–0,3 %-ї суспензії для боротьби з різними хворобами у період вегетації.

Гексахлорциклогексан, синонім **1,2,3,4,5,6-гексахлорциклогексан** є сумішшю декількох стереоізомерів. Отримано вісім ізомерів цієї речовини (табл. 7.2), з яких тільки γ -гексахлорциклогексан (ліндан) володіє вираженими пестицидними властивостями.



Гексахлорциклогексан

Ізомер	Ізомер
α <i>a</i> <i>a</i> <i>e</i> <i>e</i> <i>e</i> <i>e</i>	ϵ <i>a</i> <i>e</i> <i>e</i> <i>a</i> <i>e</i> <i>e</i>
β <i>e</i> <i>e</i> <i>e</i> <i>e</i> <i>e</i> <i>e</i>	ζ <i>a</i> <i>a</i> <i>e</i> <i>a</i> <i>e</i> <i>e</i>
γ <i>a</i> <i>a</i> <i>a</i> <i>e</i> <i>e</i> <i>e</i>	η <i>a</i> <i>e</i> <i>a</i> <i>a</i> <i>e</i> <i>e</i>
δ <i>a</i> <i>e</i> <i>e</i> <i>e</i> <i>e</i> <i>e</i>	θ <i>a</i> <i>e</i> <i>a</i> <i>e</i> <i>e</i> <i>e</i>

Гексахлорциклогексан (ГХЦГ) – інсектицид контактної дії – використовується в сільському господарстві для боротьби із шкідниками зернових культур. Це біла кристалічна речовина із слабким неприємним запахом, практично не розчиняється у воді. ГХЦГ є одним з найбільш стійких хлорорганічних пестицидів у природних умовах. Стійкість молекулярної структури ГХЦГ пояснюється симетрією циклічної будови та наявністю великої кількості атомів хлору в результаті заміщення атомів водню в молекулі циклогексану.

Відомо, що γ -ізомер ГХЦГ - ліндан виявляє “глибинну дію –діє на різні системи органів”. ЛД₅₀ ліндану становить 125 мг/кг. У природних умовах ГХЦГ окиснюється протягом 10 років та піддається розпаду в біохімічних процесах під дією мікрофлори. ГХЦГ накопичується у жировій тканині людини та інших ссавців, тому його використання сьогодні обмежене.

Таблиця 7.2

Температура плавлення ізомерів гексахлорциклогексану

Ізомер	Т. пл. °С	Ізомер	Т. пл. °С
α -Гексахлорциклогексан	167,5–158,5	ϵ -Гексахлорциклогексан	218,5–219,3
β -Гексахлорциклогексан	309,0	ζ -Гексахлорциклогексан	88,0–89,0
γ -Гексахлорциклогексан	112,8	η -Гексахлорциклогексан	89,8–90,6
δ -Гексахлорциклогексан	138,0–139,0	θ -Гексахлорциклогексан	124,0–125,0

Накопичення стійких пестицидів у ґрунті приводить до їх транслокації (переміщення) у стебла, листя та коренеплоди рослин. Рівень вмісту пестицидів у рослині визначається адсорбцією, надходженням і розкладанням токсиканту в рослині та ґрунті.

Рослини за ступенем накопичення залишків хлорорганічних пестицидів у продуктивних органах розташовуються у такій послідовності: морква > петрушка > картопля > буряк > багаторічні трави > томати > кукурудза > капуста. При цьому переважно вони накопичуються в шкірці (на поверхні), меншою мірою – у бадиллі і мінімально у м’якоті.

Вміст у продуктах харчування і продовольчій сировині та застосування хлоропестицидів суворо регламентуються. Встановлені максимально допустимі рівні (МДР), мг/кг в продуктах харчування (мед, картопля, огірки тощо), а також допустимі добові дози (ДДД, мг/кг маси тіла людини).

В організм людини хлорорганічні пестициди можуть потрапляти з їжею та водою. **Найнебезпечнішими з погляду значних об’ємів використання та стійкості у природних умовах є ДДТ та його аналоги, наприклад, ДДЕ, а також гексахлорциклогексан (ГХЦГ).** З досліджуваних в Україні 1200 проб овочів і фруктів у 25 виявлено залишкові кількості ДДТ, у 7 – ГХЦГ.

Характеристика фосфорорганічних пестицидів (ФОП) та шляхи їх потрапляння у продукти харчування. Фосфорорганічні сполуки широко застосовуються у сільськогосподарській практиці завдяки високій інсектецидній ефективності та порівняно швидкій інактивації у зовнішньому середовищі. До них належать естери фосфатної кислоти, зокрема, октаметил, метафос, метилмеркаптофос, фосфамід (рогор), хлорофос, трихлорметафос-3 тощо.

Слід зазначити, що всі фосфорорганічні пестициди володіють токсичністю відносно ссавців. Сьогодні у світовій практиці використовують такі фосфорорганічні препарати, як паратіон чи тіофос (дітил-(*n*-нітрофеніл)тіофосфат), хлорпіріфос (*O*, *O*-дітил *O*-(3,5,6-трихлоро-2-піридиніл) фосфорогіат), малатіон ((дітил-(диметокситіофосфорилтіо) сукцинат) (табл. 7.3). Вони зокрема є малотоксичними щодо ссавців. У ряді країн з обмеженнями дозволено використання хлорофосу та дихлофосу.

Важливою особливістю фосфорорганічних препаратів є те, що є надія за їх допомогою вирішити проблему “ідеального” пестициду. Такий “ідеальний” пестицид, виконавши своє призначення, не накопичувався би в оброблених рослинах і в короткі строки інактивувався. Характерно, що токсичність продуктів їх розпаду є малою або взагалі відсутня. Наприклад, метафос і карбофос вже через декілька днів після обробки повністю інактивуються.

Приклади фосфороганічних препаратів

Хімічна назва (назва препарату), формула	ЛД ₅₀ , мг/кг		Призначення. Форма застосування. Норма витрати
	для шурів (перорально)	для кроликів (шкіра)	
1	2	3	4
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \diagup \\ \text{P} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} - \text{S} - \begin{array}{c} \text{CHC}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5 \end{array} \quad \text{O,O-}$ <p>Диметил-5-[1,2-ди(етоксикарбоніл)-етил] дитіофосфат (малатіон, карбофос)</p>	1375	4100	Інсектицид і акарицид широкого спектра дії. Концентрат емульсії 96 %-й препарат. ультрамалооб'ємного розприскування. 1 кг/га
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \diagup \\ \text{P} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} - \text{S} - \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ <p>O,O-Диметил-S-[N-(метил)карбамоілметил] дитіофосфат (фосфамід, Бі-58, диметоат, рогор)</p>	250	600	Системний інсектицид та акарицид широкого спектра дії. Концентрат емульсії. 0,3–1 кг/га
$\text{CCl}_2=\text{CH}-\text{O}-\begin{array}{c} \parallel \\ \text{P} \\ \parallel \\ \text{OCH}_3 \end{array}$ <p>O-(2,2-Дихлоретеніл) -O,O-диметилфосфат (дихлорфос, ДДВФ, хлоровінфос)</p>	80	107	Контактний інсектицид. Аерозолі, гранули, концентрати емульсії. 0,2 – 1 кг/га
$\text{CCl}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{O}-\begin{array}{c} \parallel \\ \text{P} \\ \parallel \\ \text{OCH}_3 \end{array}$ <p>O,O-Диметил-(1-гідрокси-2,2,2-трихлоретил) -фосфонат (хлорофос, трихлорфон)</p>	560	2000	Інсектицид широкого спектра дії для рослинництва та тваринництва. Розчини у воді, порошок, концентрати емульсії. 0,5–2 кг/га

1	2	3	4
$\text{CCl}_2=\text{C}(\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Cl})-\text{O}-\begin{array}{c} \parallel \\ \text{P} \\ \parallel \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p>O-[2,2-Дихлор-1-(2-хлоретокси)етеніл]-O,O-діетилфосфат (фосфінон)</p>	6,8	9,7	Інсектицид широкого спектра дії
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \diagup \\ \text{P} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3\text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagdown \\ \parallel \\ \text{O} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ <p>O,O-Диметил-S-(фталідометил)-дитіофосфат (фталофос, фосмет, імідан, пролат, дециментіон)</p>	40–200	3100	Інсектицид широкого спектра дії
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{S} \end{array} = \text{N} - \begin{array}{c} \parallel \\ \text{P} \\ \parallel \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$ <p>2- (O,O-Диетокси-фосфорилімідо) - 1,3-дитіолан (фосфолан)</p>	8,9	17	Інсектицид широкого спектра дії. Гранули, концентрати емульсії. 0,5–1 кг/га
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\begin{array}{c} \parallel \\ \text{S} \\ \text{P} \\ \parallel \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array} - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NO}_2$ <p>O,O-Діетил-(n-нітрофеніл)тіофосфат (паратіон, тіофос)</p>	6–12	40–50	Інсектицид і акарицид широкого спектра дії. Концентрат емульсії, порошки. 0,2–1 кг/га
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\begin{array}{c} \parallel \\ \text{S} \\ \text{P} \\ \parallel \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array} - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NO}_2$ <p>O,O-Диметил-(n-нітрофеніл)тіофосфат (петафос, паратіон-метил)</p>	25–50	200–300	Інсектицид широкого спектра дії. Концентрат емульсії, порошки. 0,2–1 кг/га

Системні фосфорорганічні пестициди характеризуються вираженою здатністю проникати у середину рослин і поширюватися у всіх їх частинах, зокрема і їстівних. Такі препарати мають значно більшу стійкість у зовнішньому середовищі. Тому фосфорорганічні препарати при застосуванні (фосфамід, октаметил) піддають суворій регламентації. Застосування їх обмежене. Встановлені максимально допустимі рівні (МДР, мг/кг продукту) та допустимі добові дози (ДДД, мг/кг маси тіла людини) для фосфорорганічних пестицидів.

Морфологічні та фізіолого-біохімічні особливості рослин істотно впливають на рівень залишків у них пестицидів та їхню стабільність. До морфологічних особливостей зазвичай зараховують властивості поверхні (гладка, шорсткувата, опушена або покрита восками тощо), конфігурацію їстівних частин (листів, плодів) тощо. Наприклад, плоди і рослини, що мають поверхню пористу або опушену (цитрусові, персикові тощо), а також багату жировосками або ефірними оліями можуть переважно затримувати на собі залишкові кількості пестицидів. Так, у персиках рівень залишкової кількості пестицидів у 1,5–2 рази вищий ніж у нектаринах.

Як правило, рівні залишкових кількостей пестицидів є вищими на листових і зеленних овочах, на листах плодкових дерев і травах, ніж на плодах і ягодах.

Кількість пестицидів у харчових продуктах з часом зменшується у зв'язку з їх розпадом, який визначаються періодом напіврозпаду пестицидів. Так, у фосфорорганічних сполуках він становить від двох діб до двох місяців, у хлорорганічних – від двох місяців до двох років.

Характеристика сполук купруму, сульфурі і ртуті- органічних сполук та шляхи їх потрапляння у продукти харчування. Препарати, до складу яких входять мідь (купрум), залізо, сульфур, ртуть (меркурій), широко використовують для захисту садів, плодкових культур від шкідників і хвороб тощо. З меркурійвмісних сполук використовують тільки гранозан і меркуран, якими протравлюють зерно. **Їх діюча основа етилмеркурійхлорид (C_2H_5HgCl).** Це високотоксична речовина, використовувати її для обробки зерна, призначеного для харчових потреб, суворо заборонено.

Гранозан та меркуран стійкі, леткі та високотоксичні препарати. LD_{50} етилмеркурійхлориду становить 30 мг/кг. Він діє на білки тканин людського організму, внаслідок чого порушується обмін речовин у тканинах, змінюється стан центральної нервової системи, судин та інших органів. Відомі смертельні випадки отруєння меркурійвмісними препаратами.

Сірку (сульфур) та її препарати використовують для боротьби з кліщами та борошнистими грибами як інсектициди, фунгіциди, акарициди. **У чистому вигляді сірка малотоксична для людини. Але її похідні – сірчаний ангідрид і сірковуглець – є токсичними.** При потраплянні в організм вони спричиняють отруєння внаслідок виділення сірководню.

Сполуки, які містять купрум, використовуються як фунгіциди (сульфат міді або мідний купорос, бордоська рідина, купронафт, хлороксид міді). Вони широко використовуються для захисту садів, виноградників, плодкових культур та овочів від шкідників і хвороб. **При потраплянні препаратів купруму в організм людини вони можуть викликати отруєння.** Свіжі плоди, овочі, ягоди та продукти переробки їх із вмістом сполук купруму (табл. 7.4), ртуті (меркурію) або сульфурі вищим від допустимих рівнів вживати забороняється.

Таблиця 7.4

Вміст у харчових продуктах і продовольчій сировині сполук купруму

Препарат (фунгіцид)	Продукт	МДР, мг/кг	ДДД, мг/кг
Хлороксид купруму $CuCl_2 \cdot 3 Cu(OH)_2$ (куприкол, купритокс)	Картопля	10,0	0,17
	Томати, огірки, буряки столові, цибуля, Яблука, груші, сливи, персики, абрикоси, вишні, черешні, виноград	5,0	
Мідний купорос $CuSO_4 \cdot 5H_2O$	Яблука, груші, абрикоси, сливи, черешні, вишні, персики, смородина, агрус	5,0	0,17
Бордоська рідина (Суміш $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ та $Ca(OH)_2$)	Картопля	10,0	0,17
	Буряки столові, томати, огірки, цибуля, дині, кавуни, яблука, груші, сливи, абрикоси, персики, айва, агрус, вишні, черешні, виноград, цитрусові, смородина.	5,0	
Купронафт (концентрат емульсії нафтенату купруму)	Малина	2,0	
	Яблука, груші, Виноград	2,0 4,0	

Примітки: МДР – максимально допустимі рівні препарату в продукті, мг/кг продукту; ДДД – допустимі добові дози препарату, мг/кг маси тіла людини. Розраховують ДДД за вмістом купруму.

7.3. Визначення залишків пестицидів

7.3.1. Визначення залишків хлорорганічних пестицидів методом тонкошарової хроматографії

Метод заснований на виділенні хлорвмісних сполук з досліджуваної проби органічним розчинником (*n*-гексаном). За допомогою якісних реакцій

встановлюється наявність хлорорганічних сполук та здійснюється їх подальше хроматографування на хроматографічних пластинках. Рухомим розчинником є *n*-гексан. Плями речовин виявляють після оприскування пластинок аміачним розчином оксиду срібла в ацетоні при опромінуванні ультрафіолетовим світлом. Кількісне визначення проводять візуально або вимірюванням площ плям проби і стандартних розчинів.

Прилади, посуд, реактиви:

- досліджувані зразки продуктів;
- сито з діаметром вічок 0,5 – 1 мм;
- конічна колба з притертим корком, об'ємом 250 мл;
- порцелянова чашка;
- фільтри;
- папір хроматографічний або пластини "Sorbfil";
- камера для хроматографії;
- хроматоскоп;
- *n*-гексан;
- стандартні розчини досліджуваних препаратів (ГХЦГ, ДДТ) в *n*-гексані;
- проявляючий розчин (аміакат срібла в ацетоні).

Послідовність роботи

Підготовка проявляючого розчину. 0,5 г нітрату срібла розчиняють в 5 мл дистильованої води. До цього розчину додають 5 мл концентрованого аміаку, а потім об'єм рідини доводять ацетоном до 100 мл.

Екстракція хлорорганічних сполук з продуктів харчування. Для аналізу беруть овочі, борошно тощо в кількості 50–100 г, подрібнюють їх, добре просушують і просіюють через сито з діаметром вічок 0,5–1 мм.

Пробу вносять в колбу з притертим корком і заливають *n*-гексаном так, щоб шар проби був повністю покритий розчинником. Пробу з розчинником енергійно струшують протягом 30 хвилин, після чого фільтрують крізь паперовий фільтр у порцелянову чашку діаметром 10 см. Зразок промивають 2–3 рази гексаном, збираючи весь фільтрат у чашку.

Підготовка проби. Зібраний фільтрат випаровують на повітрі у витяжній шафі досуха. Висушену пробу досліджують методом тонкошарової хроматографії. Для цього перед початком аналізу до висушеної проби додають 0,1–0,5 мл гексану та розчиняють висушений осад, при цьому отримують робочий розчин.

Хроматографування. На хроматографічний папір на відстані 1,5 см від краю за допомогою шприца або піпетки наносять одну краплю досліджуваної проби так, щоби діаметр плями не перевищував 3 мм.

Осад з чашки з екстрактом 3 рази змивають невеликими (0,2 мл) порціями гексану, які потім наносять на пластинку, в центр першої плями. Справа і зліва

від проби на відстані 2 см наносять стандартні розчини досліджуваних препаратів, що містять 1 і 10 мкг (0,001 і 0,01 міліграм) препарату. Пластинку з нанесеними розчинами поміщають у камеру для хроматографування, заздалегідь насичену парами гексану. Край пластинки з нанесеними розчинами може бути занурений у рухомий розчинник не більше ніж на 0,5 см. Після того, як фронт розчинника підніметься на 10 см, пластинку виймають з камери і залишають на декілька хвилин для випаровування розчинника. Потім пластинку обприскують проявляючим розчином і протягом 10–15 хвилин опромінують УФ-світлом. Пластинку слід розташовувати на відстані 20 см від джерела світла.

За наявності хлорорганічних пестицидів на пластинці проявляються плями сіро-чорного кольору. Кількісне визначення проводять за допомогою порівняння розміру плям проби з розміром плям стандартних розчинів.

Результати аналізу *розраховують* за формулою

$$X = A \cdot 1000 / B, \text{ мг/кг,}$$

де *X* – вміст хлорорганічних пестицидів в аналізованій пробі, мг/кг; *A* – кількість пестициду, знайдена шляхом візуального порівняння проби із стандартними розчинами шляхом вимірювання площі плям, мг; *B* – маса наважки продукту, що досліджується, мг.

7.3.2. Якісна реакція на хлорофос та дихлофос

Прилади, посуд, реактиви:

- колба місткістю 150 мл;
- пробірки;
- водяна баня;
- фільтрувальний папір;
- скляна лійка;
- 10 %-й водний розчин NaOH;
- молібдат амонію;
- концентрована нітратна кислота.

Послідовність роботи

Підготовка проби. Харчові продукти рослинного походження (овочі, борошно тощо) масою 20 г подрібнюють та екстрагують 20 хв у 100 мл води.

Виконання аналізу. Реакцію на присутність іонів фосфатної кислоти готують так: у пробірку наливають 1 мл екстракту досліджуваного матеріалу, додають декілька крапель 10 %-го розчину NaOH і кип'ятять 2–3 хв. Після охолодження розчин фільтрують і до фільтрату додають такий самий об'єм молібденового реактиву (молібденовий реактив готується перемішуванням 15 %-го розчину молібдату амонію з концентрованою нітратною кислотою у співвідношенні 11:9).

Після цього за наявності у фільтраті хлорофосу чи дихлофосу розчин жовтіє, а при нагріванні випадає невеликий осад жовтого кольору.

7.3.3. Визначення хлорофосу у воді та рослинних харчових продуктах методом тонкошарової хроматографії

Метод заснований на екстракції хлорофосу з проби водою та подальшій екстракції хлорофосу з води органічним розчинником і хроматографуванні на хроматографічній пластинці "Sorbfil".

Прилади, посуд, реактиви:

- колба місткістю 150 мл;
- ділительна лійка;
- хроматографічні пластинки "Sorbfil";
- камера для хроматографування;
- водяна баня;
- фільтрувальний папір;
- скляна лійка;
- хлороформ;
- бензол;
- *n*-гексан;
- ацетон;
- 1% розчин резорцину в 10 % розчині КОН;
- безводний Na₂SO₄.

Послідовність роботи

Підготовка проби. Харчові продукти рослинного походження (овочі, борошно тощо) масою 20 г подрібнюють та екстрагують 20 хв у 100 мл води, другий раз – у 70 мл води. Водні розчини об'єднують у ділительній лійці, екстрагують тричі хлороформом по 50 мл, витяжки зневоднюють безводним сульфатом натрію, фільтрують і випаровують.

Виконання аналізу. Сухий залишок розчиняють у 0,2–0,5 мл хлороформу, наносять на пластинку "Sorbfil" та хроматографують. Край пластинки з нанесеними розчинами повинен бути занурений у розчинник (бензол) не більше ніж на 0,5 см.

Після того, як фронт розчинника підніметься на 10 см, пластинку виймають з камери та залишають на декілька хвилин для випаровування розчинника. Пластинку знову поміщають у камеру для хроматографування з розчинником (суміш гексану з ацетоном 1:1) і хроматографують, як вказано вище. Висушену пластинку обприскують проявляючим реактивом (1 % розчин резорцину в 10 % розчині КОН) і поміщають на кілька хвилин у сушильну шафу при температурі 100 °С до появи оранжево-червоних плям.

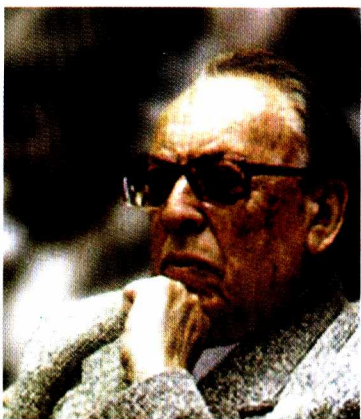


Контрольні питання

1. Дайте визначення терміна "пестициди". Джерела надходження пестицидів у організм людини.
2. Як класифікуються пестициди залежно від призначення?
3. Як поділяються пестициди залежно від хімічної будови?
4. Як класифікуються пестициди за стійкістю?
5. Як поділяються пестициди за здатністю до кумуляції?
6. Як класифікуються пестициди за токсичністю (за ступенем дії на організм)?
7. Вплив морфологічних і фізіолого-біологічних особливостей рослин на рівень залишків пестицидів.
8. Хлорорганічні пестициди. Фактори, що впливають на стійкість хлорорганічних пестицидів у ґрунті.
9. Фосфорорганічні пестициди, їх токсична дія на організми.
10. Дія хлорорганічних та фосфорорганічних пестицидів на живі організми.
11. Які патогенні ефекти можуть викликати пестициди при їх дії на живі організми?
12. Приклади метаболізму хлорорганічних та фосфорорганічних пестицидів у живих організмах.
13. Застосування та допустимий вміст у харчових продуктах сполук міді (фунгіцидів), сульфору і меркурійорганічних сполук та їх дія на організм.
14. Які Ви знаєте методи визначення пестицидів?
15. У чому сутність методу визначення залишкових кількостей хлорорганічних пестицидів у харчових продуктах тонкошаровою хроматографією?
16. У чому сутність методу визначення залишкових кількостей фосфорорганічних пестицидів у харчових продуктах тонкошаровою хроматографією?

Розділ 8

Токсикологія та екотоксикологія важких металів



Трахтенберг Ісаак Михайлович, професор, д-р мед. наук, академік АМН України, член-кореспондент НАН України.

Результати проведених ним досліджень узагальнено у наукових монографіях та посібниках, серед яких "Методи вивчення хронічної дії хімічних і біологічних забруднювачів" (1987), "Проблема норми в токсикології: сучасні уявлення і методичні підходи, основні параметри і константи" (1991), "Хімічні чинники виробничого середовища і серцево-судинна система" (1992), "Важкі метали в зовнішньому середовищі: гігієнічні і екологічні аспекти" (1994), "Книга про отрути і отруєння. Нариси токсикології" (2002, 2007), "Нариси вікової токсикології" (2005, 2006). "Лікарська токсикологія. Альтернативні методи і тест-системи" (2008).

що сам термін "важкі метали" у різних наукових та навчальних виданнях трактують по-різному. *Одне з визначень свідчить, що "до важких металів слід відносити метали з густиною понад 8 г/см³".* Отже, до важких металів слід відносити тільки 10: плумбум (*Pb*), купрум (*Cu*), цинк (*Zn*), нікель (*Ni*),

Вміст металів у харчових продуктах залежить від багатьох факторів, насамперед від умов формування біологічного організму, обробки продовольчої сировини та приготування продуктів харчування. *У 1973 році ООН прийняла список п'ятнадцяти найшкідливіших для людини речовин. Серед них, окрім нітритів, нітратів, нітрозоамінів тощо наведені ртуть (*Hg*), плумбум (*Pb*) та кадмій (*Cd*).*

В організм людини з продуктами харчування надходить близько 20 важких металів. Майже всі вони належать до мікроелементів. Разом з тим, хімічні елементи (зокрема і деякі важкі метали) складають велику і дуже небезпечну в токсикологічному відношенні групу речовин. *Зазвичай до токсичних металів належать 14 елементів: ртуть (*Hg*), плумбум (*Pb*), кадмій (*Cd*), арсен (*As*), стибій (*Sb*), станум (*Sn*), цинк (*Zn*), алюміній (*Al*), берилій (*Be*), ферум (*Fe*), купрум (*Cu*), хром (*Cr*), талій (*Tl*), нікель (*Ni*).*

З них до високотоксичних елементів належать: кадмій, ртуть, плумбум, станум, купрум, берилій. У відомих працях, які присвячені проблемам забруднення навколишнього середовища, до важких металів зараховують понад 40 металів з атомною масою, яка перевищує 50 атомних одиниць. Зазначимо,

кадмій (*Cd*), кобальт (*Co*), стибій (*Sb*), станум (*Sn*), вісмут (*Bi*), ртуть (*Hg*). За визначенням Реймерса, благородні метали стоять окремо від важких металів.

Відомо, що деякі з цих металів у малих дозах життєво необхідні для живих організмів як "мікроелементи" (табл. 8.1, 8.2). Вміст їх у живих організмах менший ніж 0,01 % маси тіла.

Зазвичай до токсичних металів зараховують 14 елементів: ртуть (*Hg*), плумбум (*Pb*), кадмій (*Cd*), арсен (*As*), стибій (*Sb*), станум (*Sn*), цинк (*Zn*), алюміній (*Al*), берилій (*Be*), ферум (*Fe*), купрум (*Cu*), хром (*Cr*), талій (*Tl*), нікель (*Ni*)

Таблиця 8.1

Вміст іонів металів, необхідний для "нормального" функціонування людського організму

Іон металу	Форма при pH 7	Вміст в організмі людини	Концентрація в плазмі крові	Денна норма
Na ⁺	Na ⁺	100 г	141 мМ	1–3 г
K ⁺	K ⁺	140 г	4 мМ	2–3 г
Mg ²⁺	Mg ²⁺	27 г	0,9 мМ	0,7 г
Ca ²⁺	Ca ²⁺	1100 г	1,3 мМ	0,8 г
Cr ³⁺	Cr(OH) ₂ ⁺	0,006 г	0,5 мкМ	0,0001 г
Mo ⁶⁺	MoO ₄ ²⁻	0,009 г	–	0,0003 г
Mn ²⁺	Mn ²⁺	0,012 г	1 мкМ	0,044 г
Fe ³⁺	FeO(OH)↓	4-5 г	20 мкМ	0,01–0,02 г
Fe ²⁺	Fe ²⁺	4-5 г	20 мкМ	0,01–0,02 г
Co ²⁺	Co ²⁺	0,001 г	0,5 мкМ	3 мкг*
Ni ²⁺	Ni ²⁺	0,01 г	0,05 мкМ	–
Cu ²⁺	CuO↓	0,1 г	19 мкМ	0,003 г
Zn ²⁺	Zn ²⁺	2 г	46 мкМ	0,015 г

* Іони кобальту, що містяться у структурі вітаміну B₁₂.

Через свою специфічну дію хром, марганець, цинк, кобальт, мідь, ферум, молібден, селен, нікель і ванадій названі есенціальними (життєво необхідними) мікроелементами. Вони беруть участь у різних формах метаболізму. При синтезі у організмі тканин (речовин) вони є у складі ферментів, вітамінів та різних тканин організму.

Доцільно згадати принцип Парацельса: доза речовини диференціює її дію залежно від кількості від лікувальної речовини до отрути. *При концентраціях, вищих від граничнодопустимих, важкі метали стають надзвичайно шкідливими.*

Таблиця 8.2

Деякі функції необхідних організму іонів важких металів

Елемент	Функції
Ванадій	Фіксація азоту; окисно-відновний каталіз у перетвореннях етерів; метаболізм заліза
Хром	У тваринних організмах кофактор інсуліну (глюкозний фактор толерантності)
Марганець	Окисно-відновні реакції; фотосистема-2 в фотосинтезі; метаболізм жирів в діатомеях; мукополісахариди, їх синтез у хрящах
Ферум	Реакції Fe(II), Fe(III), які є фундаментальні для багатьох процесів; метаболізм O ₂ ; оксидази, пероксидази; синтез порфірину, гемоглобіну, міоглобіну
Кобальт	У складі вітаміну B ₁₂ ; метилювання
Нікель	Міститься в уреазі; стабілізує структуру РНК і ДНК, структуру рибосом
Купрум	Міститься в окисно-відновних системах хлоропластів (пластоціанін); в аскорбат- і поліфенолоксидазі, переносник O ₂ в реакціях зшивання колагену і в утворенні пігментів
Цинк	Входить до складу 70 відомих цинковмісних ферментів, включаючи карбоангідразу, дегідрогенази, лужну фосфатазу; бере участь у засвоєнні силікатів, метаболізмі нуклеїнових кислот та клітинному поділі
Молібден	У складі нітратредуктази, альдегідоксидази; антагоніст міді

Таблиця 8.3

Харчові продукти, які рекомендуються для корекції балансу важких металів в організмі

Метал	Кращі харчові джерела	Функції в підтримці здоров'я	Симптоми недостачі	Симптоми надлишку
1	2	3	4	5
Ферум	Субпродукти, нежирне м'ясо, сардини, яєчний жовток, городня зелень	Входить до складу гемоглобіну та багатьох ферментів, пов'язаних з одержанням енергії	Задишка, стомленість, залізодефіцитна анемія, зниження опірності до інфекцій	Отруєння залізом зустрічається рідко

Продовження табл. 8.3

1	2	3	4	5
Марганець	Горіхи, крупи, коричневий рис, бобові і хліб з непросіяної муки	Важливий компонент багатьох ферментів, які беруть участь у формуванні кісток і сполучних тканин	Симптоми невідомі	Відсутні. Надлишок марганцю легко виводиться з організму
Купрум	Субпродукти, раки і молюски (особливо устриці), горіхи, насіння, гриби, какао	Необхідний для росту кісток і формування сполучних тканин. Сприяє засвоєнню заліза з продуктів. Входить до складу багатьох ферментів, які нейтралізують вільні радикали	Дефіцит зустрічається рідко і переважно спостерігається тільки у недоношених дітей	Потрапляння в організм великої кількості купруму малоімовірно.
Молібден	Субпродукти (особливо печінка), дріжджі, бобові, неочищені крупи і зелень	Важливий компонент ферментів, які беруть участь в синтезі ДНК і РНК; захищає зуби від руйнування	Недостача практично невідома	Знижує засвоєння купруму
Селен	М'ясо і риба, молочні продукти, наприклад, масло, бразильський горіх, авокадо і сочевиця	Антиоксидант: захищає клітину від руйнування вільними радикалами	Дефіцит зустрічається рідко; може затримувати ріст, статеве дозрівання	Облисіння, депігментація, стомленість
Хром	Червоне м'ясо і печінка, яєчний жовток, морепродукти, крупи з цільного зерна і сир	Важливий для регулювання рівня цукру в крові; бере участь в регулюванні рівня холестерину в крові	Може викликати несприймання глюкози і підвищений рівень глюкози в крові	Негативні симптоми невідомі

1	2	3	4	5
Цинк	Устриці, червоне м'ясо, арахіс і насіння соняшнику	Важливий для росту, розмноження та імунітету. Сприяє роботі багатьох ферментів	Втрата апетиту. У підлітків - сповільнений ріст і розвиток	Надлишок малоймовірний, якщо не допускати передозування штучних препаратів

Ще раз підкреслимо, що меркурій, плюмбум, селен, ванадій, станум, стібій, вісмут, хром, марганець, ферум, кобальт, нікель, срібло, купрум, цинк, кадмій, арсен тощо є токсичними елементами при певних концентраціях у певних умовах. Слід зазначити, що певна кількість металів завжди потрібна для нормального функціонування організму (табл. 8.3).

8.1. Загальні уявлення про механізм взаємодії важких металів з організмом людини. Реагенти детоксикації важких металів

Нагадаємо, що до есенціальних металів належать життєво необхідні мікроелементи, які беруть участь у різних формах метаболізму. До них належать хром, марганець, цинк, кобальт, купрум, ферум, молібден, селен, нікель і ванадій. До неесенціальних металів належать ті метали, які не є життєво необхідними для нормального функціонування організму. До неесенціальних металів належать кадмій, плюмбум, меркурій, арсен, берилій, титан, алюміній, барій, телур, станум і стібій. За певної концентрації есенціальні та неесенціальні метали проявляють токсичну дію. **Так, спостерігаються як безпосередні, так і віддалені токсичні ефекти їх присутності в організмі людини. Встановлено канцерогенний, ембріотоксичний та тератогенний ефекти для хрому, арсену, кадмію, берилію та нікелю.** Особливо небезпечні для здоров'я людини елементи, які мають властивість акумулюватися в організмі. У разі значного надходження їх в організм спостерігається хронічна токсикація, яка має своєрідний для кожного металу характер і патогенез (критичні ефекти в організмі) (табл. 8.4).

Розглядаючи токсичність металів, ще раз необхідно підкреслити, що в природі вони перебувають переважно не як самостійні елементи, а у вигляді різноманітних сполук. Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям (валентності, розчинності та іншим особливостям) вони мають різну міграційну здатність у харчовому ланцюзі. Це стосується насамперед органічних сполук

металів, більшість яких є незвичними для природного середовища і має високу токсичність. Для металів визначено ряд спільних закономірностей їх токсичної дії (В.А. Домарецький, 1991):

- **Металічні йони легко вступають у взаємодію з реакційноздатними групами, які містяться в біомолекулах організму, насамперед сульфогідрильними, карбоксильними, фосфатними тощо. При цьому порушується певна біологічна функція біомолекул. У результаті може статися, наприклад, інактивація ферментів.**

- **Токсичні ефекти, які властиві металам, можуть виникати як при їх прямому зв'язуванні з певними складовими частинами організму, так і внаслідок антагонізму між ними або іншими елементами. Токсичні елементи витісняють есенціальні елементи, які містяться у живому організмі, порушуючи тим самим ті функції організму, які від них залежать. Такий біологічний антагонізм існує, наприклад, між вольфрамом і молібденом, сріблом та купрумом, кадмієм і цинком, арсеном та фосфором, селеном і сульфуром, літієм та натрієм, рубідієм і кальцієм, барієм та стронцієм, ніобієм і ванадієм, нікелем та купрумом, купрумом і молібденом, селеном та кадмієм, арсеном і селеном.**

- **При підвищеному надходженні, особливо, есенціальних елементів, у деяких випадках виявляється початкова фаза активації залежних від них процесів, після якої настає порушення цих процесів в організмі (залежить від дози).**

- **Маючи специфічні способи детоксикації, людський організм певною мірою регулює дію металів, що надходять. При підвищеному надходженні ці способи доволі швидко активуються, і в певних межах можливе пристосування, тобто адаптація як прояв гомеостазу.**

Найнебезпечнішими з важких металів є кадмій, меркурій і плюмбум.

У табл. 8.4 також наведені реагенти, що застосовуються для зв'язування деяких металів у лікувальній практиці у разі отруєння. Введення їх в організм зменшує токсичний вплив металу та дає змогу поступово вивести його надлишок з організму.

Найвідоміші реагенти детоксикації металів – етилендіамінтетраацетат та його кальцій-динатрієва сіль, британський антилюїзит, пеніциламін та алюмініон.

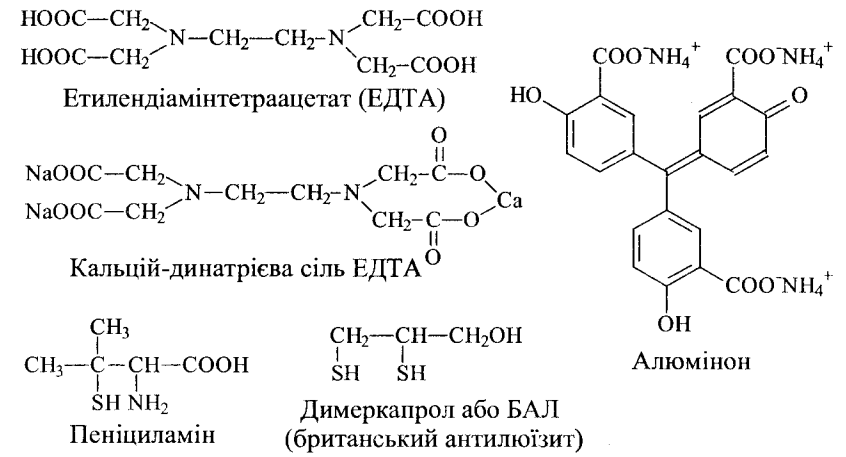
Етилендіамінтетраацетат (ЕДТА). При лікуванні хворих з отруєннями металами найчастіше застосовують кальцій-динатрієву сіль ЕДТА. Реагент ЕДТА утворює комплекси з бівалентними катіонами, обмінюючи один іон кальцію на іон металу. ЕДТА збільшує ниркову екскрецію плюмбуму у 20–50 разів, а також екскрецію цинку та феруму.

Таблиця 8.4

Токсична дія деяких металів та реагенти для їх детоксикації

Метал	Токсичність і фізіологічна дія	Реагенти детоксикації
Берилій	Уражає шкіру та легені. Надає перевагу O-донорам електронів порівняно з N і S, і тому діє на фосфатази. Летальна доза – 1 мг на 1 кг маси тіла	Алюмініон
Кобальт	Знижує активність SH-груп у ферментах. Викликає поліцитемію (збільшує кількість еритроцитів)	Амінокислота цистеїн
Купрум	Причина появи надлишку металу – хвороба Вільсона (розлад регуляції вмісту купруму в організмі). Купрум відкладається в печінці та інших органах	Пеніциламін або $\text{Na}_2[\text{CaEDTA}]$
Цинк	Надлишок Cu і Zn викликає нудоту і подразнює стінки стравоходу	Дифенілтіокарбазон, проте надлишок реагенту токсичний; він руйнує комплекс Zn з цистеїном
Алюміній	Нормальна концентрація в крові – 18 мкМ Токсична концентрація в крові – 90 мкМ	БАЛ (британський антилюїзит), або $\text{Na}_2[\text{CaEDTA}]$
Арсен, меркурій, кадмій, золото, плумбум, вісмут, сурма, ванадій	Взаємодіють з SH-групами найважливіших ферментів	БАЛ (британський антилюїзит), комплекс Cd-БАЛ токсичний, і шкідливо впливає на нирки
Уран	Проходить крізь шкіру та відкладається в кістках. Разом з тим його токсична дія обумовлена поступовим акумулюванням у нирках	$\text{Na}_2[\text{CaEDTA}]$

Димеркапрол, або БАЛ (британський антилюїзит). Реагент БАЛ було вперше отримано під час Другої світової війни як антидот проти бойової отруйної речовини люїзиту, що містить арсен. Комплексотвірна здатність БАЛу обумовлена наявністю сульфогідрильних груп, які утворюють комплекс з іонами полівалентних металів. Спорідненість БАЛу до металів є достатньо високою, щоб звільнити значну частину ферментів, пов'язаних з токсичним металом.



Пеніциламін – комплексотвірний засіб, що реагує з металами. Захисна дія пеніциламіну зумовлена наявністю трьох функціональних груп (сульфогідрильної, аміної та карбоксильної). Застосування його N-ацетилової форми особливо ефективно при отруєннях неорганічними сполуками меркурію.

Алюмініон. Алюмініон (триамонійну сіль аурінтрикарбонкової кислоти) використовують для зв'язування катіонів алюмінію та берилію.

8.1.1. Токсикологія та екотоксикологія меркурію

Меркурій – один із найнебезпечніших і високотоксичніших елементів, що може накопичуватися в організмі рослин, тварин і людини. *Людина одержує з добовим раціоном 0,045 – 0,06 міліграмів меркурію, що приблизно відповідає рекомендованою ФАО/ВООЗ дозі – 0,05 міліграмів.*

Забруднення харчових продуктів меркурієм може відбуватися через його природний процес випаровування із земної кори, в кількості 25000–125000 т щорічно. Забруднення також здійснюється через використання меркурію та його сполук у хімічній та електротехнічній промисловості, медицині і стоматології, сільському господарстві.

Яким би шляхом меркурій не потрапляв у воду, мікроорганізми метилують його, і при цьому завжди утворюється диметилмеркурій. Це ліпофільна сполука, надзвичайно отруйна та дуже стійка. Тому вона є однією з найотруйніших форм меркурію. Проміжною ланкою на шляху утворення диметилмеркурію є метилмеркурій катіон. На відміну від диметилмеркурію, ця сполука добре розчинна як у ліпідах, так і в воді. На рис. 8.1 показано, як “всі шляхи перетворення меркурію ведуть до утворення диметилмеркурію”.

Тканини риби мають найбільшу концентрацію меркурію та його сполук, оскільки риба активно акумулює їх з води та кормів. У м'ясі хижих прісно-

водних риб рівень меркурію становить 107–509 мкг/кг, нехижих – 79–200 мкг/кг, океанських – 300–600 мкг/кг. Організм риб здатний синтезувати диметилмеркурій, який накопичується в їх печінці.

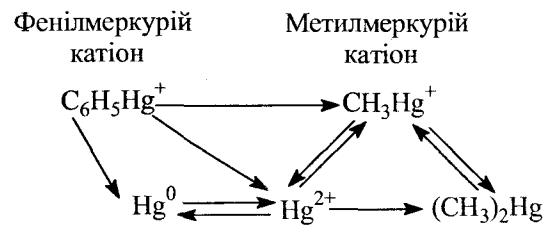


Рис. 8.1. Спрощена схема перетворень меркурію у воді. Всі форми меркурію прямим або непрямим шляхом переходять в диметилмеркурій (за Jernelöv з Eichler, 1972)

Посилене споживання риби людиною, навіть при низькій концентрації в ній диметилмеркурію (наприклад, 0,8 мг/кг у окуня або 1,6 мг/кг у щуки), приводить до відкладення меркурію у волосі в кількості 50 мг/кг. При такому вмісті меркурію у волосі (а воно можливе і при меншому споживанні риби, якщо концентрація меркурію у ній становить 2 мг/кг), у людини починають виявлятися виразні ознаки захворювання. Якщо ж у волосі міститься близько 300 мг/кг меркурію, то це означає небезпеку для життя.

Волосся людини може слугувати зручним індикатором у разі загрози отруєння меркурієм. Воно є шкалою, що показує ступінь накопичення меркурію в організмі. При цьому концентрації Hg у волосі до 10 мг/кг вважаються безпечними, оскільки вони можливі навіть при споживанні води та риби, що практично не містять меркурію.

Диметилмеркурій викликає в клітинах аномальні мітози (так звані К-мітози), а також пошкодження хромосом. При цьому його дія в 1000 разів перевищує ефект каріотоксину (сполука, що пошкоджує хромосоми) колхіцину.

Органічні сполуки меркурію викликають ураження головного мозку – хворобу Мінамата. Вона супроводжується обмеженням поля зору аж до загрози повної сліпоти та порушенням координації рухів, через що хворі нагадують “дихаючих дерев’яних ляльок”.

На хімічній фабриці, розташованій біля річки Мінамата (Японія), меркурій застосовувався як каталізатор для отримання полівінілхлориду. Стоки, що містили меркурій, потрапляли в річку, а з річки – у море, в бухту біля містечка Мінамата. Кількість меркурію у виловленій рибі становила 5–20 мг/кг. Унаслідок споживання риби, отруєною меркурієм, загинуло близько 200 людей та тисячі захворіли.

Отже, меркурій є одним з найнебезпечніших і високотоксичних елементів, який має здатність накопичуватись у рослинах, організмах тварин і людини. Меркурій є отрутою кумулятивної дії.

Найтоксичніші алкілмеркурієві сполуки з коротким ланцюгом – метилмеркурій катіон, етилмеркурій катіон, диметилмеркурій. Механізм токсичної дії меркурію обумовлений насамперед взаємодією з сульфгідрильними групами білків. Меркурій блокує їх та змінює властивості або інактивує ряд життєво важливих ферментів.

Захисний ефект при дії меркурію на організм людини проявляють цинк і, особливо, селен. Припускають, що захисна дія селену обумовлена деметилуванням метилмеркурію з утворенням нетоксичної сполуки – селено-меркурієвого комплексу.

Про високу токсичність меркурію свідчить і дуже низьке значення ГДК: 0,0003 мг/м³ у повітрі та 0,0005 мг/л у воді. **В організм людини меркурій потрапляє найбільше з рибопродуктами, в яких його вміст може в багато разів перевищувати ГДК.**

Цікаво, що під час варіння риби і м’яса концентрація катіонів меркурію в них знижується. Водночас у процесі аналогічної обробки грибів концентрація залишається незмінною.

8.1.2. Токсикологія та екотоксикологія пльомбуму

Пльомбум унаслідок низької температури топлення (237,4 °С) був одним із перших металів, який почала використовувати людина. Вважають, що його одержали одразу ж після початку використання вогню. У Єгипті пльомбум одержували як побічний продукт під час видобування срібла. Отруєння пльомбумом були відомі ще 6000 років тому. Так, у IV ст. до н. е. Гіпнократ детально описав симптоматику інтоксикації пльомбумом. У греко-римській період та в середньовіччі ацетат пльомбуму, який має солодкий смак, використовували як харчову добавку до вина та їжі. Це було причиною повсякденного поширення свинцевої інтоксикації серед населення Європи, а окремі автори вважали свинцеву інтоксикацію у патриціїв Римської імперії однією з причин її занепаду. Психічні розлади у римських імператорів також пов’язують з отруєнням пльомбумом. Відомо, що у Велику Британію ввозили з Іспанії та Португалії вина, які містили добавки ацетату пльомбуму аж до XIX століття. Вони зумовили масові свинцеві інтоксикації переважно серед багатих споживачів. Дистиляція рому у вест-індійських колоніях з використанням деталей з пльомбуму, а також виготовлення сидру на аналогічному обладнанні зумовили поширення свинцевої інтоксикації і серед широких верств населення Великої Британії. **Лише у 1970 році Національний інститут професійної безпеки і гігієни США почав проводити моніторинг навколишнього середовища. Центром контролю за захворюваністю були встановлені нормативи ГДК пльомбуму в крові (менш як 20 мг/100 мл).** Унаслідок цього останнім часом

вміст плюмбуму в повітрі, воді, харчових продуктах, а також в організмі людей зменшився. Аналогічні заходи проведені в розвинених країнах Європи та в Японії.

Наявність *плюмбуму* у навколишньому середовищі пов'язана насамперед з його широким застосуванням у промисловості. Світове виробництво плюмбуму неухильно зростає. Так, 4000 років тому воно становило лише 160 т на рік, 2700 років тому – 10 тисяч тонн на рік, у епоху Римської імперії – 80 тисяч тонн на рік. Тепер світове виробництво плюмбуму збільшилось до 3 мільйонів тонн на рік. Встановлено, що вміст плюмбуму у кістках сучасних людей у 10–100 разів більший, ніж у людей, які жили півтори та три тисячі років до н.е.

Велика кількість плюмбуму потрапляє з промисловими відходами в ґрунт і воду з таких виробництв, як добування і переробка залізної руди, виробництво сталі, акумуляторних батарей, пігментів, нафтопродуктів, фотографічних матеріалів, вибухових речовин, скла, телевізійних трубок тощо. Основна частина плюмбуму як забруднювача навколишнього середовища з повітрям осідає на землю та воду. Звідси вона потрапляє до харчових продуктів. *Середній рівень плюмбуму в їжі жителів Європи та США становить близько 0,2 мг/кг. Оскільки кожна доросла людина щодня споживає в середньому 1,5 кг їжі, то вона поглинає 0,3 мг плюмбуму.*

Значну небезпеку становить забруднення плюмбумом спиртних напоїв, якщо їх зберігають у кришталевому посуді. Зберігання вина в такому посуді протягом 4 годин сприяє підвищенню концентрації плюмбуму з 33 до 99 мкг/л. Доведено, що скляна тара, яка в своєму складі містить плюмбум, може різко підвищувати його вміст у міцних алкогольних напоях. У бренді 5-річної витримки вміст плюмбуму досягає 839 мкмоль/л, а якщо витримка понад 5 років – 21530 мкмоль/л. Вживання таких напоїв може призвести до розвитку хронічної інтоксикації плюмбумом з тяжким ураженням центральної нервової системи (енцефалопатія), травного каналу, еритропоезу (анемія), інтестинальних нефропатій (В.І. Смоляр, 2007).

Особливість дії плюмбуму на живий організм пов'язана з його здатністю утворювати колоїдні розчини у крові та шлунковому соці. Катіони плюмбуму, потрапляючи в організм людини, на 75–80 % акумулюються в ньому. При цьому його шкідлива дія зосереджується на кровотворній, нервовій та травній системах, а також на нирках. Так, вплив сполук плюмбуму на центральну нервову систему проявляється судомними нападами, "свинцевими психозами", порушенням мови, ходи і навіть паралічем.

Перші (доклінічні) прояви хронічного отруєння плюмбумом мають неспецифічний характер: безсоння, підвищена активність, які пізніше змінюються значною втомлюваністю, навіть депресією. Всі ці явища обумовлюються змінами у центральній нервовій системі. Тому часто плюмбові отруєння лікують як

нервові захворювання. Основними симптомами хронічного свинцевого отруєння є зниження розумових здібностей, порушення пам'яті та психічного розвитку (у дітей). Всі процеси, які потребують мовних навичок та уваги, дуже чутливі навіть до відносно малих концентрацій плюмбуму.

Плюмбум також викликає суттєве ураження серцево-судинної системи. В США, Великій Британії, Нідерландах та в Канаді виявлено корелятивну залежність між вмістом плюмбуму в крові та артеріальним тиском у чоловіків.

Крім ураження центральної нервової та серцево-судинної систем, для дії плюмбуму характерним є ураження нирок. Виникає свинцева нефропатія. Розвиток свинцевої нефропатії, як правило, проходить скрито. Основними моментами, очевидно, є прогресуюче руйнування канальцевих клітин та їх заміщення фіброзною тканиною. Клітини, які вистилають внутрішню поверхню проксимальних канальців, найчутливіші до дії плюмбуму (В.І. Смоляр, 2007).

Плюмбум спричиняє певні зрушення і в гормональній діяльності людського організму: знижує виділення наднирковою залозою кортикостероїдів і, навпаки, активізує виділення речовин мозкової частини (адреналін, норадреналін), пригнічує функцію щитовидної залози.

Механізм токсичної дії плюмбуму має подвійну напрямленість. По-перше, блокада функціональних SH-груп білків і, як наслідок, – інактивація ферментів; по-друге, проникнення плюмбуму у нервові і м'язові клітини, утворення лактату, потім фосфату плюмбуму, які обумовлюють клітинний бар'єр для проникнення іонів Ca^{2+} . Неповноцінне харчування з дефіцитом у раціоні кальцію, фосфору, феруму, пектинів, білків посилює засвоєння плюмбуму, отже, його токсичність. ГДК катіонів плюмбуму у питній воді становить 0,05 мг/л.

8.1.3. Токсикологія та екотоксикологія кадмію

Важкий метал кадмій є одним з найнебезпечніших токсикантів середовища (він значно токсичніший за плюмбум). У природному середовищі кадмій зустрічається лише в дуже малих кількостях. Саме тому його отруйну дію було виявлено лише нещодавно.

Кадмій широко застосовується у різних галузях промисловості. У повітря кадмій потрапляє разом із плюмбумом під час спалювання палива на ТЕЦ, а також із газовими викидами підприємств, які виробляють або використовують кадмій. Забруднення ґрунту кадмієм відбувається під час осідання кадмій-аерозолів з повітря та доповнюється внесенням мінеральних добрив: суперфосфату (7,2 мг/кг), калій фосфату (4,7 мг/кг), селітри (0,7 мг/кг). Встановлено помітний вміст кадмію і в гною, де він виявляється в результаті такого ланцюга переходів: повітря – ґрунт – рослини – травоядні тварини – гній.

Кадмій небезпечний у будь-якій формі. При цьому прийнята людиною доза в 30–40 мг вже може виявитися смертельною. Через те, що поглинена за один раз кількість кадмію виводиться з людського організму дуже повільно (0,1 % в добу), легко може виникнути хронічне отруєння. Перші його симптоми: ураження нирок і нервової системи, білок в сечі, порушення функцій статевих органів, пізніше виникають гострі кісткові болі в спині і ногах. Типовим також є порушення функцій легенів.

У організмі кадмій насамперед накопичується в нирках. Після досягнення порогової концентрації (близько 0,2 мг Cd на 1 г ваги нирок) з'являються симптоми важкого отруєння і майже невиліковного захворювання.

Більше всього кадмію людина отримує з рослинною їжею. Кадмій надзвичайно легко переходить з ґрунту в рослини. Так, рослини поглинають до 70 % кадмію з ґрунту та лише 30 % – з повітря. Особливо велику небезпеку становлять з цього погляду гриби, які часто можуть накопичувати кадмій у високих концентраціях. Так, наприклад, у лугових печерицях було знайдено до 6 мг/кг Cd (взагалі ж, у печерицях знаходили до 170 мг/кг). Лугові печериці акумулюють переважно кадмій, а разом з цим також плюмбум та меркурій.

У Японії цинкова копальня забруднила кадмієм річку Дзін-цу, звідки брали питну воду. Крім того, цією річковою водою зрошували рисові поля і плантації сої. Упродовж 30 років після цього випадку понад 150 осіб померли від хронічного отруєння кадмієм. При цьому було виявлено атрофію кісток всього скелету. Цей випадок увійшов до історії ендемічних отруєнь важкими металами під назвою “хвороба ітаї-ітаї”. У США захворювання ітаї-ітаї виникали у зв'язку з споживанням цукрового горошку, який містив великі кількості кадмію.

В Україні у 2007 році при тестуванні продукції шести відомих виробників соняшникового насіння на вміст кадмію в усіх зразках вміст кадмію перевищував безпечну норму (0,1 мг/кг). Найвищий вміст кадмію становив 0,4 мг/кг (учетверо вище норми), а найменший показник кадмію – 0,148 мг/кг. Цікаво, що кращими ґрунтами для вирощування соняшника є глинисті та піщані, а саме вони найбагатші на кадмій.

Механізм токсичної дії кадмію пов'язують із блокуванням сульфгідрильних груп білків. Крім того, він є антагоністом цинку, кобальту, селену та інгібує активність ферментів, які містять катіони цих металів. Відома здатність кадмію порушувати обмін феруму та кальцію. Все це може призвести до широкого спектра захворювань, зокрема таких як гіпертонічна хвороба, анемія, ішемічна хвороба серця, ниркова недостатність тощо. Виявлено канцерогенний, мутагенний і тератогенний ефекти кадмію.

Велике значення у профілактиці інтоксикації кадмієм має правильне харчування (введення до раціону білків, багатих на сульфуровмісні амінокислоти, продуктів, що містять аскорбінову кислоту, ферум, цинк, селен і кальцій).

Зокрема, навіть незначна нестача заліза може помітно підсилити акумуляцію кадмію. Тому жінки, які в результаті менструацій регулярно втрачають разом з кров'ю залізо, більш схильні до отруєння кадмієм, ніж чоловіки. На особливу небезпеку наражаються вагітні, у яких потреба в залізі ще вища через те, що плід накопичує в своїй печінці запаси заліза, які необхідні йому для перших місяців життя після народження. Взагалі достатня кількість феруму в крові гальмує акумуляцію кадмію. Крім того, великі дози вітаміну D діють як протиотрута при отруєнні кадмієм.

Потрібно визнати, що не плюмбум та меркурій, а саме кадмій є найнебезпечнішим важким металом, особливо у зв'язку з тим, що він “через ґрунт і коріння рослин легко потрапляє в харчові ланцюги”.

8.1.4. Токсикологія та екотоксикологія купруму

Важливим мікроелементом, необхідним для життєдіяльності людини, є купрум. Його загальна кількість в організмі людини становить 100–150 мг. Перевищення цього рівня концентрації призводить до руйнування слизової шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів. Дефіцит купруму в їжі, незважаючи на достатню кількість феруму, призводить до анемії. Вміст у незабруднених прісних водах розчинених форм купруму зазвичай коливається від 0,5 до 1,0 мкг/л. Дуже високі концентрації купруму (до 500–2000 мкг/л) характерні для всіх гірничорудних районів.

Щоденна потреба людини у купрумі становить 0,033–0,05 мг на 1 кг маси тіла. Дані про вміст купруму в рослинних продуктах неоднозначні. Так, за даними С.М. Волкова, цей показник становить 0,18–13,7 мг/кг, а за В.І. Аюп-джаняном – 0,38–5 мг/кг.

Встановлено, що вміст купруму в джемах, пюре, фруктових соках може бути вищим, ніж у сировині. Наприклад, у яблуках – 0,102 мг/кг, у яблучному соці – 1,59 мг/кг, у яблучному пюре – 3,62 мг/кг. Це пояснюється тим, що основними джерелами забруднення може бути устаткування і деталі з купруму, які застосовуються в харчовій промисловості. **Встановлено, що при виробництві консервованих продуктів з фруктів і овочів сліди купруму можуть призвести до повного руйнування вітаміну С. Купрум каталізує окиснення ліпідів, вітамінів А і С та погіршує тим самим органолептичні показники харчових продуктів.**

8.1.5. Токсикологія та екотоксикологія цинку

Як важливий біомікроелемент організму людини цинк входить до складу близько 80 ферментів. Він є малотоксичним елементом. Надлишок цинку

призводить до анемії. Відомі випадкові отруєння цинком, які пов'язані з використанням оцинкованого посуду для приготування кислих продуктів. Разом з тим хронічних отруєнь цинком у медичній літературі не зареєстровано.

Природний вміст цинку у фруктах, овочах і напоях становить у середньому до 5 мг/кг. Багаті на цинк бобові (5–50 мг/кг) і зернові (3–15 мг/кг); у листових овочах його вміст 0,5–8 мг/кг.

Природний фон вмісту цинку в рослинній сировині зростає за рахунок застосування його як пестицидів у складі солей з органічними кислотами.

Токсичність цинку багато в чому визначається присутністю домішок інших важких металів. Наприклад, присутність кадмію приводить до нестачі цинку в організмі. Це пригнічує ферментативні реакції. Надлишок цинку в організмі пришвидшує утворення молочної кислоти і, як наслідок, збільшує рН крові та порушує функції нирок.

8.1.6. Токсикологія та екотоксикологія алюмінію

Доведено, що алюміній здатен замінювати метали у складі ферментів. Крім того, було виявлено і тяжчі прояви токсичності алюмінію: порушення мови, орієнтації, провали пам'яті тощо. Алюміній здатний накопичуватися у нейрофібрилярних компонентах нейронів головного мозку. Підвищений ризик виникнення синдрому Альцгеймера серед населення пов'язують з вживанням питної води з високим вмістом алюмінію.

Джерелом надходження алюмінію в організм людини є переважно алюмінієвий посуд, якщо він контактує з кислим або лужним середовищем, та вода, яка збагачується іонами Al^{3+} при її обробці сульфатом алюмінію на водоочисних станціях. Істотну роль у забрудненні навколишнього середовища катіонами Al^{3+} відіграють кислотні дощі. Як буферну добавку алюміній гідроксид вводять і в деякі препарати аспірину та губну помаду. Серед харчових продуктів найбільшу концентрацію катіонів алюмінію (до 20 мг/г) має чай. Потрапляючи в організм людини, катіони Al^{3+} у формі нерозчинного фосфату виводяться з фекаліями, частково всмоктуються в кров і виводяться нирками. Порушення діяльності нирок призводить до накопичення алюмінію. Це, своєю чергою, впливає на метаболізм Ca, Mg, P, F та супроводжується підвищенням крихкості кісток, розвитком різних форм анемії. Сьогодні встановлено, що за токсичністю алюміній наближається до таких елементів, як ртуть, плумбум та кадмій.

8.1.7. Токсикологія та екотоксикологія арсену

Арсен належить до тих елементів, необхідність яких для нормальної життєдіяльності організму людини не доведено. Разом з тим, доведено, що

його сполуки, такі як ангідрид і арсеніти є сильно отруйними. Арсен міститься в усіх об'єктах біосфери (у земній корі – 2 мг/кг; у морській воді – 5 мкг/кг).

Нормальний рівень вмісту арсену у продуктах харчування, не повинен перевищувати 1 мг/кг.

У XVIII столітті виноградарі використовували арсен як засіб проти філоксери. Пізніше арсен перестали застосовувати у виноградарстві через те, що він викликав так званий “рак виноградарів”. У наші дні був випадок, коли вся сім'я поступово вимерла від отруєння арсеном. Ця сім'я побудувала собі будинок поблизу тієї ділянки, де зберігали арсен для обробки виноградників. Перші дві смерті ще не викликали підозр, і лише після загибелі третього члена сім'ї було розкрито причинно-наслідковий зв'язок летальних випадків.

Арсен викликає пошкодження капілярів у організмі та має пряму токсичну дію на системи органів. Патологічні зміни при отруєнні арсеном характеризуються некрозом шлунку та тонкої кишки, судинними та дегенеративними змінами у печінці і нирках. Залежно від дози арсен може спричинити гострі та хронічні отруєння, а разова доза арсену 30 мг смертельна для людини. *Механізм токсичної дії арсену пов'язаний з блокуванням SH-груп білків і ферментів, що виконують в організмі різноманітні функції.*

Хронічне отруєння арсеном настає у разі тривалого вживання забрудненої їжі, води або медичних засобів.

Гостре отруєння арсеном після прийому всередину через шлунково-кишковий тракт характеризується опіком глотки, утрудненим ковтанням, нудотою, блювотою, проносом, болями у животі, запахом часнику при диханні, утрудненим диханням, комою, судомними випадками тощо. Хронічне отруєння арсеном, яке проявляється через 2–8 тижнів після прийому препарату, супроводжується гіперпигментацією, появою дерматитів, ларингіту, трахеїту, бронхіту тощо. Тривала дія арсену може викликати рак легенів та шкіри.

8.1.8. Токсикологія та екотоксикологія нікелю

Нікель належить до мікроелементів, необхідних для нормального розвитку живих організмів. В організмі тварин та птахів він накопичується в ороговілих тканинах, особливо в пір'ї. Передбачається, що біологічна роль нікелю полягає в його участі в структурній організації і функціонуванні основних клітинних компонентів: ДНК, РНК і білка. Разом з тим, він бере участь у гормональній регуляції організму. Сполуки нікелю також відіграють важливу роль у кровотворних процесах.

Нікель належить до канцерогенних елементів. Він також здатний викликати респіраторні захворювання. Вважається, що вільні іони нікелю (Ni^{2+}) приблизно удвічі токсичніші, ніж його комплексні сполуки.

Підвищений вміст нікелю у навколишньому середовищі призводить до появи ендемічних (регіональних) захворювань, бронхіального раку. Припускають, що канцерогенна дія Ni пов'язана з його проникненням в клітини, де він викликає порушення ферментних і обмінних процесів, у результаті чого утворюються канцерогенні продукти. Нікель зв'язується з РНК, значно менше з ДНК, викликаючи порушення структури та функцій нуклеїнових кислот.

До організму людини сполуки нікелю надходять із їжею та водою. У шлунково-кишковому тракті людини всмоктується від 1 до 10 % нікелю, що надійшов із їжею. Нікель, що надходить до організму з водою, абсорбується на 20–25 %. Основні харчові джерела нікелю: шоколад, горіхи, висушені боби, горох та зерно. Звичайні раціони забезпечують близько 150 мкг нікелю щодня. Багато нікелю міститься у чаї, какао, гречці, моркві і салаті. Джерело нікелю в їжі – це також маргарин, який виготовляють з рослинної олії. Щоб соняшникова олія стала твердою, її гідрують – насичують молекулами водню за допомогою каталізатора. Зазвичай це нікель, нанесений на носій. При цьому, щоб процес пройшов швидко, порошок каталізатора інтенсивно перемішують з рослинною олією при високій температурі. Потім суміш необхідно очистити від каталізатора. Гарячу суміш ретельно фільтрують, але повністю видалити каталізатор не вдається. Якщо технологію порушують, то у кінцевий продукт потрапляє чимало нікелю.

У саломасах (напівфабрикат для отримання маргарину, кондитерських, кулінарних і хлібопекарських жирів) завжди є близько 5 % білка. Оскільки нікель легко з'єднується з білками під час гідрогенізації (високий тиск та температура), то наявність у їжі білкових молекул з вмістом нікелю, безумовно, можлива.

Вважають, що оптимальна інтенсивність надходження нікелю в організм становить 100–200 мкг/день. Дефіцит нікелю в організмі може виникнути, якщо цього елемента надходить 50 мкг/день та менше. **Поріг токсичності нікелю для організму людини – 20 мг/день. Токсична доза для людини – 50 мг.**

Нікель та його сполуки, що надходять в організм з їжею, як правило, відносно нетоксичні. Проте у разі надмірного надходження нікелю може розвинути не тільки контактний дерматит, але і системна гіперчутливість до нікелю. На виробництвах з використанням нікелю у 10–13 % робочих виникають алергічні реакції (папульозні, папуло-везикулярні висипи). У жінок алергічні реакції на нікель спостерігаються у 3–5 разів частіше, ніж у чоловіків. Описана навіть так звана “алергія куховарок”, яка розвивається у кухарів і домогосподарок, що контактують з нікельованим посудом. Описані випадки алергічних уражень у касирок банків, які контактували з металевими монетами. Американські джерела стверджують, що у США алергія на нікель зустрічається

як мінімум у 15 % населення. За даними Технічного центру годинникової промисловості Франції “СЕТЕНОР”, чутливість до дії нікелю мають 25–30 % всього населення країни.

Серед багатьох захворювань, що породжуються токсикозом при надмірному насиченні організму нікелем, особливу увагу слід приділити цукровому діабету, оскільки це важке та невиліковне захворювання, масштаби поширення якого свідчать про глобальну епідемію. ВООЗ зазначає, що найпоширенішим цукровий діабет став серед дітей Фінляндії, що є незрозумілим феноменом. Є гіпотеза, що причиною алергічних реакцій є модифіковані нікелем білки, що надходять в організм дітей з молоком. Фінляндія – країна, яка видобуває та переробляє нікель і водночас має розвинене молочне тваринництво, що неминуче приводить до забруднення токсичним металом навколишнього середовища та їжі.

Проблема токсикації організму нікелем настільки гостра, що існують директиви Європейського парламенту № 94/27/ЕС від 30 червня 1994 р. розроблені 4 міжнародних стандарти, що регламентують норми та методи контролю міграції нікелю з виробів, що мають прямий і постійний контакт з тілом людини (EN 1810:1998, EN 1811:1998, EN 12472:1998, EN 12471:1998).

8.2. Джерела забруднення продуктів харчування катіонами важких металів

Важкі метали через ґрунт, повітря, воду потрапляють в рослини. Іони металів зазвичай містяться у природних водоймах. Вони існують у складі сполук, які можуть бути істинно розчинними, колоїдно-дисперсними або входити до складу мінеральних та органічних суспензій. При цьому можуть утворюватися гідрокомплекси різного типу, які для деяких металів є доволі стійкими. Саме ці комплекси є однією з найпотужніших форм міграції металів у природних водах. **Слід зазначити, що комплекси, які утворені кислотами ґрунту (ґрунтовими кислотами) з солями феруму, алюмінію, титану, урану, ванадію, купруму, молібдену та інших металів, є відносно добре розчинними в умовах нейтрального, слабокислого та слаболужного середовища. Тому комплекси металів здатні мігрувати у природних водах (зокрема підземних) на доволі велику відстань.** Важливо, що мембранна проникність комплексних іонів металів може значно відрізнятись від проникності гідратованих іонів. У результаті цього токсичність металів може сильно змінюватись, тобто, для оцінювання токсичності металів треба знати не тільки їх загальний вміст, але й частку зв'язаних і вільних форм.

Певні частини забруднених металами рослин використовуються як продовольча сировина та продукти харчування. Існує цікаве твердження, що

рослини “не переїдають”. У процесі розвитку вони висмоктують з ґрунту стільки елементів, скільки їм потрібно, причому в певному визначеному співвідношенні, але це в ідеалі. На жаль, насправді підвищений вміст цинку, плюмбуму, кадмію та інших металів у продуктах харчування пов’язаний з тим, що рослини доволі часто вирощують на територіях, які забруднені різноманітними ксенобіотиками. **Шлях проникнення важких металів у організм має значення з погляду їх акумулювання у певних ділянках людського організму. За певних умов есенціальні та неесенціальні метали при критичних концентраціях проявляють токсичну дію. При концентрації елементу в організмі, яка перевищує оптимальну фізіологічну концентрацію, як правило, проявляється токсичний ефект.**

Харчові продукти забруднюються токсичними важкими металами через газоподібні, рідкі, тверді викиди та відходи промислових підприємств, електростанцій, транспорту, особливо через комунальні побутові відходи та стічні води, засоби захисту рослин від шкідливих організмів.

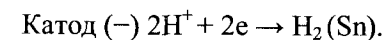
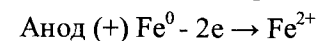
Ситуація ускладнюється тим, що для важких металів не існує механізмів природного самоочищення, а очисні споруди практично повністю “пропускають” мінеральні солі, зокрема сполуки, які утворені токсичними і канцерогенними важкими металами.

Безумовно, що одним з основних джерел забруднення харчових продуктів є сама вихідна продовольча сировина. Так, планктон і риба легко поглинають із морської води арсен, меркурій, плюмбум, кадмій і при неконтрольованому та необережному використанні можуть бути джерелами забруднення харчових продуктів. Встановлено, що при певних концентраціях у воді катіони цинку та меркурію акумулюються у різних органах і тканинах риб. У результаті експериментальних досліджень акумуляції протягом однієї, семи та, відповідно, тридцяти діб виявлено, що **катіони меркурію** послідовно накопичуються у різних органах риб за таким рядом: нирки > печінка > мізки > жабри > нутрощі > темні м’язи > білі м’язи. Разом з тим, **катіони цинку**, відповідно, накопичуються за таким рядом: жабри > печінка > нутрощі > нирки > білі м’язи > темні м’язи > мізки.

Переважає більшість рослин також накопичує окремі елементи в певних кількостях. Так, цинк акумулюється в листках подорожника, плюмбум – у рослинах придорожних лісових смуг, а селен – у бобах. Зерна пшениці також акумулюють цинк і плюмбум. Тому за недотримання певних вимог борошно може бути забруднене катіонами цих металів.

Харчові продукти можуть також забруднюватися катіонами металів з посуду, друкарських фарб, паперових і поліетиленових обгортки та етикеток. Отже, джерелами шкідливих елементів фактично можуть бути упаковка, в якій зберігаються готові продукти, або металева тара.

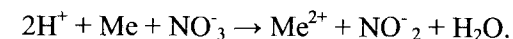
Якщо захисне покриття тари порушене (наприклад, корозія білої жерсті), то метали – залізо і станум – контактуватимуть із харчовим продуктом. У кислому середовищі одночасно відбуваються процеси:



Тобто залізо як активніший метал розчиняється і переходить у розчин, а на покритті зі стануму (Sn) виділяється водень. Це зумовлює значення стандартних електродних потенціалів ($E_{\text{Fe/Fe}^{2+}}^0 = -0,44 \text{ В}$, $E_{\text{Sn/Sn}^{2+}}^0 = -0,14 \text{ В}$).

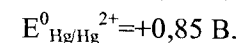
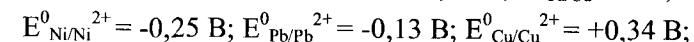
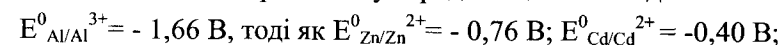
Гази, що можуть при цьому утворюватися у продуктах, які містяться в таких консервних банках, зокрема й водень, призводять до їх здуття. Такі консерви вважаються непридатними для харчування, бо вони можуть спричинити тяжкі харчові отруєння.

Токсичність металів значно зростає, якщо в їжі містяться нітрати. Тоді можлива реакція відновлення нітратів до нітритів:



Очевидно, тут спостерігається **синергізм – кумулятивний ефект токсичності**, зумовлений вмістом солей металів і азотовмісних сполук. Небезпека забруднення плюмбумом, арсеном і стибієм пов’язана також із тим, що ці метали є домішками до стануму, яким обробляють жерсть для консервних банок.

Упродовж багатьох десятиріч для пакування харчових продуктів використовують алюмінієву фольгу. Вона добре себе зарекомендувала для пакування у харчовій промисловості. Разом з тим, якщо створюються відповідні корозійні умови, то як сам алюміній, так і його домішки з фольги (ферум, купрум, цинк, манган і хром) можуть потрапити до продуктів. Щоб цього не сталося, алюмінієва фольга не повинна контактувати з металами, стосовно яких алюміній є активнішим і в корозійному середовищі стає анодом.



З наведених значень стандартних електродних потенціалів металів видно, що в гальванічній парі алюміній – метал активність впливу на алюміній металу, що контактує з ним, зростає від цинку до меркурію.

До металів, які не повинні контактувати з їжею, належать кадмій, нікель, купрум, цинк і берилій.

Фактори, що впливають на вміст важких металів у продуктах рослинного походження. Встановлена певна пропорційна залежність між рівнем забруднення зовнішнього середовища та забрудненням плодовоовочевої про-

дукції. Характерно, що вміст деяких важких металів є різним у плодах неоднакового розміру.

За вмістом важких металів значно відрізняються між собою покривні тканини та м'якоть овочів. Так, у покривних тканинах моркви міститься більше важких металів, ніж у м'якоті, на 15,8 %, а буряків – на 53,8 %.

У соці моркви, буряків, кабачків, гарбузів, яблук міститься більше п्लумбуму, ніж у їх вичавках. У моркв'яному та кабачковому соці кадмію міститься більше, ніж у вичавках, у 1,5 раза.

У насінні томатів акумулюється у десятки разів більше нікелю, п्लумбуму, стануму, хрому, титану, купруму, цинку, вісмуту, молібдену, ніж у м'якоті. У шкірці та насінні кабачків п्लумбуму, нікелю, купруму, хрому міститься більше, ніж у м'якоті. У шкірці та насінні гарбузів хрому і нікелю більше, ніж у соці. Натомість, у соці гарбузів у десять разів більше купруму.

Анатомічні частини рослинного організму істотно розрізняються за вмістом металів. Топологія зниження їхнього вмісту така: корінь > стебло > листя > насіння > бульби.

8.3. Якісний аналіз суміші катіонів важких металів методом тонкошарової хроматографії

Суміш декількох катіонів розділяють методом одновимірної хроматографії на папері. Підбирають відповідну рухому фазу, а для проявлення – відповідний проявник. За забарвленням кожної зони, отриманої після хроматографування і проявлення, встановлюють якісний склад суміші катіонів.

Прилади, посуд, реактиви:

- Чашки Петрі – 2 шт.;
- пульверизатори – 2 шт.;
- мікропіпетка місткістю 0,1 см³;
- хроматографічний папір;
- ножиці;
- розчинник – суміш ацетону, концентрованої HCl і води в об'ємному співвідношенні 87 : 8 : 5;
- проявники: аміачний розчин диметилглюксиму з масовою часткою 1,0 %; водний розчин гексаціаноферату (II) калію з концентрацією 1,0 моль/дм³;
- концентрований розчин аміаку;
- стандартна суміш хлоридів Fe³⁺, Cu²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, яка містить по 2,0 мг відповідного металу в 1 см³.

Послідовність роботи

Роботу слід виконувати у витяжній шафі при включеній вентиляції!

Підготовка хроматографічного паперу. Готують два круги хроматографічного паперу, діаметр яких на 0,2 см більше діаметра чашки Петрі. Відзначають олівцем центр круга і вирізують "гніт" завширшки 0,5 см і завдовжки 1–1,5 см (рис. 8.2).

Хроматографування. У дві чашки Петрі поміщають розчинник на 1/2 висоти. У центр одного круга мікропіпеткою наносять краплю аналізованого розчину, в центр іншого – краплю стандартної суміші хлоридів Fe³⁺, Cu²⁺, Co²⁺, Ni²⁺. Діаметр плями після нанесення проби не повинен перевищувати 1 см. Папір підсушують на повітрі і поміщають на чашки Петрі так, щоб "гніт" занурювався у розчинник (рис. 8.3).

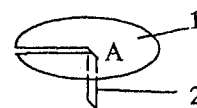


Рис. 8.2. Підготовка хроматограми:

- A – місце нанесення проби;
1 – хроматографічний папір;
2 – гніт для подачі розчинника

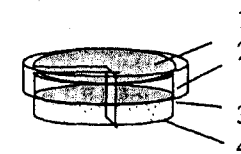


Рис. 8.3. Розділення речовин методом

- кругової хроматографії:
1 – хроматографічний папір; 2 – кришка;
3 – чашка Петрі; 4 – органічний розчинник

Чашки Петрі щільно закривають кришками, щоб уникнути випаровування розчинника і залишають доти, поки під дією капілярних сил розчинник пройде майже до кінця (0,5 см до краю) хроматографічного паперу.

Отримані хроматограми витягують з чашок Петрі і позначають олівцем фронт розчинника. Хроматограми сушать на повітрі, розрізають кожну на 6–8 секторів, позначають олівцем стандартну і досліджувану хроматограми. Кожен з підготовлених секторів проявляють відповідними реактивами і висушують. Забарвлені зони вказують на присутність тих або інших іонів (табл. 8.5).

Таблиця 8.5

Характеристики зон катіонів

Катіон, який визначають	Проявник	Забарвлення зони
Ni ²⁺	Диметилглюксим	Рожеве
Co ²⁺	Диметилглюксим	Голубе
Cu ²⁺	Гексаціаноферат (II) калію	Буро-червоне
Fe ³⁺	Гексаціаноферат (II) калію	Синьо-зелене

За кольором і розташуванням забарвлених концентричних кілець ідентифікують катіони.

Користуючись рядом коефіцієнтів розподілу іонів $K_{Ni}^{2+} > K_{Co}^{2+} > K_{Cu}^{2+} > K_{Fe}^{3+}$, роблять висновок про порядок розташування і забарвлення зон кожного катіона на стандартній хроматограмі. Порівнюють стандартну і досліджувану хроматограми та ідентифікують катіони аналізованої суміші.

Вимірюють на стандартній і досліджуваній хроматограмах зсув зон катіонів X, тобто відстань від центра хроматограми до середини відповідної зони і величину зсуву фронту розчинника X_f – відстань від центра хроматограми до межі поширення розчинника. Розраховують коефіцієнт R_f для кожного катіона за формулою: $R_f = X/X_f$. Отримані результати заносять до таблиці.

Катіон	Хроматограма					
	стандартна			досліджувана		
	X	X_f	R_f	X	X_f	R_f

Порівнюють коефіцієнт R_f для катіонів на стандартній і досліджуваній хроматограмі і роблять висновок про склад аналізованого розчину.



Контрольні питання

1. Дайте визначення терміна "важкі метали". Наведіть назви токсичних і високотоксичних металів (елементів).
2. Які елементи включені в список ООН найшкідливіших для людей речовин?
3. Які метали належать до есенціальних мікроелементів? Яка їх роль у живому організмі при синтезі тканин?
4. Назвіть есенціальні метали, вкажіть їх функції в живому організмі (для заліза, хрому тощо).
5. Шляхи потрапляння важких металів в організм людини. Значення комплексів як форм міграції металів. Приклади основних джерел забруднення харчових продуктів (продовольчої сировини).
6. Наведіть фактори, що впливають на вміст металів у продуктах рослинного походження. Вплив природи коренеплодів, їх розміру та морфології на вміст металів. Наведіть приклади.
7. Поясніть диференційоване накопичення в овочах сполук важких металів. Наведіть топологію зниження їхнього вмісту в анатомічних частинах рослинного організму.
8. Наведіть спільні закономірності токсичної дії металів, їх іонів та металоїдів на організм за В.А. Домарецьким.

9. Які метали належать до "важких", яка їх густина?
10. Які метали належать до токсичних?
11. Вплив комплексоутворення на поширення важких металів у природних водах.
12. Вплив нітратів на токсичність металів. Напишіть відповідну реакцію.
13. Назвіть джерела забруднення біосфери важкими металами.
14. Які метали небезпечні при контакті з їжею? Назвіть фактори, що впливають на вміст важких металів у рослинній сировині.
15. Які важкі метали особливо небезпечні для здоров'я людини?
16. Загальні уявлення про механізм взаємодії важких металів з організмом.
17. Токсична дія металів та реакенти для їх детоксикації.
18. Охарактеризуйте найнебезпечніші важкі метали.
19. Охарактеризуйте меркурій як високотоксичний елемент. Шляхи забруднення ним продуктів харчування. Механізм токсичної дії меркурію.
20. Охарактеризуйте забруднення продуктів харчування плумбумом. Наведіть механізми його дії на живий організм.
21. Охарактеризуйте забруднення продуктів харчування кадмієм. Наведіть механізми його дії на живий організм.
22. Охарактеризуйте забруднення продуктів харчування купрумом. Наведіть механізми його дії на живий організм.
23. Охарактеризуйте забруднення продуктів харчування цинком. Наведіть механізми його дії на живий організм.
24. Охарактеризуйте забруднення продуктів харчування алюмінієм. Наведіть механізми його дії на живий організм.
25. Охарактеризуйте забруднення продуктів харчування арсеном. Наведіть механізми його дії на живий організм.
26. Охарактеризуйте забруднення продуктів харчування нікелем. Наведіть механізми його дії на живий організм.

Розділ 9

Токсикологія та екотоксикологія радіонуклідів

Організм людини, рослинний і тваринний світ постійно піддаються дії іонізуючого опромінення. Воно складається з природної (космічне випромінювання, випромінювання радіоактивних газів з верхніх шарів земної кори) і штучної (радіоізотопи, атомоходи, атомні електростанції, ядерні випробування) радіоактивності.

Радіоактивність – довільне перетворення нестійких атомних ядер на ядра інших елементів, яке супроводжується альфа-випромінюванням (α -розпад), β -випромінюванням (β -розпад), γ -випромінюванням, випромінюванням протонів (протонна радіоактивність), а також поділом ядер.

Радіоактивність рослин і тварин і, відповідно, харчових продуктів зумовлена всіма ізотопами, які потрапляють до них із зазначених джерел. Ізотопи поділяють на дві групи. До першої групи належать радіонукліди, які містяться у суміші із стабільними елементами, що беруть участь в обмінних процесах речовин і

рослин, а також тварин (K^{40} , C^{14} , H^3). До другої належать усі інші.

Розглядаючи питання забруднення продуктів харчування радіонуклідами, насамперед треба згадати основні уявлення про радіоактивність, ізотопи, види випромінювання та радіонукліди.

Радіоактивність – довільне перетворення нестійких атомних ядер на ядра інших елементів, яке супроводжується альфа-випромінюванням (α -розпад), β -випромінюванням (β -розпад), γ -випромінюванням, випромінюванням протонів (протонна радіоактивність), а також поділом ядер.

Ізотопи – атоми одного хімічного елементу, ядра яких мають однакову кількість протонів, але різну кількість нейтронів і, відповідно, різні атомні маси. Масове число дорівнює сумі нейтронів і протонів у ядрі. Наприклад, нуклід йоду 131 має 53 протони і 78 нейтронів, а нуклід йоду 132 – 53 протони і 79 нейтронів. Ці нукліди мають масові числа відповідно 131 і 132.

Ізотопи мають однакові хімічні властивості, але відрізняються фізичними властивостями і, зокрема, стійкістю (стабільністю). Стабільність і нестабільність залежать від співвідношення протонів і нейтронів. Якщо нейтрони переважають, то α -, β - частинки і γ -кванти довільно виділяються. Хімічні елементи, які виділяють ці частинки (уран, радій, полоній, плутоній тощо), називають радіоактивними. Вперше явище радіоактивності відкрив у 1896 р. французький фізик А. Беккерель, а α - і β -випромінювання – в 1899 р. англійський фізик Е. Резерфорд.

Радіоактивні атоми називаються ще радіонуклідами.

α -випромінювання – це потік позитивно заряджених частинок (ядер гелію). Тепер відомо близько 40 природних і понад 2000 штучних активних ядер. Такий розпад (випромінювання) характерний для важких хімічних елементів, наприклад, плутонію, полонію, урану, торію. α -Частинки мають дуже велику іонізуючу і малу проникну властивості. Так, відстань пробігу їх у повітрі не перевищує 11 см, а в м'яких тканинах організму людини вимірюється мікронами.

β -випромінювання – це потік від'ємно заряджених частинок (електронів), які виділяються з ізотопів. β -частинки у повітрі на своєму шляху утворюють у кілька сот менше іонів, ніж α -частинки, але вони, на відміну від останніх, більш проникні.

γ -випромінювання – це електромагнітне випромінювання високої енергії (тисячі електрон-вольт), яке поширюється із швидкістю світла, іонізуюча здатність його значно менша, ніж α - і β -частинок, а проникна властивість більша.

Усі джерела природного радіоактивного випромінювання становлять так званий природний радіаційний фон, під яким розуміють дозу іонізуючого випромінювання, що складається з космічного випромінювання, природних радіонуклідів, які знаходяться у верхніх шарах Землі, приземній атмосфері, продуктах харчування, воді та організмі людини.

Через листя і коріння радіоактивні речовини потрапляють у рослини, а потім в організм тварин і з продуктами рослинного та тваринного походження, з водою, відповідно, в організм людини.

9.1. Дія іонізуючого опромінення на організм людини

При узагальненні результатів досліджень дії іонізуючої опромінення на організм людини було встановлено такі особливості (Л.А. Булдаков, 1997):

- навіть поглинання незначної кількості енергії випромінювання спричиняє глибокі біологічні зміни в організмі;
- наявність прихованого (інкубаційного) періоду дії іонізуючого випромінювання;
- дія випромінювання має мутагенний та канцерогенний ефект;
- різні органи живого організму мають різну чутливість до опромінення;
- окремі організми неоднаково реагують на опромінення;
- вплив опромінення залежить від його регулярності. Одноразове опромінення у великій дозі спричиняє більш глибокі зміни організму.

Радіоактивні речовини потрапляють в організм людини такими шляхами: 1. При вдиханні зараженого повітря. 2. Із зараженою їжею чи водою. 3. Крізь шкіру. 4. Крізь відкриті рани. Проникненню радіоактивних забруднень крізь шкіру і рани можна запобігти, дотримуючись певних заходів захисту.

Основним джерелом опромінення людини є радіоактивні речовини, які потрапляють в організм з їжею (!!!). Ступінь небезпеки забруднення радіонуклідами залежить від частоти вживання забруднених радіоактивними речовинами продуктів, а також від швидкості виведення їх з організму. Якщо радіонукліди, які потрапили в організм, однотипні з елементами, що споживає людина з їжею (натрій, калій, хлор, кальцій, залізо, марганець, йод тощо), то вони швидко виводяться з організму разом з ними. Окремі радіоактивні речовини концентруються в різних внутрішніх органах людини. Радіоактивні елементи, які відповідальні за α -випромінювання (радій, уран, плутоній), β -випромінювання (стронцій, ітрій) і γ -випромінювання (цирконій) відкладаються в кістках у вигляді хімічно зв'язаних з кістковою тканиною сполук і тому важко виводяться з організму.

Деякі речовини харчових продуктів (пектини, окремі барвники) утворюють нерозчинні сполуки із стронцієм, кобальтом, плумбумом, кальцієм та іншими важкими металами, які не перетравлюються і виводяться з організму. Отже, ці речовини виконують радіозахисну функцію. Тому пектин, а також пектиновмісні продукти (чорна смородина, агрус, полуниці тощо) використовують у спеціальному харчуванні для виведення радіоактивних елементів з організму.

Первинним процесом дії радіоактивних речовин в організмі людини є іонізація. Енергія іонізуючого опромінення передається на різні складні хімічні речовини (перш за все, макромолекули) організму людини.

У разі їх дії на прості речовини (гази, метали тощо) будь-яких змін фізико-хімічної природи не спостерігається. При дії на складні речовини, молекули яких складаються з багатьох та різних атомів, вони можуть трансформуватися або розпадатися (дисоціація).

Істотніша роль належить механізму непрямої дії іонізуючого випромінювання, під яким треба розуміти радіаційно-хімічні зміни у певній розчинній речовині, які зумовлені продуктами радіолізу (розпаду) води.

Організм людини на 60–70 % складається з води. У результаті іонізації молекул води під впливом радіоактивних речовин утворюються пероксидні сполуки та вільні радикали. Ці сполуки як сильні окиснювачі мають високу хімічну активність і вступають в реакції з білками, ферментами та іншими структурними елементами біологічної тканини, що призводить до зміни біологічних процесів в організмі. Внаслідок цього порушуються про-

цеси обміну, пригнічується активність ферментних систем, затримується ріст тканин, виникають нові хімічні сполуки – токсини (сильні отрути). Все це призводить до порушення життєдіяльності окремих систем та всього організму.

На першому етапі опромінення у хромосомній ДНК утворюється складний макрорадикал з двома типами локалізації неспарених електронів, що приводить до пошкодження азотистих основ і пошкодження цукрофосфатних ланцюгів. При цьому нуклеотидні основи пошкоджуються приблизно утричі частіше, ніж цукрофосфатна частина ДНК. Встановлено, що 80–90 % радикалів, які утворюються при опроміненні, реагують з азотистими основами (найлабільнішими частинами молекули), і лише 10–20 % енергії витрачається на дисоціацію цукрофосфатного фрагмента ДНК. Найстійкішими до опромінення є вуглець-вуглецеві зв'язки, які в 7,5 раза стабільніші, ніж фосфодіестерні. З азотистих основ найбільшу радіочутливість мають піримідинові основи. Так, пуринові азотисті основи удвічі стійкіші, ніж піримідинові.

Під дією іонізуючої радіації найчастіше ушкоджується лише одна нитка ДНК. При цьому відбуваються такі первинні пошкодження, як деамінування азотистих основ, утворення оксимів, димеризація або гідратація піримідинових основ тощо. Вторинні реакції – це дисоціації водневих зв'язків, конфігураційні зміни надмолекулярних структур ДНК, а також внутрішньо- і міжмолекулярні зшивання полімерних ланцюгів. Руйнування надмолекулярної структури – деспіралізація – обумовлена подвійними розривами ДНК. Деспіралізація виникає, якщо розриви ниток ДНК розташовані на відстані не більше 10 пар нуклеотидів один від одного.

Паталогічні процеси в організмі, зокрема загибель клітин, ріст пухлин пов'язують з хромосомними ураженнями соматичних клітин. При цьому ріст аутогенних ушкоджень хромосом зростає з віком людини. Сьогодні на основі численних радіобіологічних експериментів на клітинному і молекулярному рівнях однозначно прийнято концепцію безпорогової залежності “доза-біологічний ефект” дії радіоактивних речовин. Згідно з цією концепцією, навіть поодинокий слід, який залишає заряджена частинка речовини, створює уражувальний ефект в організмі. Уражувальний ефект, який здатний викликати порушення у спадковому апараті клітини, зокрема мутації (пошкодження послідовності ДНК у генах), приводить до їх онкогенної трансформації.

Залежно від характеру генетичних змін розрізняють точкові мутації, мутації геномів і хромосомні аберації (перебудови).

Точкові мутації належать до певної генної ділянки і є результатом зміни послідовності нуклеотидів у молекулі ДНК. Мутації геномів пов'язані із зміною кількості хромосом у клітині.

Хромосомні аберації, або перебудови є значнішими змінами структури хромосом (розриви або втрата хромосомаю якої-небудь ділянки тощо).

Хромосомна аберація і мутації геномів викликають, як, правило, значне відхилення від норми у їх носіїв. Наприклад, захворювання – синдром Дауна – розвивається у разі утворення трьох двадцять перших хромосом замість двох у нормі. Процеси, що приводять до утворення мутацій у результаті опромінювання, складні та остаточно не з'ясовані.

Генні мутації викликають надзвичайно різноманітні зміни ознак організму. Наприклад, відомі мутації в окремих генах людини, що приводять до спадкових захворювань. Відомі також мутації, що викликають зміни у різних органах та біохімічних процесах в організмі людини. Мутації в соматичних клітинах можуть приводити до загибелі клітин, а також вважаються однією з причин виникнення онкологічних захворювань у людей, які були опромінені. Мутації в клітинах ембріону, що розвивається, приводять до різних неуспадкованих вад розвитку.

Здатність іонізуючого випромінювання викликати мутації використовується при визначенні отриманої дози біологічними методами (у біодозиметрії). В основу найпоширенішого методу покладено аналіз хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові людини. За кількістю аберацій величину отриманої дози можна встановити навіть через багато років після опромінювання.

Тезу про відсутність порогу ушкоджувальної дії радіоактивного опромінення і повністю безпечних доз викладено в рішеннях Міжнародної комісії з радіоактивного захисту (МКРЗ), Міжнародного агентства з атомної енергії (МАГАТЕ) і Наукового комітету з дії атомної радіації (НКДАР) при ООН. **Відповідно до усіх рішень опромінення будь-якою як завгодно малою дозою пов'язано з ризиком канцерогенезу, порушення обміну речовин, пригнічення імунної системи, скорочення життя та ін.**

Хронічна променева хвороба. Хронічна променева хвороба розвивається в результаті тривалого опромінювання організму в малих дозах при сумарній дозі, що перевищує 0,7–1 Грей (Грей (Гр) у системі СІ – одиниця виміру поглинутої енергії будь-якого іонізуючого опромінення). Вона може бути викликана як зовнішнім, так і внутрішнім опроміненням, загальним або локальним. Протікання хронічної променевої хвороби, як правило, довготривале. Клінічна картина характеризується вираженим астеничним синдромом і помірним зниженням кількості лімфоцитів та інших елементів крові (цитопенія). При загальному тривалому опроміненні цитопенія може прогресувати. При цьому: 1) змінюється артеріальний тиск і частота пульсу (частіше зменшується); 2) змінюється моторика шлунково-кишкового тракту; 3) знижується ферментативна і гормональна функції.

Найважливішою особливістю хронічної променевої хвороби (так само, як і гострої) вважають віддалені наслідки опромінення, які виникають у людей та їхнього потомства через 10–20 і більше років після опромінювання. До таких наслідків належать онкологічні захворювання, катаракти, генетичні порушення, скорочення середньої тривалості життя.

Так, за даними Л.А. Булдакова (1997), “серед осіб, що перенесли променеву хворобу, частота онкологічних захворювань збільшується в 2–3 рази порівняно з їх частотою у неопроміненних осіб такого самого віку”.

Вплив опромінювання на статеву систему. Гонади (статеві залози) мають високу чутливість до дії іонізуючого випромінювання. Їх пошкодження є істотною компонентою радіаційного синдрому, який виникає у людини. Тому статеві залози разом з кістковим мозком віднесені до першої – найчутливішої групи критичних органів.

Вплив опромінювання на плід і потомство. Мутації, які при дії опромінення відбуваються в статевих клітинах, можуть згубно діяти безпосередньо на потомство. Так, мутації, які відбуваються на будь-якій стадії розвитку яйцеклітини, сперматозоїдів або в заплідненій яйцеклітині, з великою вірогідністю призводять до загибелі потомства або появи потомства із серйозними аномаліями. Мірою генетичної дії іонізуючого випромінювання є доза, що подвоює частоту мутацій порівняно з їх кількістю при дії природного радіоактивного фону. Її значення визначають лише дуже приблизно: 0,1–1 Грей.

Хронічне опромінення у дозі 1 Грей за покоління (для людини – 30 років) веде до появи близько 2000 серйозних випадків генетичних захворювань на кожен мільйон живих новонароджених.

Опромінення на стадії ембріогенезу викликає зміни, які здатні привести до розвитку патології навіть на пізніх стадіях розвитку організму. Згідно із статистичними даними, частота виникнення лейкозу (білокрів'я) у дітей, що народилися від опроміненних в період вагітності матерей, приблизно удвічі перевищує норму.

Променевий стрес. Відомо два види стрес-реакції організму на умови середовища, що змінюються: соматичний стрес і емоційний стрес. Соматичний стрес розвивається у відповідь на радіаційне, термічне, механічне, хімічне і тому подібні подразники (температурні, больові та інші відчуття як сигнал пошкодження). Емоційний стрес виникає тільки у високоорганізованих організмів. У його основі лежить дія емоційних навантажень на центральну нервову систему.

Радіаційний імунодефіцит. Як відомо, імунітетом називають здатність організму розпізнавати чужорідний матеріал (бактерії, віруси, грибки та прості антигени), що вторглися в організм або утворилися в його тканинах, і мобілізувати клітини для швидкого та ефективного видалення

цього матеріалу. Імунітет поділяють на неспецифічний – такий, що передається за спадковістю та скерований проти різних антигенів, і специфічний, придбаний протягом життя в результаті зустрічі з конкретним антигеном і скерований тільки проти цього антигену.

Імунодефіцити – це кількісні або функціональні дефекти імунної системи. Імунодефіцити бувають первинні і вторинні. Первинні найчастіше обумовлені генетичними порушеннями.

Вторинні імунодефіцити виникають при дії несприятливих чинників зовнішнього середовища, порушенні живлення, старінні. Існує декілька груп вторинних імунодефіцитів.

Радіаційний імунодефіцит обумовлений дією іонізуючого випромінювання і належить до групи вторинних. Формування вторинних імунодефіцитів пов'язане з високою радіочутливістю імуноцитів.

Під назвою імуноцити об'єднують лімфоцити та моноцити – макрофаги, що належать до основних клітин імунної системи.

Після катастрофи на Чорнобильській АЕС велику увагу приділяють дослідженню впливу хронічного опромінювання у малих дозах на імунну систему людей – учасників ліквідації аварії і жителів забруднених радіонуклідами регіонів.

У цих груп людей виявлені численні прояви імунодефіцитів (зниження числа зрілих Т-лімфоцитів периферичної крові, зниження нормального рівня синтезу імуноглобулінів і саме тієї частини, яка захищає слизові оболонки дихального та шлунково-кишкового трактів від хвороботворних мікробів; підвищення вмісту у крові інших імуноглобулінів, деякі з яких є чинником розвитку алергічних реакцій тощо).

Крім лабораторних проявів імунодефіцитів, у жителів забруднених районів спостерігається підвищення імунозалежних захворювань. Збільшилася активність лімфотропних вірусів, виросла кількість захворювань, які викликаються ними, в багато разів збільшилося число алергічних захворювань. У людей, які страждають на хронічні аутоімунні хвороби, почастишали випадки загострень. Причинами цього називають:

- Порушення при дії малих доз випромінювання функціонування одного з центральних органів імуногенезу – тімусу (вилочкової залози).
- При тривалій дії радіаційного випромінювання в малих дозах спостерігається реактивність клітин імунної системи. Вони знаходяться в стані тривалого збудження, що викликає зрив скерованої імунної відповіді на антиген і виявляється у вигляді дефектів імунітету.

Вплив опромінювання на тривалість життя. Під дією опромінювання зменшуються резервні можливості організму, що приводить до скорочення тривалості життя опроміненого організму.

Віддалені наслідки опромінювання. Під віддаленими наслідками опромінювання розуміють різні патологічні зміни організму, які виникають через певний час після опромінювання (у людини – через 10–20 років і більше).

Віддалені наслідки опромінювання полягають у виникненні в різних тканинах організму фіброзів (пухлин) унаслідок пошкодження кровоносних судин і дегенерації клітин і тканин.

Віддаленими наслідками опромінювання є, як уже зазначалося, розвиток катаракти (помутніння) кришталика ока, ураження нирок, порушення функції ендокринних залоз, ослаблення імунітету.

Наприклад, дослідження структури і частоти онкологічних захворювань щитоподібної залози у зоні радіаційного забруднення дало підставу стверджувати, що ризик розвитку раку щитоподібної залози, який індукується радіоактивним йодом, найвищий у осіб, які були опромінені у ранньому дитячому віці.

В основу віддалених наслідків опромінювання на клітинному рівні покладено три типи порушень, що виникають у результаті безпосередньої дії іонізуючого випромінювання (первинне порушення): 1) загибель клітин, яка веде до непоправної втрати деякої частини або всіх елементів певного клітинного різновиду; 2) тривале збереження неспадкових змін у пошкоджених клітинах. Неспадкові зміни в тканинах, де слабо виражена зміна клітинного складу (нервова, м'язова тощо), можуть набувати значення чиннику, що діє тривало; 3) мутації. Ці порушення більш значні для тканин з клітинним складом, що швидко оновлюється, оскільки, виникнувши на рівні материнських (стовбурових клітин), вони можуть відтворюватися невизначено довго.

Часто первинні порушення стають причиною розвитку вторинних змін, безпосередньо не пов'язаних з дією опромінювання. Найчастіше вторинні зміни мають компенсаторний характер (компенсація функцій відбувається за рахунок життєздатних елементів пошкоджених тканин і органів). Це насамперед гіперплазія – збільшення числа клітин внаслідок їх надмірного новоутворення.

Отже, можна стверджувати, що споживання харчових продуктів, які містять радіонукліди навіть у межах допустимих рівнів, затверджених Головним державним санітарним лікарем України, не є безпечним для організму людини.

9.2. Контроль за вмістом радіонуклідів у продуктах харчування і продовольчій сировині

Питому активність споживання радіонуклідів у харчових продуктах в сумарній кількості можна подавати у одиницях кюрі (Ки). 1 Ки – це одиниця активності радіоактивних речовин, що означає активність препарату

певного ізотопу, в якому за 1 секунду відбувається $3,7 \cdot 10^{10}$ актів розпаду. Похідними одиницями є мілікюрі ($1 \text{ мКі} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ Кі}$), мікрокюрі ($1 \text{ мкКі} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ Кі}$), нанокюрі ($1 \text{ нКі} = 1 \cdot 10^{-9} \text{ Кі}$), піко-кюрі ($1 \text{ пКі} = 1 \cdot 10^{-12} \text{ Кі}$), кілокюрі ($1 \text{ кКі} = 1 \cdot 10^3 \text{ Кі}$) та мекгакюрі ($1 \text{ МКі} = 1 \cdot 10^6 \text{ Кі}$).

За Міжнародною системою одиниць (Сі), радіоактивність виражається у беккерелях (Бк). 1 Бк – це активність такої кількості радіоактивних речовин, в якій за 1 секунду відбувається один ядерний розпад, або 0,027 нКі.

З урахуванням фактичного споживання продуктів, води та індивідуальних особливостей, у складі раціону дорослих і дітей добовий рівень активності радіоактивних речовин становить $2,5\text{--}3,5 \cdot 10^7 \text{ Кі}$ на 1 добу, що відповідає середній розрахунковій граничній кількості добового надходження активності $3,0 \cdot 10^7 \text{ Кі}$ ($1,1 \cdot 10^4 \text{ Кі}$ на рік), або річній дозі – 5 бер. 1 Бер – енергія будь-якого виду випромінювання, яка поглинута 1 г тканини, при цьому спостерігається той самий біологічний ефект, що і при поглиненій дозі в 1 рад фотонного випромінювання. 1 рад дорівнює 0,01 Дж/кг. Використовують також похідні (дробні) одиниці: мілібер (мбер), $1 \text{ мбер} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ бер}$; мікробер (мкбер), $1 \text{ мкбер} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ бер}$; нанобер (нбер), $1 \text{ нбер} = 1 \cdot 10^{-9} \text{ бер}$. В одиницях СІ також використовується Зіверт (Зв), $1 \text{ Зв} = 100 \text{ бер}$.

Норми радіаційної безпеки України (НРБУ) складаються із системи принципів, критеріїв, нормативів та правил, виконання яких обов'язкове в політиці держави щодо забезпечення протирадіаційного захисту людини та радіаційної безпеки. НРБУ-97 розроблено відповідно до основних положень Конституції та Закону України “Про забезпечення санітарного та епідеміологічного благополуччя людини”. Вміст радіонуклідів в продуктах харчування до 2006 року регламентувався державними гігієнічними нормами (ДР-97) “Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr у продуктах харчування та питній воді”, затвердженими Головним державним санітарним лікарем України 25 червня 1997 р. Зазначимо, що світові допустимі норми, зокрема, російські та білоруські, значно жорсткіші, ніж українські.

У 2006 році набув чинності наказ МОЗ України №256 від 03.05.2006, що затверджує державний гігієнічний норматив 6.6.1.1-130-2006 “Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr у продуктах харчування та питній воді”. У ньому значення допустимих рівнів забезпечують неперевищення межі річної ефективної очікуваної дози опромінення населення 1 мЗв за рахунок внутрішнього опромінення від суми радіонуклідів ^{137}Cs та ^{90}Sr , що надходять протягом року в організм з продуктами харчування та питною водою. Нормативний документ узгоджує перелік продуктів харчування з номенклатурою, що застосовується в інших нормативних документах у сфері безпеки та якості продуктів харчування; диференціює нормативи за окремими групами продуктів

харчування, де в результаті технологій переробки спостерігається концентрація радіонуклідів або їх розбавлення.

Для розрахунків використано складові раціону та рівні споживання харчових продуктів відповідно до постанови Кабінету міністрів від 14.04.2000 р. №656 “Про затвердження наборів продуктів харчування, наборів непродовольчих товарів та наборів послуг для основних соціальних і демографічних груп населення” (із змінами) з урахуванням фактичного середньостатистичного раціону жителів України за даними Держкомстату України та референтні значення споживання води.

Цей нормативний документ вперше встановлює достовірність контролю продуктів харчування та питної води на рівні довірчої імовірності 0,95. За цим нормативним документом продукт харчування щодо його придатності до використання оцінюють з урахуванням похибок вимірювальних приладів при виконанні контролю питомих активностей радіонуклідів ^{137}Cs та ^{90}Sr у цьому продукті.

Державний гігієнічний норматив 6.6.1.1-130-2006 “Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr у продуктах харчування та питній воді” регламентує вміст радіонуклідів ^{137}Cs та ^{90}Sr у питній воді та продуктах харчування, що реалізуються на території України або ввозяться на територію України з метою реалізації.

Під час розроблення нормативу як критичні були прийняті групи дорослих осіб (в розрахунках за ^{137}Cs) та дітей і підлітків віком 12–17 років (в розрахунку за ^{90}Sr) із харчовим раціоном, типовим для мешканців України, і вмістом радіонуклідів ^{137}Cs та ^{90}Sr у всіх продуктах, що споживаються, на рівні ДР-97. При цьому було враховано вікову залежність споживання продуктів харчування.

Було використано такі принципи розрахунку та використання значень допустимих рівнів ^{137}Cs та ^{90}Sr у продуктах харчування:

1. Значення допустимих рівнів мають забезпечити неперевищення межі річної ефективної очікуваної дози опромінення населення 1 мЗв за рахунок внутрішнього опромінення окремо від радіонуклідів ^{137}Cs та ^{90}Sr , що надходять протягом року в організм з продуктами харчування та питною водою.

2. *Умовам п.1 відповідає активність добового раціону 210 Бк/добу для ^{137}Cs та 35 Бк/добу для ^{90}Sr . Наведені величини використовуються виключно для розрахунків значень допустимих рівнів і не є предметом гігієнічного регламентування у межах нормативів допустимих рівнів радіонуклідів.*

3. У розрахунках (табл. 9.1) прийнято склад середньорічного добового раціону дорослої особи, кг.

Таблиця 9.1

Середньорічний добовий раціон

М'ясо і м'ясні продукти в перерахунку на м'ясо	0,186
Молоко і молочні продукти в перерахунку на молоко	1,022
Яйця, шт.	0,745
Риба	0,048
Картопля	0,359
Овочі	0,279
Фрукти	0,129
Хліб	0,386
Разом	2,410

4. Прийнято також, що доросла особа споживає за добу 2,2 л води (800 л на 1 рік).

5. Розрахунки допустимих рівнів для кожного із продуктів проведені з врахуванням його відносної ролі у постачанні певного радіонукліда в організм на підставі статистичного аналізу даних про вміст радіонуклідів у продуктах харчування в різних місцевостях.

6. Продукт (крім спеціальних продуктів дитячого харчування) вважається придатним до реалізації і споживання, якщо виконується співвідношення:

$$\frac{C_{Cs}}{ДР_{Cs}} + \frac{C_{Sr}}{ДР_{Sr}} \leq 1,$$

де C_{Cs} і C_{Sr} – результат вимірів питомої активності радіонуклідів ^{137}Cs та ^{90}Sr у цьому харчовому продукті; $ДР_{Cs}$ і $ДР_{Sr}$ – нормативи вмісту ^{137}Cs та ^{90}Sr для цього харчового продукту, Бк/кг, Бк/л (табл. 9.2):

Таблиця 9.2

Значення допустимих рівнів питомих активностей радіонуклідів ^{137}Cs та ^{90}Sr у продуктах харчування та питній воді

№ з/п	Найменування продукту	ДР _{Cs} , Бк/кг	ДР _{Sr} , Бк/кг
1	2	3	4
1.	Зерно, борошняно-круп'яні та хлібобулочні вироби		
	1.1. Зерно продовольче, у т.ч. пшениця, жито, овес, ячмінь, просо, гречка, рис, кукурудза, сорго та інші зернові культури	50	20
	1.2. Зерно бобових сушене, у т.ч. горох, квасоля, сочевиця, боби тощо	50	30
	1.3. Борошно, борошняні хлібопекарські суміші, крупа, крохмаль, зерно плющене чи перероблене в пластівці; макаронні вироби, круп'яні вироби, толокно; напівфабрикати зернові; готові продукти, виготовлені із зерна, зернових культур, у т.ч. сухі сніданки, мюслі, продукти, одержані шляхом здуття чи обсмажування зернових тощо	30	10

Продовження табл. 9.2

1	2	3	4
	1.4. Соєві боби сушені, продукти переробки сої, у т.ч. соєвий білок, борошно, готові вироби тощо	50	30
	1.5. Хліб та хлібобулочні вироби, у т.ч. з добавками; продукти борошняні, у т.ч. борошняні кондитерські вироби, напівфабрикати з тіста	20	5
2.	Молоко та молочні продукти		
	2.1. Сире товарне молоко для промислової переробки (крім продуктів дитячого харчування), молоко рідке та вершки, сироватка молочна; продукти кисломолочні, у т.ч. сири свіжі, йогурти, йогуртні продукти, десерти кисломолочні свіжі, напої кисломолочні та інші; продукти, вироблені на основі молока та вершків, у т.ч. з додаванням немолочних компонентів (морозиво, виготовлене на основі молока чи вершків, торти з морозива, напої молочні, десерти молочні тощо)	100	20
	2.2. Масло вершкове (у т.ч. масло коров'яче, спреди, молочний жир та інше); бутербродні пасти на основі масла вершкового	200	40
	2.3. Сири сичужні тверді, сири розсольні, сири плавлені, сири голубі	200	100
	2.4. Молоко та вершки концентровані або згущені, молоко та вершки згущені з наповнювачами	300	60
	2.5. Продукти молочні сухі, у т.ч. молоко, вершки, казеїн та інші; сухі молочні суміші, концентрати харчові на основі молока	500	100
	2.6. Сире товарне молоко для промислової переробки (для продуктів дитячого харчування)	40	5
3.	М'ясо та м'ясопродукти		
	3.1. М'ясо забійних тварин, птиці (свіже, охолоджене, заморожене) без кісток для промислової переробки; м'ясо, харчові субпродукти (у т.ч. кишки-сирець, кров харчова) забійних тварин та свійської птиці свіжі, заморожені, різних способів обробки; продукти їх переробки, у т.ч. напівфабрикати, готові продукти, ковбаси, консерви м'ясні та м'ясо-рослинні	200	20
	3.2. М'ясо диких тварин та птиці	400	40
	3.3. Жир забійних тварин (у т.ч. шпик) та свійської птиці, продукти його переробки	100	30
	3.4. М'ясо забійних тварин, свійської птиці сушене та продукти його переробки	400	40
	3.5. Кістки тварин та птиці всіх видів	50	200
	3.6. Желатин	150	50

1	2	3	4
4.	Риба, нерибні об'єкти промислу та продукти їх переробки		
	4.1. Риба свіжа та морожена різних способів обробки; риб'ячий жир, ікра (у т.ч. пгучна), молочко та інші рибні продукти; продукти переробки, у т.ч. рибні напівфабрикати, готові продукти з риби (масло рибне, масло ікорне, рибні пасти та інше), рибні пресерви та консерви	150	35
	4.2. Нерибні об'єкти промислу (ракоподібні, моллюски та інші водяні безхребетні, м'ясо земноводних, плазунів та морських ссавців) свіжі та морожені, різних способів обробки; продукти їх переробки, у т.ч. напівфабрикати, готові продукти, консерви; жир морських ссавців	150	35
	4.3. Сушені або в'ялені риба та нерибні об'єкти промислу (ракоподібні, моллюски та інші водяні безхребетні, м'ясо земноводних, плазунів та морських ссавців)	300	70
	4.4. Водорості, морські трави та продукти їх переробки	200	70
	4.5. Водорості та морські трави сушені	600	200
5.	Яйця птиці та продукти їх переробки		
	5.1. Яйця птиці та рідкі яєчні продукти; напівфабрикати та готові вироби з яєць птиці	100	30
	5.2. Сушені продукти переробки яєць птиці, у т.ч. яєчний порошок, сушені білок, жовток; сухі суміші, вироблені на основі яєць птиці	400	100
6.	Овочі та продукти їх переробки		
	6.1. Картопля свіжа та продукти переробки картоплі, у т.ч. картопля консервована, картопля заморожена; кулінарні картопляні вироби, напівфабрикати з картоплі та інше	60	20
	6.2. Свіжі овочі (листові, у т.ч. столова зелень, плодови, баштанні, коренеплоди), бобові, кукурудза цукрова, гриби (культивовані); продукти переробки овочів, у т.ч. напівфабрикати, готові продукти, соки, консерви та інше	40	20
	6.3. Овочеві концентрати (у т.ч. томатна паста, томатні соуси, кетчупи тощо)	120	50
	6.4. Сушені овочі (у т.ч. картопля), гриби (культивовані) та овочеві суміші; продукти переробки сушених овочів	240	80
7.	Фрукти та ягоди		
	7.1. Фрукти та ягоди свіжі, заморожені, консервовані; соки фруктові та ягідні	70	10
	7.2. Продукти переробки фруктів та ягід (варення, пасти, джеми, повидло, желе та інше)	140	20
	7.3. Сухі фрукти та ягоди, у т.ч. продукти сублімаційної сушки, сухі суміші на фруктовій та ягідній основі	240	40

1	2	3	4
	7.4. Горіхи та продукти їх переробки	70	10
	7.5. Суміші соків фруктових-ягідних з овочевими	50	15
8.	Цукор, кондитерські вироби (карамель, ірис, пастила, мармелад тощо), желеві вироби, шоколад та вироби з нього; гумка жувальна	50	30
9.	Гриби та ягоди дикорослі свіжі, заморожені, консервовані	500	50
10.	Гриби та ягоди дикорослі сушені	2500	250
11.	Насіння олійних культур (соняшнику, кунжуту, арахісу, маку та інших, за винятком сої); продукти їх переробки, за винятком рослинних жирів та олій	70	10
12.	Жири та олії рослинні, продукти, вироблені на їх основі, у т.ч. маргарини, кулінарні жири, кондитерські жири, креми та інше	100	30
13.	Чай байховий, пресований, ароматизований, з рослинними домішками; кава зелена, смажена (у зернах, мелена, розчинна); какао-боби, какао терте, какао-порошок; сухі розчинні напої на основі чаю, какао, кави та замінників кави (обсмажений солод, цикорій та інше)	200	50
14.	Вода питна (з підземних джерел питного водопостачання вода нормується і за вмістом природних радіонуклідів)	2	2
15.	Напої		
	15.1. Мінеральна вода (з підземних джерел питного водопостачання вода нормується і за вмістом природних радіонуклідів)	10	5
	15.2. Безалкогольні та слабоалкогольні напої, у т.ч. на основі рослинної сировини; пиво, квас, морозиво соковмісне; концентрати напоїв, які не включені до інших розділів	20	20
	15.3. Алкогольні напої (за винятком пива)	50	30
16.	Лікарські рослини сушені; фіточаї, мате (парагвайський чай), каркаде (суданська троянда) та інші	200	100
17.	Тютюн та тютюнові вироби	120	50
18.	Біологічно активні добавки (БАД) усіх видів; екстракти та загущувачі харчові рослинного походження (речовини з вмістом пектину, пектинати та пектати; агар-агар та інші клеї та загусники рослинного походження)	200	50
19.	Прянощі; спеції та їх суміші; приправи, у т.ч. соуси (соевий соус, грибний та інші), за винятком томатних соусів, гірчиця (готова, гірчичний порошок), салатні заправки, майонез та інше	120	50
20.	Харчові добавки та їх суміші (барвники натуральні та штучні, стабілізатори, емульгатори, ароматизатори, наповнювачі та інші); оцет; сода харчова; дріжджі; харчові концентрати для виготовлення перших і других страв, десертів, мусів, кремів та ін., які не включені до переліку в інших пунктах; супи та бульйони швидкого приготування; солодовий екстракт	150	50

1	2	3	4
21.	Сіль кухонна харчова та сольові суміші	120	30
22.	Мед та продукти бджільництва	200	50
23.	Продукти дитячого харчування		
	Готові продукти дитячого харчування, сухі молочні суміші	40	5

Примітки: якщо харчовий продукт містить у собі різні компоненти, які можна віднести до різних класифікаційних груп (наприклад, борошняні вироби з начинкою, консерви м'ясо-рослинні тощо), радіаційний контроль проводиться за компонентами, які визначає орган, що здійснює контроль; допустимі рівні вмісту радіонуклідів у концентраті, у розбавленому стані повинні порівнюватись до допустимих рівнів відповідних натуральних продуктів.

Допустимі рівні вмісту радіонуклідів у воді, молоці та інших напоях визначають у Бк на 1 л, в інших продуктах – у Бк на 1 кг.

У випадку, якщо:

$$\frac{C_{Cs}}{DP_{Cs}} + \frac{C_{Sr}}{DP_{Sr}} > 1,$$

реалізація продукту заборонена.

Спеціальні продукти дитячого харчування придатні до споживання, якщо питомі активності радіонуклідів окремо ^{137}Cs та ^{90}Sr в цьому продукті не перевищують нормативів, зазначених вище.

Контроль вмісту ^{137}Cs та ^{90}Sr у харчових продуктах та питній воді проводиться на основі чинних стандартів, методичних вказівок, узгоджених Головним державним санітарним лікарем України.

Радіологічний контроль сільськогосподарської сировини та продовольчих товарів здійснюється органами і установами санітарно-епідеміологічної служби Міністерства охорони здоров'я України, ветеринарною і агрохімічною службами.

Радіологічний контроль продукції тваринного та рослинного походження здійснюється в колективних сільськогосподарських підприємствах і на підприємствах харчової промисловості (м'ясокомбінатах, молокозаводах) при передачі сировини на переробку або зберігання, а також на ринках.

Для дослідження води та харчових продуктів відбирають проби в місцях найбільшого забруднення продуктів і за допомогою приладів встановлюють ступінь забрудненості.

При відбиранні проб їх вміщують у скляні балони або поліетиленові мішки за спеціальною методикою і скеровують у радіометричну лабораторію, де за допомогою спеціальних радіоелектронних приладів визначають кількість радіонуклідів. Продукти, які містять радіонукліди в межах норм, встановлених

Головним державним санітарним лікарем України, можна реалізувати споживачам. У разі завищення норм питання про використання кожної партії товару вирішують після погодження з Міністерством охорони здоров'я України.

Ветеринарно-санітарну експертизу на ринках слід проводити з обов'язковим урахуванням результатів радіометричних вимірювань, що здійснюються у типових лабораторіях ветсанекспертизи та агропрому, обладнаних дозиметричними і радіометричними приладами.

Усі види продукції підлягають обов'язковому радіометричному контролю в лабораторії, яка видає дозвіл на їх продаж, якщо вміст радіонуклідів у межах встановлених норм.

9.3. Сполуки-радіопротектори

Деякі харчові продукти можуть слугувати радіопротекторами, тобто зменшувати або усувати шкідливий вплив радіонуклідів завдяки різним механізмам дії. Вони повинні відповідати трьом критеріям: бути стабільними, ефективними та нетоксичними.

Доволі ефективними радіопротекторами є багато відновників, які проявляють короточасну дію. Захисна дія цієї групи речовин полягає в здатності зменшувати концентрацію кисню та продуктів радіолізу води (вільних радикалів) у клітині.

Значну протипроменеву дію має аскорбінова кислота. Виявлена незначна радіопротекторна дія етилового спирту. До речовин, що порушують транспорт та утилізацію кисню, відносять також адреналін, гістамін, нітрити, азиди, ціаніди.

Механізм дії нітритів обумовлений переважно транспортною гіпоксією, що виникає в результаті перетворення під їхнім впливом гемоглобіну в метгемоглобін. Протипроменеву дію ціанідів пов'язують з їхньою здатністю блокувати активність залізовмісних дихальних ферментів.

Отже, радіозахисний ефект перелічених сполук у різному ступені пов'язаний з гіпоксією клітин і тканин та порушенням процесів утилізації в них кисню.

Недоліки існуючих у цей час хімічних радіопротекторів – це переважно побічні токсичні ефекти та обмеження тривалості їх дії у часі (1–4 год).

Інша група речовин-радіопротекторів – це харчові речовини, які підвищують загальну стійкість організму й опірність інфекції або стимулюють активність кровотворної системи.

Механізм їх протипроменевої дії принципово відмінний від препаратів короточасної дії. Вони підвищують загальну стійкість організму та опірність інфекції або стимулюють активність кровотворної системи.

З істивних продуктів виробляють препарати, до яких належать: метилтестостерон, фітоуреаза (білковий фермент), кип'ячене коров'яче молоко (ін'єкцій), поліфлавін, женьшень, екстракт гречки, калієві й магнієві солі аспарагінової кислоти, альгінати, пектин, сульфат декстрину, глікоген.

Перераховані препарати радіозахисту мають ряд загальних властивостей. Вони виявляються неефективними, якщо ці речовини вводяться безпосередньо перед опроміненням.

Через те, що більшість засобів і методів біологічного захисту стимулюють кровотворну активність, вони можуть бути перспективні при хронічному опроміненні дозами нижче летальних.

Увесь комплекс заходів захисту від внутрішнього опромінення реалізується у двох напрямках. Перший з них передбачає застосування різних прийомів і технічних засобів, спрямованих на запобігання або обмеження радіоактивного забруднення об'єктів навколишнього середовища. Насамперед для цього необхідно послабити забруднення кожного з харчових ланцюгів надходження радіонуклідів усередину організму. До таких заходів належить застосування прийомів (механічний, агротехнічний, хімічний, агрохімічний), які зменшують рухливість радіонуклідів у системі ґрунт – рослина. Це знімання забрудненого шару землі, внесення добрив, вапнування (бо у кислому середовищі радіонукліди переходять у розчинний стан і засвоюються рослинами). Органічні добрива збільшують сорбційну ємність ґрунтів. При цьому вони перешкоджають надходженню в рослини ^{90}Sr , ^{60}Cs тощо.

Ціль заходів другого напрямку – профілактика й терапія ураження радіонуклідами у результаті їхнього потрапляння на поверхню тіла або всередину організму.

Медична допомога у випадку потрапляння радіонуклідів усередину організму може вестися в декількох напрямках:

1. Механічне видалення – промивання шлунку, введення сорбентів, комплексоутворювачів.
2. Введення радіопротекторів (антиоксидантів, речовин, що знижують ефект біологічної дії опромінення).
3. Прискорення виведення інкорпорованих радіонуклідів за допомогою різних препаратів.

Такі препарати поділяються на два класи.

Сполуки, що прискорюють виведення радіонуклідів, локалізованих в органах і тканинах:

а) нерадіоактивні аналоги-конкуренти (препарати йоду – аналоги ^{131}I , препарати калію – аналоги ^{137}Cs і кальцію – аналоги ^{90}Sr). Багато з цих елементів входять до складу харчових продуктів: кальцій міститься у сирі, перці, кабачках, кропі; калій – у баклажанах, горошку, картоплі, помідорах, буряку;

б) комплексоутворювачі (трилон Б, альгінати).

Доцільно застосовувати речовини, які прискорюють обмін речовин (питний режим, біологічно активні речовини). Наприклад, дія червоного вина у підвищених дозах сприяє кровотворенню, а деякі фенольні сполуки, що містяться в них (антоціани, катехіни), здатні утворювати з деякими радіонуклідами важкорозчинні комплекси, які потім виводяться з організму. Однак кількість фенольних сполук у винах мала, а радіонукліди дуже швидко потрапляють до критичних органів, тому вживання алкоголю через 1–2 год після опромінення не має сенсу. Набагато корисніше пити свіжозаварений зелений чай, він багатший на фенольні сполуки та вітаміни, має антиоксидантні властивості, зменшує проникність і ламкість капілярів.

В останні роки з'явилися роботи з досліджень захисної активності амінокислот (гліцину, цистеїну, глутамінової кислоти тощо) та їх похідних. Підвищений інтерес до амінокислот та інших сполук, близьких до природних метаболітів, пов'язаний насамперед з тим, що вони практично нетоксичні та можуть слугувати ендogenousними радіопротекторами.

Увагу дослідників привернула антимутагенна активність α -токоферолу (вітаміну Е). Ця сполука здатна пригнічувати мутагенез, викликаний хімічними і фізичними мутагенами, вірусами, старінням.

Велика увага приділяється дослідженню антимутагенної дії різних рослин. Численні позитивні результати, отримані при випробуванні антимутагенної дії рослин, викликали інтерес до рослинних екстрактів у радіобіологів. Зокрема, показано пригнічення мутаційного процесу, що індукується іонізуючою радіацією у дрозофіли, фітонцидами часнику та витяжкою з листя евкаліпта.

Більшість дослідників поділяють точку зору щодо того, що захисна дія радіопротекторів найчастіше пов'язана з "біохімічним шоком", викликаним ними у клітині. Так або інакше дію радіопротекторів, що захищають від променевої загибелі, пов'язують з їх впливом на клітинний метаболізм. У зв'язку з цим нам здається цікавою гіпотеза Лангендорфа, згідно з якою існує прямий зв'язок між радіопротекторами і механізмом дії цАМФ (циклоаденозин-5'-монофосфату). На думку авторів цієї гіпотези, протектор транспортується до клітин, де взаємодіє з рецепторами аденіл-циклазної системи. Така взаємодія між рецепторами та протекторами викликає активацію аденіл-циклазної системи, роль якої полягає в перетворенні АТФ на циклічну АМФ. Активація цієї ензимної системи приводить до збільшення рівня цАМФ у клітинах. Очевидно, ефективність протекторів в захисті тварин обумовлена їх здатністю стимулювати специфічну фізіологічну активність. Для того, щоб отримати ефективний захист, необхідний вищий рівень цАМФ у клітині, ніж у нормі.

Отже, згідно з цією гіпотезою, механізм дії радіопротекторів різноманітної хімічної природи зводиться до стимулювання реакцій, що підвищують рівень циклічних АМФ у клітині. **Як відомо, саме молекулам цАМФ зазвичай**

відводиться роль регуляторів метаболічних процесів. Можливо, ці процеси можуть сприяти репарації (виправленню пошкоджень у ДНК). Гіпотеза Лангендорфа пояснює роль радіопротекторів у захисті від загибелі опромінених тварин.

9.4. Визначення радіоактивності у продуктах харчування

9.4.1. Визначення питомої сумарної β-радіоактивності м'яса, кісток та м'ясних продуктів за питомою активністю зольних залишків

Об'єкти дослідження:

Зразки м'яса та вторинних продуктів забою різних видів тварин та птиці, м'ясні продукти в асортименті, яйця та яйцепродукти.

Матеріали, реактиви та обладнання:

- радіометр;
- ваги аналітичні;
- поліетиленові пакети;
- ніж;
- м'ясорубка;
- тиглі порцелянові;
- чашки;
- ексикатор з висушеним CaCl_2 ;
- ступка із піском;
- ваги технічні;
- шпателі;
- скляні палички;
- азбестові пластинки;
- газові пальники або електроплитки;
- електропіч;
- сушильна шафа на 105–110 °С;
- респіратор "Пелюсток";
- вата;
- марля;
- інфрачервона лампа;
- етанол;
- еталонний препарат ізотоп ^{40}K (200–300 мг KCl).

За малої радіоактивності об'єктів її не вдається виявити експрес-методом, тому сумарну β-активність визначають за зольним залишком проби. Попередньо пробу концентрують (озоляють). Наважку отриманої золи певної маси (200 або 300 мг) розміщують на стандартній алюмінієвій підложці площею 2,5 см², визначають швидкість рахунку N_0 (імп/хв) та розраховують сумарну питому β-радіоактивність золи, а потім з урахуванням концентрування за допомогою озолення визначають сумарну питому β-радіоактивність проби.

Сумарна β-радіоактивність відображає питому радіоактивність (Кі/кг або Кі/л) об'єктів ветеринарного нагляду, обумовлену сумішню β-випромінювальних ізотопів невідомого складу. Визначивши її, можна швидко (протягом дня) дізнатися про рівень забруднення об'єктів радіоактивними речовинами.

Калій, що входить до складу досліджуваних об'єктів за рахунок вмісту у ньому природного радіоактивного ізотопу калію-40 (0,0119 %), створює питому радіоактивність порядку $n \cdot 10^{-9}$ Кі/кг сирової проби. Сумарна β-активність об'єктів при дефіциті калію у пробі обумовлюється підвищеним вмістом штучних радіоізотопів продуктів ядерного поділу, серед яких можуть бути радіоізотопи високої радіотоксичності (наприклад, йод-131, стронцій-90, цезій-137 та ін.). У цьому випадку рівень сумарної питомої радіоактивності об'єкта буде вищим за обумовлений ізотопом калію-40. Тому, визначивши сумарну β-активність проби, необхідно порівняти отримані результати з розрахованою активністю проби, обумовленою калієм-40 (табл. 9.3).

Таблиця 9.3

Питома β-активність ($n \cdot 10^{-9}$ Кі/кг) деяких кормів та продуктів, обумовлена присутністю калію-40

Продукт	Питома β-активність
Молоко коров'яче	1,0
Яловичина	2,5
Свинина	1,9
М'ясо кролика	2,9
Риба	1,9

Підготовка проб. Зразок проби повинен бути типовим для об'єкта, а маса (об'єм) такою, щоб після концентрування отримати достатню кількість золи для визначення сумарної β-активності та проведення радіохімічного аналізу. Строки відбору проб визначаються видом продукту, сезонністю його отримання та рівнем радіоактивності (табл. 9.4).

Відбираючи проби, дотримуються таких правил.

Проби м'яса беруть з нежирної частини туші. Для аналізу можна використовувати м'язи шиї або кінцівок. Однотипність проб м'яса, що відбираються, дає змогу порівняти отримані результати при дослідженні м'яса тварин різних видів, породи та віку.

Строки та норми відбору проб для дослідження на радіоактивність

Об'єкт	Строки відбору проб	Маса проби, кг
М'ясо	Весна та осінь	2–3
Кістки	Весна та осінь	0,5
Концентровані корми	Осінь (у міру надходження)	1–2
Молоко	Щоквартально	5–6
Риба свіжа	У міру надходження	3,0
Вода	Весна та осінь	Необхідний об'єм

Однотипності слід дотримуватись і при відборі проб кісток, оскільки відклади остеотропних (кісткових) радіоізотопів (наприклад, стронцію-90) нерівномірні не тільки в різних кістках кістяку, але і в різних ділянках однієї і тієї самої кістки. Для дослідження зручно брати останні ребра, препаруючи їх з плевральної поверхні, що дає змогу зберегти товарний вигляд туші.

За невеликої маси птиці на аналіз беруть 3–4 тушки, відділяють м'ясо від кісток та роблять середню пробу. М'язи та кістки досліджують окремо.

Яйця відбирають від курей з однієї птахоферми, які знаходилися в однакових умовах і годувалися однаковими кормами. Для аналізу беруть 2–4 десятка яєць та об'єднують їх у середню пробу. Всю пробу яєць розділяють перед аналізом на їстівну частину (білок та жовток) і шкаралупу, яку досліджують окремо. Забруднені зовні яйця не слід включати у пробу. Пробу яєць транспортують у цілому вигляді в упаковці, яка забезпечує їх збереження.

Приймають та попередньо обробляють доставлені в лабораторію проби у спеціальному приміщенні, обладнаному витяжними та сушильними шафами, муфельними печами, приладами для миття тари, посуду і за необхідності – проб.

Матеріал перед взяттям середньої проби добре перемішують. М'ясо попередньо подрібнюють ножом або у м'ясорубці. Маса середньої проби повинна бути такою, щоб маса отриманого зольного залишку була достатньою для здійснення двох радіохімічних досліджень (40–60 г). Рекомендації наведено в табл. 9.5.

Проводять попередню обробку проб, яка полягає в їх мінералізації. Використані при цьому методи можуть бути різні залежно від виду досліджуваного матеріалу, хімічної природи радіонуклідів, які визначаються, та схеми радіометричного аналізу.

Процес мінералізації складається з 3-х послідовних етапів: висушування, обуглювання та озолення проб.

Приблизний вихід золи із деяких видів проб

Проба	Вихід золи, % від сирової маси
М'ясо	1,0–1,5
Молоко	0,7–1,2
Кістки	35,0–50,0
Вода	Різний залежно від мінералізації

Висушування проб. Проби м'яса, які відділені від жиру, сухожилля та кісток, подрібнюють, зважують та підсушують при кімнатній температурі, а потім сушать на лотках у сушильній шафі при 80–100 °С до постійної маси.

Кістки відокремлюють від м'яких тканин кісткового мозку, подрібнюють, зважують та сушать у сушильній шафі при температурі 100–150 °С протягом 2–3 годин.

Концентрування водних проб досягається їх упарюванням з подальшим озоленням і радіометрією сухого залишку.

Обуглювання проб. Після встановлення постійної маси проби сухий залишок проби обуглюють за допомогою його прожарювання на електроплитці у витяжній шафі. Проби м'яса та риби можна спалювати на великих сковородах. Отриманий обуглений матеріал меншого об'єму переносять у порцелянову чашку або тигль та продовжують обуглювання. Порцелянові тиглі та чашки, призначені для озолення проб, добре миють, висушують, нумерують (можна розчином хлорного заліза), прокалюють у муфельній печі до постійної маси, потім охолоджують в ексікаторі та зважують. У прокалені та зважені тиглі або чашки поміщають наважку проби.

Процес обуглювання вважають закінченим після спучування проби та зникнення диму.

Озолення проб. Обуглені сухі залишки озолують у муфельних печах за температури 400–450 °С, а проби кісток – при 600–800 °С. У процесі озолення температуру у муфельній печі підвищують поступово, щоб запобігти загоранню матеріалу та втраті радіонуклідів цезію-137, свинцю-210, йоду-131. Тривалість озолення залежить від кількості та видів органічних сполук у пробі. Оптимальним часом для рослинних проб слід вважати 2–4 год, для м'яса, молока, кісток та коренеплодів – 15–25 год. Зовнішньою ознакою готовності золи є її колір – світло-сірий. Для досягнення такого стану зольного залишку може бути витрачено значний час, а це, своєю чергою, пов'язано з втратами радіонуклідів, які визначаються. Для прискорення процесу озолення у золу додають таку кількість “царської горілки”, щоби краплі кислоти не сходили на дно та стінки

порцелянового посуду. Якщо після вказаного часу термічної обробки зола не набула світло-сірого кольору, то її доозолення проводять у процесі радіохімічного аналізу після внесення у пробу носіїв.

Носієм слугує елемент однойменний або схожий за хімічними властивостями з вимірюваним радіоактивним ізотопом. Носії вводять у вигляді титрованих розчинів з точно відомою концентрацією (мг/мл). Введений у пробу носій збільшує масу елемента, що витягається, дає змогу провести його за собою впродовж усіх етапів аналізу, чим досягається найповніше його добування.

Озолені проби після охолодження переносять з муфельної печі в ексикатор, охолоджують до кімнатної температури та зважують. Віднімають від загальної маси тигля з золою власну масу тигля та отримують масу отриманої золи проби, яку порівнюють з даними, наведеними в табл. 9.5.

Розраховують коефіцієнт концентрування при озоленні, який буде використаний для перерахунку вимірюваної радіоактивності золи на радіоактивність сирової проби.

Для твердих проб коефіцієнт озолення розраховують за формулою

$$K_{oz} = m_2 / m_1,$$

де m_2 – маса отриманої золи, г; m_1 – маса сирової наважки, використаної для озолення, г.

Визначаючи коефіцієнт озолення, слід пам'ятати, що отримана зола гіроскопічна, тому відразу після її зважування відбирають наважку золи на радіохімічний та радіометричний аналізи. При проведенні досліджень у пізніші терміни золу зважують вдруге з повторним розрахунком коефіцієнта озолення.

Готову золу розтирають у дрібний порошок вузьким кінцем товчачика у тій самій чашці або тиглі.

Алгоритм аналізу

Сумарну активність проб визначають, піддаючи радіометричному вимірюванню безпосередньо зольні залишки. Для цього на аналітичних вагах зважують 200–300 мг золи. Наносять золу на стандартні алюмінієві підложки, змочують етанолом, рівномірно розподіляють та сушать під інфрачервоною лампою. Аналіз проводять на установках ДП-100 або УМФ-1500 протягом часу, необхідного для отримання результату із заданою точністю.

Готуючи радіометр до експлуатації, перевіряють роботу перерахункової схеми. Встановлюють за вольтметром робочу напругу лічильника. Встановлюють швидкість підрахунку фону протягом 30 хв у тих самих умовах, у яких буде проведена радіометрія проб. Швидкість рахунку фону (імп/хв) розраховують за формулою

$$N_D = N/t, \text{ імп/хв,}$$

де N_D – швидкість рахунку фону (імп/хв); t – тривалість рахунку імпульсів, хв; N – загальне число імпульсів від фону.

Після радіометрії проб швидкість рахунку фону необхідно визначити повторно. У разі помітної зміни фону для розрахунків беруть середнє значення двох вимірів.

Під лічильник на відстані 3–5 мм від вікна лічильника розміщують еталонний препарат ^{40}K (200 або 300 мг KCl), приготовлений на стандартній алюмінієвій підложці площею 2,5 см². Визначають число зареєстрованих імпульсів від еталону за час рахунку (t), який за звичайних умов дорівнює 20 хв, та обчислюють, N_{0em} (імп/хв).

При одних і тих самих вимогах (відстань від препарату до лічильника, розмір та матеріал підложки, робоча напруга лічильника), стандартних для цієї радіометричної установки, вимірюють швидкість рахунку випромінювання від препаратів зольних залишків (по 200 або 300 мг) усіх досліджуваних проб. Час рахунку вибирають залежно від заданої величини відносної стандартної похибки.

Швидкість рахунку (імп/хв) від препарату з фоном визначають за формулою

$$N^1 = N_{\phi + \text{зразок}} / t, \text{ імп/хв.}$$

Швидкість рахунку від кожного препарату без фону (імп/хв) визначають за формулою

$$N_n = N^1 - N_{\phi}, \text{ імп/хв.}$$

Використовуючи отримані дані радіометрії еталону та препарату та відомі дані, за еталоном ^{40}K розраховують питому β -радіоактивність досліджуваної проби (Кі/кг або Кі/л) за формулою

$$A = ((N_n - N_{\phi}) \cdot K_{cs} \cdot K_{oz}) / m_1, \text{ Кі/кг (Кі/л),}$$

де N_n та N_{ϕ} – швидкість рахунку випромінювання проби та фону імп/хв; K_{cs} – коефіцієнт переходу від активності, вираженої в імпульсах в 1 хв, до активності, вираженої у кюрі (коефіцієнт зв'язку); K_{oz} – коефіцієнт озолення, що дорівнює масі золи у грамах, отриманої при озоленні 1 кг продуктів або 1 л молока, води; m_1 – маса наважки, взятої для радіометричних досліджень, г.

Коефіцієнт зв'язку визначають за хлоридом калію, для чого на аналітичних вагах зважують точно таку саму наважку висушеного хлориду калію, що і наважку золи (200–300 мг). Вимірюють радіоактивність в аналогічних умовах. Отримані дані записують у таблицю.

Характеристика та маса зразка	Маса золи проб, г	Коефіцієнт озолення	Питома сумарна β -радіоактивність проби, Кі/кг



Контрольні питання

1. Поняття про радіоактивність. Ізотопи. Радіонукліди.
2. Види радіоактивних випромінювань.
3. Опишіть дію іонізуючого випромінювання на організм людини.
4. Які зміни на молекулярному рівні в організмі людини відбуваються при дії іонізуючого випромінювання?
5. Контроль за вмістом радіонуклідів у продуктах харчування і продовольчій сировині.
6. Наведіть нормативні документи, за якими регламентується кількість радіонуклідів у продуктах харчування.
7. Що таке радіопротектори? Які механізми їх дії? Наведіть приклади радіопротекторів.

Розділ 10

Токсикологія антибіотиків та гормональних препаратів

У продовольчій сировині та продуктах харчування тваринного походження, особливо промислового виробництва, можуть зустрічатись такі забруднювачі, як антибіотики, сульфаніламід, нітрофуран та гормональні препарати. Ці сполуки використовуються для підвищення продуктивності сільськогосподарських тварин, профілактики захворювань або збереження кормів. *Антибіотиками називають речовини, які продукуються переважно мікроорганізмами, а також деякими рослинами та клітинами тварин у процесі їх життєдіяльності і які володіють здатністю здійснювати вибірково бактеріостатичну або бактерицидну дію на мікроорганізми. Основою дії антибіотиків є явище антибіозу, коли одні мікроорганізми виділяють у навколишнє середовище різні речовини, які здатні пригнічувати ріст та розмноження інших мікроорганізмів.*

10.1. Джерела забруднення продуктів харчування антибіотиками

Антибіотики, які зустрічаються у харчових продуктах, можуть бути різного походження:

1. Природні антибіотики – природні сполуки з антибіотичною дією, які містяться у хроні, цибулі, прянощах, багатьох фруктах, зернових культурах, меді, свіжовидоєному молоці та деяких ефірних оліях.

2. Антибіотики, які використовуються при консервуванні продуктів харчування.

3. Антибіотики, що входять до складу лікувально-ветеринарних засобів.

4. Антибіотики-біостимулятори, так звані “кормові антибіотики”, які стимулюють ріст тварин.

Близько половини промислово виготовлених антибіотиків використовують у тваринництві. Антибіотики здатні акумулюватися у м'ясі, молоці, яйцях тощо. Систематичне накопичення антибіотиків у організмі людини призводить до порушення функціональних властивостей деяких органів.

Введення тваринам антибіотиків, наприклад, пеніцилінового ряду, може привести до забруднення харчових продуктів. Крім того, це може створити

певні проблеми у процесі їх подальшої переробки. Так, залишки антибіотиків у молоці пригнічують процеси дозрівання сиру, він втрачає свій аромат. При цьому надмірно розмножуються дріжджові гриби, з'являється солодкуватогнильний смак, підвищується крихкість дозрілого сиру.

Швидкий ріст молодих тварин, зумовлений антибіотиками у вигляді добавки до кормів, є доконаним фактом. Тепер вже безсумнівною є практична цінність не тільки хімічно чистих антибіотиків, а й міцеліальних препаратів (технічного препарату, що містять антибіотик), зокрема й кормових антибіотиків. Антибіотики стимулюють окремі біохімічні процеси в організмі тварин, що призводить до поліпшення їх загального стану, прискорення росту, підвищення продуктивності, активації захисних реакцій. Саме тому антибіотики використовують не тільки для лікування і профілактики багатьох інфекційних хвороб, але і для стимулювання росту і відгодівлі тварин, підвищення їх продуктивності. У ряді випадків міцеліальні препарати та кормові антибіотики мають більшу ефективність, ніж хімічно чисті антибіотики. Проте встановлено факт наявності у м'ясі їх залишкових кількостей після вживання препаратів тваринами та птицею.

У більшості розвинутих країн світу (США, Німеччина, Франція тощо) як ростостимулюючі препарати дозволено використовувати тільки антибіотики немедицинного призначення, тобто які не використовуються у ветеринарній практиці як лікувальні та профілактичні засоби.

За Робертсом, існує, так би мовити, "біологічний фільтр" (тварина) між антибіотиками, які додаються до кормів або вводяться безпосередньо тварині, та залишками цієї речовини в харчових продуктах (м'ясі, молоці та яйцях). Залежно від типу антибіотика, видів тварини, методу, кількості та часу введення антибіотика, у продуктах можуть виявлятися різноманітні сполуки та метаболіти. Ці залишки можуть містити не тільки первинні речовини – антибіотики, але й деякі метаболіти, які виробляються "біологічним фільтром". Під час оцінювання доцільності введення антибіотика тварині, основними критеріями є його ефективність при даному застосуванні, безпека для тварини і людини, а також, безпека залишків, які будуть міститися у продуктах. Важливо, що якщо розглядати антибіотики як харчові добавки до кормів тварин, то, на відміну від усіх відомих харчових добавок, антибіотики є фармакологічно активними. Слід зазначити, що необгрунтоване введення антибіотиків може загрожувати здоров'ю не тільки тварини, але й людини. В усіх випадках необхідно не допускати наявності залишків антибіотиків у харчових продуктах.

Токсичність первинної сполуки та її метаболітів може варіювати від незначних ефектів до канцерогенності та інших негативних наслідків для здоров'я людини. Наприклад, антибіотики, що знаходяться у молоці та

молочних продуктах, можуть зумовити токсичну, тератогенну і мутагенну дію на організм людини. Під час пастеризації молока руйнується всього 6–28 % антибіотиків. Молоко, в якому виявлено антибіотики, зазвичай використовують тільки після кип'ятіння або пастеризації та лише для згодкування тваринам. Слід підкреслити, що антибіотики та інші антимікробні сполуки у разі неправильного та систематичного споживання здатні накопичуватись в організмах тварин та птиці, особливо в печінці та нирках, переходити у яйця та молоко, а потім потрапляти у організм людей та викликати небажані побічні реакції.

Об'єднаний комітет експертів ФАО/ВООЗ – найавторитетніша світова організація, що визначає максимально допустимі рівні антибіотиків та антибактеріальних речовин у харчовій сировині та продуктах харчування. Декілька разів на рік вони видають технічні доповіді (Codex alimentarius commission), присвячені темі забруднення продуктів харчування, зокрема і ветеринарними препаратами.

Згідно з сучасними нормативними документами, у м'ясі, м'ясопродуктах, субпродуктах тощо контролюють вміст як допущених до використання у сільському господарстві кормових антибіотиків (грисіну і бацитрацину), так і лікувальних антибіотиків тетрациклінової групи (левоміцетину тощо), які використовуються у ветеринарії (табл. 10.1).

При мікробно-ферментативних процесах утворюються різні групи речовин з антибіотичною дією, які широко застосовуються у ветеринарії і тваринництві для профілактики та лікування багатьох захворювань та прискорення росту тварин. Їх застосовують також для поліпшення якості та збереження кормів.

Антибіотики, призначені для стимулювання росту та підвищення продуктивності тварин, не повинні використовуватись у медичній практиці. Вони повинні мати такі властивості:

1. Практично не абсорбуватись з шлунково-кишкового тракту, що виключає потрапляння залишкових кількостей антибіотиків у харчові продукти тваринного походження.

2. Проявляти антибактеріальну дію, переважно на грамнегативну мікрофлору.

3. Не викликати перехресної резистентності (стійкості) мікроорганізмів до інших антибіотиків, які використовуються для лікування людей та тварин.

Так, відоме R-плазмідне (позахромосомне) передавання стійкості до антибіотиків в організмі людини та тварини. R-плазмідна здатна переносити від бактерії до бактерії стійкість до багатьох антибіотиків відразу і забезпечує передачу резистентності від непатогенних до патогенних бактерій. Наприклад, від *S. faecalis* до *S. aureus*, від *E. coli* до *Salmonella* або *Shigella*. Це може знизити

терапевтичну дію антибіотиків у разі лікування і сприяти розвитку інфекційних захворювань. З метою виключення можливості потрапляння антибіотиків у продукти тваринництва, їх використання під час вирощування та відгодівлі сільськогосподарських тварин повинно суворо регламентуватися. Корми з антибіотиками вилучають з раціону всіх тварин не менш ніж за добу до забою.

Таблиця 10.1

Максимально допустимий рівень деяких антимікробних речовин у продуктах тваринного походження

Назва засобів	Вид тварин	Вид сировини, продукту	Максимальний рівень залишків, мкг/кг (л)
Бензилпеніцилін	Всі види	М'ясо, печінка, нирки	50
		Молоко	4
Дигідрострептоміцин і стрептоміцин	ВРХ, свині, вівці, кури	М'ясо, печінка і жир	600
		Нирки	1000
	ВРХ	Молоко	200
Сульфадимідин	ВРХ, свині, птиця	М'ясо, печінка, нирки і жир	100
	ВРХ	Молоко	25
Гризін	Всі види	М'ясо, печінка, нирки і жир	500
Бацитрацин	Кролі	М'ясо, печінка, нирки і жир	150
	Домашня птиця	Яйця	500

Примітки. ВРХ – велика рогата худоба.

10.2. Класифікація антибіотиків та способи їх одержання. Оцінювання біологічної активності антибіотиків

Класифікація антибіотиків за хімічною природою:

1. Антибіотики аліциклічної будови (група тетрациклінів).
2. Антибіотики ароматичного ряду (група левоміцитину).
3. Антибіотики гетероциклічної структури (пеніциліни, цефалоспорини тощо).

4. Антибіотики-глікозиди, а саме: стрептоміцини; антибіотики-аміноглікозиди (неоміцини, гентаміцини тощо).

5. Антибіотики-поліпептиди: граміцидини, поліміксини тощо.

Класифікація антибіотиків за механізмом дії:

1. Антибіотики, що інгібують синтез клітинної стінки (пеніциліни, бацитрацин, ванкоміцин, цефалоспорин).

2. Антибіотики, що порушують функції мембран (альбоміцин, граміцидин, кандіцидини, ністатин, трихоміцин).

3. Антибіотики, що вибірково пригнічують синтез (обмін) нуклеїнових кислот: а) антибіотики, що інгібують синтез РНК (актиноміцин, грізеофульвін, канаміцин, неоміцин, новобіоцин, олівоміцин тощо); б) антибіотики, що пригнічують синтез ДНК (актідіон, брунеміцини, новобіоцин, саркоміцин).

4. Антибіотики – інгібітори синтезу пуринів і піримідинів (азасерін, декоїнін, саркоміцин тощо).

5. Антибіотики, що пригнічують синтез білка (бацитріцин, біоміцин, канаміцин, неоміцин, тетрациклін, хлорамфенікол, еритроміцин).

6. Антибіотики – інгібітори дихання (антиміцини, олігоміцини).

7. Антибіотики – інгібітори окиснювального фосфорилування (валіноміцин, граміцидин, коліцини, олігоміцин).

8. Антибіотики, що володіють антиметаболітними властивостями (антибіотичні речовини, що утворюються деякими актіноміцетами).

9. Антибіотики, що володіють імунодепресивними властивостями (актиноміцин С, брунеоміцин, рубоміцин).

Способи одержання антибіотиків

Більш як половина з відомих антибіотиків продукуються грибами роду Streptomyces (стрептоміцети). До цієї групи належать: антибіотики-глікозиди (неоміцини, стрептоміцин), тетрацикліни, левоміцетин, антибіотики-макроліди (еритроміцин, олеандоміцин) та анзаміцини (ріфаміцин), поліснові антибіотики (ністатин).

Також важливим продуцентом антибіотиків є цвілеві гриби роду Penicillium різних видів.

Бактерії роду Bacillus продукують більшість антибіотиків-поліпептидів (граміцидин, полімексин).

Сучасні способи одержання антибіотиків поділяють на три основні групи:

1. Мікробіологічний синтез на основі цвільових грибів. За цим способом одержують антибіотики тетрациклінового ряду, природні пеніциліни, антибіотики-глікозиди, макроліди тощо.

2. Хімічний синтез з простих органічних речовин. Його використовують для одержання антибіотиків, які мають нескладну хімічну структуру, наприклад, левоміцетин та його похідні.

3. Поєднання мікробіологічного та хімічного синтезів. За цим методом, на основі трансформації молекул природних антибіотиків, одержують напівсинтетичні антибіотики, наприклад, напівсинтетичні пеніциліни.

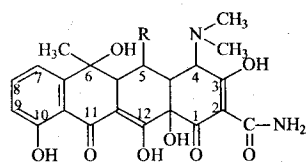
Отже, одержання більшості природних антибіотиків пов'язано з біосинтезом, який здійснюється в клітині мікроорганізму. Мікробна клітина виконує роль складної хімічної лабораторії, в якій відбуваються дуже тонкі процеси, які поки що недоступні для органічного синтезу. Для їх здійснення не потрібно високих температур або тиску, а також каталізаторів.

Промислове виробництво антибіотиків за допомогою мікробіологічного синтезу передбачає такі основні етапи: 1) пошук високопродуктивних штабів грибів-продуцентів; 2) формування поживних середовищ; 3) процес ферментації, виділення та очистки антибіотиків.

Біологічну активність антибіотиків оцінюють методом його дифузії в середовище агару, яке містить культуру тест-мікроорганізму. При цьому розвиток мікроорганізмів пригнічується антибіотиком. Після завершення інкубації стежать, щоб зони затримки росту тест-мікроорганізмів були достатнього діаметра та мали чіткі границі. Після цього вимірюють діаметри зон затримки росту тесту-мікроорганізму стандартним та досліджуваним розчинами.

Біологічну (антибіотичну) активність антибіотиків подають в умовних одиницях, що містяться в 1 мл розчину (од/мл) або в 1 мг препарату (од/мг). За одиницю антибіотичної активності (1 од) приймають мінімальну кількість антибіотику, яка пригнічує розвиток тест-мікроорганізму в певному об'ємі поживного середовища. Кількісний вираз 1 од відрізняється для різноманітних антибіотиків. Наприклад, у натрієвої солі бензилпеніциліну 1 од відповідає 0,5988 мкг хімічно чистої речовини, а у стрептоміцину або тетрацикліну та його похідних, 1 од відповідає 1 мкг хімічно чистої речовини.

10.2.1. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків аліциклічної будови (тетрациклінового ряду)



Загальна структура антибіотиків аліциклічної будови (тетрациклінового ряду)

Для одержання препаратів антибіотиків тетрациклінового ряду використовують мікроорганізми *Streptomyces aureofaciens* і *Streptomyces rimosus*.

Основу хімічної структури цих антибіотиків становить частково гідроване ядро тетрацену (нафтацену). Молекула тетрацену включає чотири конденсованих ядра бензолу.

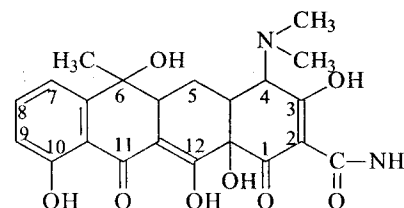
Для одержання препаратів антибіотиків тетрациклінового ряду використовують мікроорганізми *Streptomyces aureofaciens* і *Streptomyces rimosus*.

У ветеринарній практиці широко застосовують тетрациклін, тетрацикліну гідрохлорид, окситетрацикліну дигідрат і окситетрацикліну гідрохлорид.

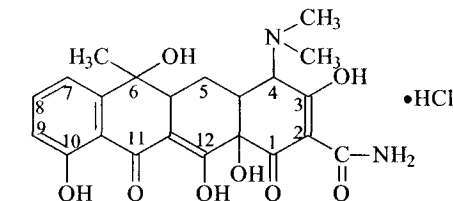
Окситетрациклін відрізняється від тетрацикліну наявністю гідроксилу у п'ятому положенні.

Тетрацикліни володіють найвищою антибіотичною активністю у кислому середовищі (рН 3,5-4). У лужному середовищі антибіотик швидко руйнується, а отже, його антимікробні властивості різко знижуються. При рН 14,0 тетрацикліни інактивуються на 50 % вже через 40 с, а при рН 7,6 – через 12 год. При зберіганні антибіотика у воді протягом 7 діб при 37 °С зберігається близько 68 % його первинної активності.

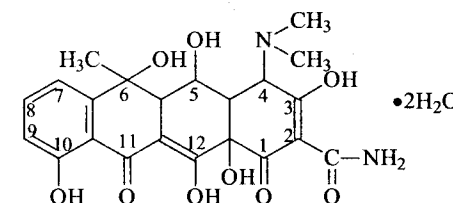
Тетрацикліни володіють *in vitro* високою активністю відносно багатьох видів грампозитивних, грамнегативних і кислотостійких бактерій, ряду рикетсій, тобто мають широкий спектр біологічної дії.



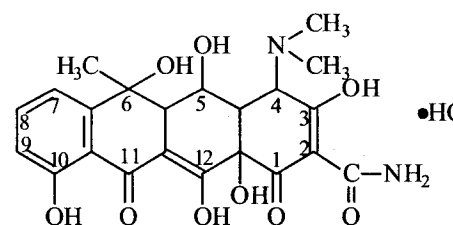
4-диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамід
Препарат *Tetracyclinum* – тетрациклін



4-диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксаміду хлорид
Препарат *Tetracyclini hydrochloridum* – тетрацикліну гідрохлорид



4-диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,5,6,10,12,12а-гексаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксаміду дигідрат
Препарат *Oxytetracyclini dihydras* – оксатетрацикліну дигідрат



4-диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,5,6,10,12,12а-гексаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксаміду гідрохлорид
Препарат *Oxytetracyclini hydrochloridum* – оксатетрацикліну гідрохлорид

Тетрацикліни застосовують у сільському господарстві. Додавання невеликих доз тетрациклінів до корму птахів і сільськогосподарських тварин збільшує швидкість їх росту, а отже, масу.

Систематичне вживання продуктів харчування із залишковими кількостями тетрациклінів може викликати болі в кишечнику, пронос та блювоту. Крім того, антибіотики тетрациклінового ряду проявляють виражену гепатотоксичну та нефротоксичну дії при їх тривалому вживанні.

Максимально допустимий рівень вмісту антибіотиків тетрациклінового ряду (хлоротетрацикліну, окситетрацикліну та тетрацикліну) у продуктах харчування наведено у табл. 10.2.

Таблиця 10.2

Максимально допустимий рівень антибіотиків тетрациклінового ряду у сировині та продуктах харчування*

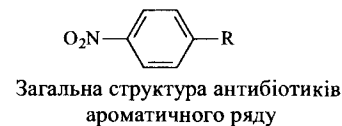
Вид тварин	Вид сировини	МДР, мкг/кг або мкг/л
Велика рогата худоба	М'ясо	200
Велика рогата худоба	Печінка	600
Велика рогата худоба	Нирки	1200
Велика рогата худоба	Молоко	100
Свині	М'ясо	200
Свині	Печінка	600
Свині	Нирки	1200
Вівці	М'ясо	200
Вівці	Печінка	600
Вівці	Молоко	100
Вівці	Нирки	1200
Домашня птиця	М'ясо	200
Домашня птиця	Печінка	600
Домашня птиця	Нирки	1200
Домашня птиця	Яйця	400
Гігантські креветки	М'ясо	200
Риба	М'ясо	200

*Дані 32-ї сесії "кодекс аліментаріус" комісії об'єднаного комітету експертів ФАО/ВООЗ (липень 2009).

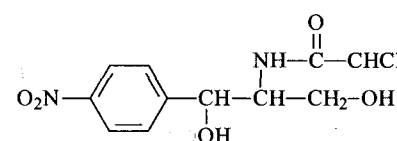
Допустима добова доза споживання, визначена для антибіотиків цієї групи, становить 30 мкг на кг маси тіла людини за добу.

10.2.2. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків ароматичного ряду

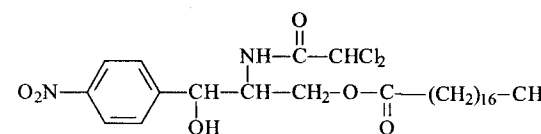
Левоміцетин (хлорамфенікол) було вперше виявлено в 1947 році в культуральній рідині актиноміцету *Streptomyces venezuelae*. У 1949 році було встановлено його хімічну будову та здійснено хімічний синтез. Левоміцетин належить до похідних *p*-нітробензолу і став першим антибіотиком, який хімічно синтезували у промисловому масштабі.



За хімічною будовою левоміцетин являє собою *p*-нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіол-1,3.



D(-)-трео-1-*p*-нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіол-1,3
Препарат *Laevomycesinum* - левоміцетин



D(-)-трео-1-*p*-нітрофеніл-2-дихлорацетил-амінопропандіолу-1,3 3-стеарат
Препарат *Laevomycesini stearas* - левоміцетину стеарат

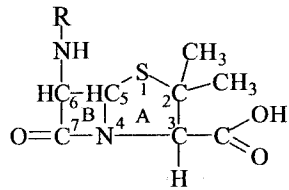
Левоміцетин має бактеріостатичну дію відносно багатьох видів грамозитивних і грамнегативних бактерій. Він пригнічує розвиток бактерій, що належать до родів *Aerobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Diplococcus*, *Proteus*, *Bacillus*, *Vibrio* тощо.

Деякі мікроорганізми здатні набувати стійкості до левоміцетину, але резистентність розвивається поволі і по суті не має практичного значення.

У людей левоміцетин викликає пошкодження кісткового мозку. Ці пошкодження пов'язані з пригнічення синтезу білку у мітохондріях та пригніченням активності ферменту гемсинтетази. Крім того, доведено канцерогенний ефект левоміцетину, наприклад, здатність викликати лейкемію, лімфому та саркому.

За даними різних міжнародних організацій, є значні розбіжності між максимально допустимими рівнями левоміцетину у харчових продуктах. Останніми роками спостерігаються стійкі тенденції до зменшення використання левоміцетину у ветеринарії, що пов'язано з його канцерогенними властивостями.

10.2.3. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків гетероциклічної структури



Загальна структура антибіотиків пеніцилінового ряду

Структурною основою лікарських препаратів природних та напівсинтетичних пеніцилінів є β -амінопеніциланова кислота, яка містить конденсовані тiazолідиновий (A) та лактамний (B) цикли.

Лактамний цикл уперше було виявлено в природних пеніцилінах і відрізняється великою лабільністю до дії різних факторів.

Бензилпеніцилін та його різноманітні лікарські форми характеризуються високою хіміотерапевтичною ефективністю та водночас малою токсичністю.

Серед великої кількості природних пеніцилінів поширені натрієва, калієва, новокаїнова солі бензилпеніциліну та феноксиметилпеніциліну. Синтезовано також багато напівсинтетичних пеніцилінів, які мають в молекулі ароматичний або гетероциклічний залишок (радикал). З них найпоширеніші метицилін, ампіцилін та оксацилін (табл. 10.3).

Таблиця 10.3

Хімічна структура пеніцилінів

Радикал R	Пеніцилін	Радикал R	Пеніцилін
Природні:		Напівсинтетичні:	
	Бензилпеніцилін		Метицилін
	Феноксиметилпеніцилін		Ампіцилін
			Оксацилін

Дія пеніцилінів ґрунтується на їх здатності пригнічувати ферментативний синтез пептидогліканів у бактерій, що веде до формування неповноцінних клітинних стінок і пригнічення росту бактерій.

Пеніциліни мають антимікробну активність відносно деяких грампозитивних бактерій (стафілококи, стрептококи, диплококи тощо) та практично неактивні відносно грамнегативних бактерій та дріжджів. Різні типи пеніцилінів володіють різним ступенем біологічної активності.

Перевага пеніцилінів полягає в тому, що ці препарати – одні з найменш токсичних для людського організму антибіотиків. Тільки у 0,2 % людей, в організм яких потрапили пеніциліни, помічено клінічно виражені токсичні реакції: температурна реакція, некротоксичні реакції з боку центральної нервової системи та місцеві реакції у слизовій оболонці порожнини рота. Також описано випадки анафілактичного шоку після потрапляння в організм пеніцилінів, що іноді закінчувались смертю.

Максимально допустимий рівень бензилпеніциліну у продуктах харчування наведено у табл. 10.4.

Таблиця 10.4

Максимально допустимий рівень антибіотиків бензилпеніцилін та новокаїн бензилпеніциліну у сировині та продуктах харчування*

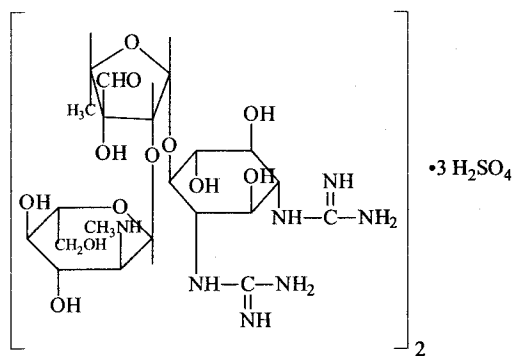
Вид тварин	Вид сировини	МДР, мкг/кг або мкг/л
Велика рогата худоба	М'ясо	50
Велика рогата худоба	Печінка	50
Велика рогата худоба	Нирки	50
Велика рогата худоба	Молоко	4
Свині	М'ясо	50
Свині	Печінка	50
Свині	Нирки	50
Кури	М'ясо	50
Кури	Печінка	50
Кури	Нирки	50

*Дані 32-ї сесії кодексу аліментаріус комісії об'єднаного комітету експертів ФАО/ВООЗ (липень 2009).

10.2.4. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків глікозидів та аміноглікозидів

Антибіотики-глікозиди (стрептоміцини). Стрептоміцин уперше описав у 1944 році Ваксман (США). За хімічною структурою це глікозид – *N*-метил- α -*L*-глюкозамінідо- β -*L*-стрептозидо-стрептидин.

Аглікон (аглікон – це залишок в олігосахаридах нецукрової природи) стрептоміцину – стрептидин – являє собою 1,3-дигуанідино-2,4,5,6-тетраоксициклогексан або спирт-інозит, у якому дві оксигрупи заміщені залишками гуанідину. Промисловим продуцентом стрептоміцину є штам актиноміцету *Streptomyces griseus*.



Препарат Streptomycini sulfas - стрептоміцину сульфат

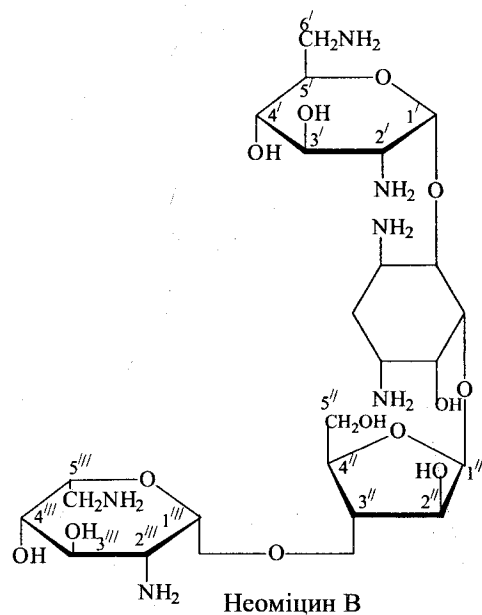
Стрептоміцин ефективний відносно грамнегативних і деяких грампозитивних патогенних бактерій, що вражають велику рогату худобу, коней, свиней, овець і людей. Є численні препарати, що містять тільки стрептоміцин, іноді у поєднанні з іншими антибіотиками, які застосовуються у ветеринарній практиці. Комбінація пеніциліну і стрептоміцину широко використовується для лікування змішаних

інфекцій, що викликаються як грамнегативними, так і грампозитивними мікроорганізмами (наприклад, маститу у дійних корів). Ці препарати зазвичай вводять внутрішньом'язово у вигляді комплексу "стрептоміцин/ дигідрострептоміцин" у дозі близько 10 мг на 1 кг маси тіла в день або в тканину молочної залози корови у різних дозах. Тривалість лікування залежить від тривалості перебігу інфекції, проте лікування не повинне перевищувати 3–5 днів.

Одноразові пероральні дози стрептоміцину викликали в експериментальних тварин слабо виражену токсичну дію. Середня летальна доза (СЛД) стрептоміцину у мишей коливалась від 8,75 г на 1 кг маси тіла для комплексу

хлориду кальцію, до 25 г на 1 кг маси тіла – для сульфату. Стрептоміцин накопичується в перилімфі внутрішнього вуха. Відомо, що при його введенні в організм людини, він проявляє ототоксичну дію. Ризик виникнення ототоксичних ефектів збільшується у разі погіршення функції нирок.

Антибіотики-глікозиди продукуються різноманітними мікроорганізмами. Так, антибіотик неоміцин є сумішшю трьох антибіотиків (неоміцин А, неоміцин В та неоміцин С). У вигляді сульфатів вони входять до складу препарату неоміцину сульфату. За хімічною структурою неоміцини



схожі між собою. До молекули неоміцину В входять аглікон 2-дезоксистрептамін, два залишки діамінопіранози (I, II) і D-рибоза (III).

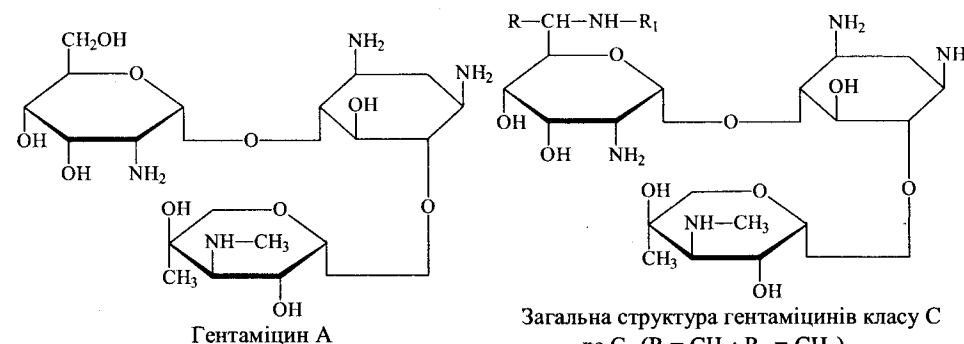
Сульфат неоміцину виробляють у різноманітних фармацевтичних формах, зокрема у вигляді преміксів (для введення з кормом), водорозчинних препаратів та препаратів для інфузії в молочну залозу. Сульфат неоміцину протягом понад 35 років застосовується у всьому світі для лікування бактерійних інфекцій шлунково-кишкового тракту у великої рогатої худоби, овець, кіз, свиней та свійської птиці, крім того, його використовують для лікування маститу.

У людей, в організм яких потрапив неоміцин, можуть спостерігатись реакції шкірної гіперчутливості. Крім того, після перорального прийому неоміцину спостерігалися нефротоксичні та ототоксичні ефекти. Можна вважати, що теоретично можливе максимальне добове надходження залишкових кількостей неоміцину в організм людини становить 1275 мкг при щоденному споживанні 300 г м'яса, 100 г печінки, по 50 г нирок і жирової тканини, 100 г яєць та 1,5 л молока. Ця величина менша за максимально допустимий рівень неоміцину для людини з масою тіла 60 кг, що дорівнює 1800 мкг.

Інший антибіотик – аміноглікозид гентаміцин – це продукт життєдіяльності бактерії *Micromonospora purpurea*. Він складається з суміші чотирьох антибіотиків-гентаміцинів А, С₁, С₂, С_{1а}.

Зазвичай у практиці застосовують суміш сульфатів гентаміцинів С₁, С₂, С_{1а} під назвою гентаміцин сульфат.

Гентаміцин застосовується для лікування бактерійних інфекцій у свиней, свійської птиці, великої рогатої худоби і коней. Антибіотики-глікозиди мають ширший спектр антибактеріальної дії порівняно з препаратами пеніцилінів, тетрациклінів, левоміцетинів. Продукуються різні фармацевтичні форми гентаміцину для лікування тварин, які з м'ясом тварин можуть потрапляти до їжі людей. Деякі з них застосовуються в комбінації з іншими антибіотиками, зокрема, з бензилпеніциліном та ампіциліном.



Загальна структура гентаміцинів класу С де С₁ (R = CH₃; R₁ = CH₃), С₂ (R = CH₃, R₁ = H), С_{1а} (R = H, R₁ = H)

Динаміку зменшення залишкових кількостей гентаміцину досліджували на дійних коровах (тварині в молочну залозу вводили препарат гентаміцину). У табл. 10.5 показано залишкові кількості гентаміцину в молоці корів, яким препарат вводили в молочну залозу.

Таблиця 10.5

**Залишкові кількості гентаміцину
в пробах молока дійних корів, що отримали шляхом інфузії
у молочну залозу 50 мг сульфату гентаміцину**

Період після введення препарату, год	Залишкові кількості гентаміцину, мг/л
12	1,21–2,84
24	0,16–0,61
36	0–0,1
48	Не виявлено гентаміцину

Основним органом, на який діє гентаміцин, є нирки, причому найбільші ефекти спостерігалися у корі нирок. Основними видами патології у цьому випадку були поширений інтерстиціальний нефрит і токсичний нефроз у проксимальних звитих каналцях. Для останнього був характерний залежний від дози та часу прогрес процесу: від зникнення щіткової облямівки епітелію до каламутного набухання каналців, появи циліндрів і білкової субстанції, десквамації епітеліальних клітин і некрозу. Ці зміни викликали глибоке порушення функції нирок, а у важких випадках – загибель уражених тварин. Спеціальні дослідження на щурах показали, що нефротоксичність може бути пов'язана з порушенням функції лізосом. Явища нефротоксичності спостерігались також у людей, що лікуються гентаміцином.

Після введення аміноглікозидів, зокрема гентаміцину, спостерігались токсичні ефекти відносно внутрішнього вуха.

Загалом токсичність антибіотиків-глікозидів порівняно невисока. Для людини з масою 60 кг їх токсична доза становить близько 6 г. Тривале введення великих доз стрептоміцину токсично діє на VIII пару черепно-мозкових нервів, що приводить до розладу (іноді дуже сильного) рівноваги. Нерідко розлад рівноваги супроводжується частковою або повною втратою слуху.

Розвиток вестибулярних порушень і глухоти визначається дозою антибіотику. Ці антибіотики в малих дозах не мають невротичної дії. Є дані, що антибіотики цієї групи можуть діяти на ендокринну систему. Іноді при введенні стрептоміцину у хворих спостерігається анафілактичний шок.

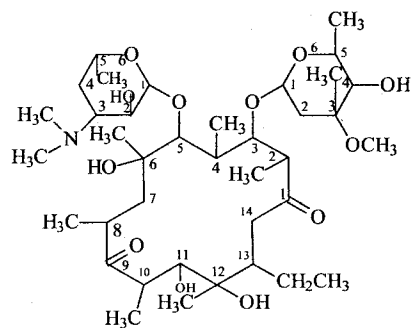
Максимально допустимий рівень антибіотиків глікозидів та аміноглікозидів у сировині та продуктах харчування*

Вид тварин	Вид сировини	МДР, мкг/кг або мкг/л		
		Стрептоміцин/ дигідрострептоміцин	Неоміцин	Гентаміцин
ВРХ	Нирки	1000	10000	5000
ВРХ	Печінка	600	500	2000
ВРХ	М'ясо	600	500	100
ВРХ	Жир	600	500	100
ВРХ	Молоко	200	1500	200
Свині	Нирки	1000	10000	5000
Свині	Печінка	600	500	2000
Свині	М'ясо	600	500	100
Свині	Жир	600	500	100
Вівці	Нирки	1000	1000	
Вівці	Печінка	600	500	–
Вівці	М'ясо	600	500	–
Вівці	Жир	600	500	–
Вівці	Молоко	200	–	–
Кози	Нирки	–	10000	–
Кози	Печінка	–	500	–
Кози	М'ясо	–	500	–
Кози	Жир	–	500	–
Кури	Нирки	1000	10000	–
Кури	Печінка	600	500	–
Кури	М'ясо	600	500	–
Кури	Жир	600	500	–
Курки	Яйця	–	500	–
Качки	Нирки	–	10000	–
Качки	Печінка	–	500	–
Качки	М'ясо	–	500	–
Качки	Жир	–	500	–

*Дані 32-ї сесії “кодекс аліментаріус” комісії об'єднаного комітету експертів ФАО/ВООЗ (липень 2009).

У табл. 10.6 наведено максимально допустимий рівень антибіотиків глікозидів та аміноглікозидів у сировині та продуктах харчування. Слід також зазначити, що допустима добова доза споживання стрептоміцину/ дигідрострептоміцину становить 50 мкг, неоміцину 60 мкг, гентаміцину – 20 мкг на кг маси тіла людини за добу.

10.2.5. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків-макролідів



Препарат Erythromycin - еритроміцин

Основу хімічної структури антибіотиків-макролідів становить макроциклічне лактонне кільце – безазотистий лактон, який містить 12–17 атомів карбону у циклі. З цієї групи антибіотиків у практиці застосовують препарати еритроміцину та олеандоміцину.

Еритроміцин проявляє антибіотичну активність відносно грамположитивних і грамнегативних коків, деяких грамположитивних бактерій, бруцел тощо.

Таблиця 10.7

Максимально допустимий рівень еритроміцину у сировині та продуктах харчування*

Вид тварин	Вид сировини	МДР, мкг/кг або мкг/л
Кури	Нирки	100
Кури	Печінка	100
Кури	М'ясо	100
Кури	Жир	100
Кури	Яйця	50

*Дані 32-ї сесії “кодекс аліментаріус” комісії об'єднаного комітету експертів ФАО/ВООЗ (липень 2009).

Еритроміцин добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Антибіотик не має відомих серйозних побічних реакцій. Іноді при споживанні антибіотика з продуктами харчування можуть з'явитися нудота, блювота, пронос.

Максимально допустимий рівень еритроміцину у харчовій сировині та продуктах наведено у табл. 10.7. Допустима добова доза споживання еритроміцину становить 0,7 мкг на кілограм маси тіла людини на добу.

10.2.6. Хімічна структура та токсикологія антибіотиків-поліпептидів

За хімічною будовою, амінокислотним складом, характером зв'язків амінокислот між собою та біологічною активністю антибіотики-поліпептиди, значно відрізняються від інших пептидів. Зазвичай вони застосовуються як лікувальні препарати. Продукуються бактеріями або актиноміцетами і мають

специфічну дію залежно від хімічної структури. Такого типу антибіотики діють переважно на грамположитивні, рідше – на грамнегативні мікроорганізми. Вони є інгібітори синтезу білка та нуклеїнових кислот. Важливо, що деякі антибіотики-поліпептиди впливають на цитоплазматичні мембрани клітин і здатні пригнічувати ріст злоякісних новоутворень. У ветеринарії та сільському господарстві застосовують такі антибіотики-поліпептиди, як поліміксин М, бацитрацини тощо.

Поліміксин М – сильноосновний поліпептид, який містить п'ять вільних γ -аміногруп та залишок L, α -, γ -діаміномасляної кислоти з молекулярною масою 1185. У структурі поліміксину М десять залишків амінокислот, з яких шість припадає на L, α -, γ -діаміномасляну кислоту, три – на L-треонін і один – на D-лейцин.

Крім того, молекула містить 6-метилоктанову кислоту. Тобто поліміксин М є трипептид-гептациклопептидом, амінна група бічного ланцюга якого ацильована 6-метилоктановою кислотою.

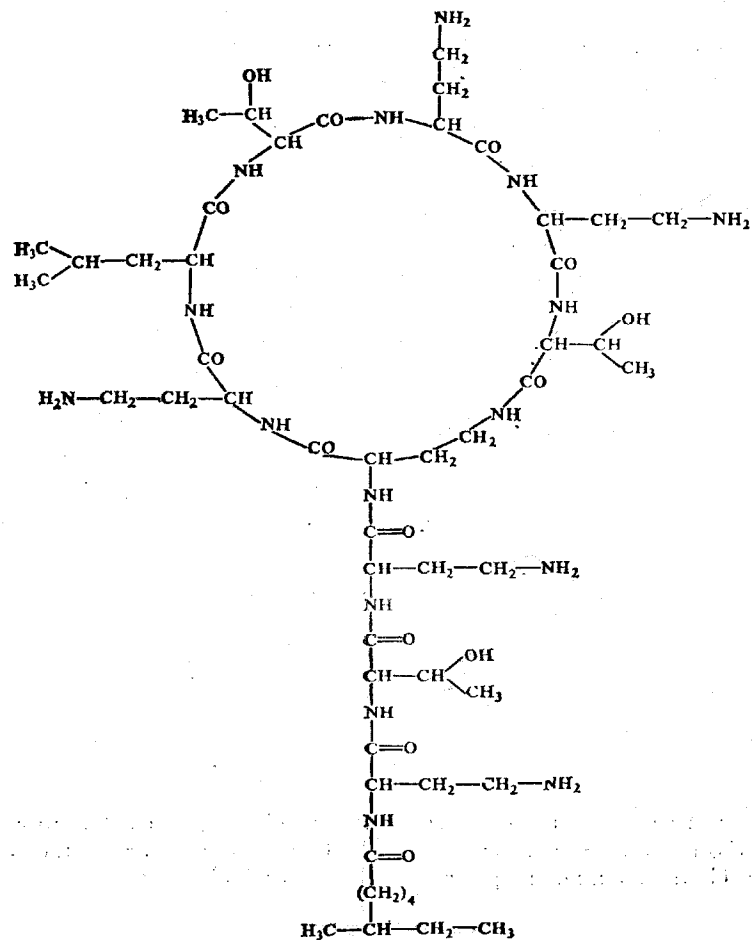
Така хімічна структура надає антибіотику властивостей поверхнево-активної речовини, спричиняє його взаємодію з фосфоліпідами мембран грамнегативних бактерій. Під дією поліміксинів порушується діяльність ферментів дихального ланцюга бактерій, змінюється іонна проникність мембран, у результаті чого клітина втрачає іони калію (K^+), що призводить до загибелі мікроорганізмів.

За антибіотичною дією усі поліміксини схожі. Достатня доза для виживання 50 % піддослідних мишей, заражених збудником пневмонії, становить 0,3–0,7 мг поліміксинів В та D на 1 кілограм маси тварин (відповідні дози стрептоміцину та левоміцетину – 2,3 та 42 мг/кг).

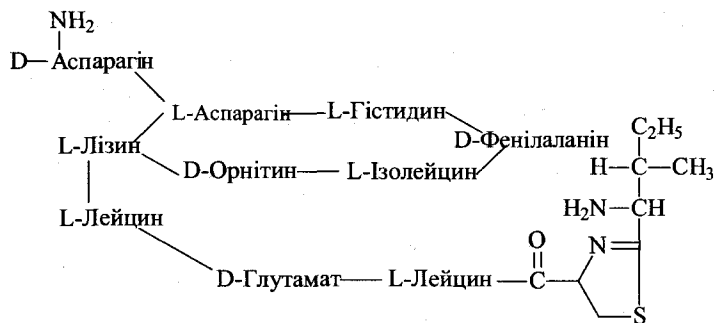
Поліміксини відрізняються характером побічних реакцій. Так, поліміксини А та D володіють високою нефротоксичністю, тоді як поліміксини В і Е – найменш токсичні препарати.

Як кормові антибіотики використовують бацитрацини. Бацитрацини володіють високою антибіотичною активністю відносно грамположитивних бактерій і майже не діють на грамнегативні форми. За спектром дії ці антибіотики близькі до пеніцилінів. Разом з тим, бацитрацини діють на мікроорганізми, стійкі до пеніцилінів. Встановлено, що бацитрацини складаються з амінокислот. Молекули всіх бацитрацинів мають у своєму складі тiazолінове кільце.

Виділено одинадцять індивідуальних бацитрацинів: А, А₁, В₁, В₂, С, D, Е, F₁, F₂, F₃ і G. Крім відмінностей в антибіотичній активності, бацитрацини розрізняються за ступенем токсичності. Бацитрацин В, наприклад, менш токсичний, ніж бацитрацин А. Бацитрацин С токсичніший, ніж бацитрацини А і В.



Антибіотик поліміксин М



Бацитрацин А

Бацитрацини при додаванні до корму сільськогосподарських тварин стимулюють їх ріст. Вони практично не абсорбуються зі шлунково-кишкового тракту. У сільському господарстві переважно використовують препарати, які є сумішшю бацитрацинів А, В та С.

При потрапленні в організм людини, у високих концентраціях бацитрацини можуть підвищувати кров'яний тиск та діяти як нейро-м'язовий блокуючий агент (аналог кураре).

Таблиця 10.8

Максимально допустимий рівень бацитрацинів у деякій сировині та продуктах харчування

Вид тварин	Вид сировини	МДР, мкг/кг або мкг/л
Велика рогата худоба	Молоко	100
Кролики	Нирки	150
Кролики	Печінка	150
Кролики	М'ясо	150
Кролики	Жир	150
Домашня птиця	Нирки	500
Домашня птиця	Печінка	500
Домашня птиця	М'ясо	500
Домашня птиця	Жир	500
Домашня птиця	Яйця	500

Максимально допустимий рівень бацитрацинів (сума бацитрацинів А, В₁, В₂ та С) у харчовій сировині та продуктах наведено у табл. 10.8. Допустима добова доза споживання бацитрацинів становить 3,9 мкг на кілограм маси тіла людини за добу.

10.2.7. Хімічна структура та токсикологія деяких інших антибіотиків

Антибіотик *нізин* (E234) використовують як консервант для виробництва овочевих консервів (зелений горошок, томати, цвітна капуста тощо). За хімічною структурою належить до поліпептидів. Він затримує ріст різних видів стафілококів, стрептококів, клостридій та інших мікроорганізмів. **Важливою особливістю нізину як антимікробного препарату є його здатність знижувати опір спор термостійких бактерій до нагрівання, завдяки чому підвищується ефективність промислової стерилізації, що, своєю чергою, сприяє підвищенню якості та харчової цінності консервованої продукції.**

Дія нізину скерована проти цитоплазматичних мембран. Дві молекули нізину, взаємодіючи з мембраною, утворюють штучний канал, крізь який вільно

проникають іони, у результаті чого істотно змінюється градієнт протонів у клітині.

У травному тракті нізин піддається швидкому ферментативному розщеплюванню. Токсична дія на людину маловірогідна, оскільки природний нізин міститься в молоці та сирі, а нозісвітвірні стрептококи, як правило, зустрічаються в кишечнику людини.

Максимально допустимий рівень (МДР) нізину – 100 мг/кг овочів та 1 мг/кг заливки. Також його можна використовувати при виробництві дозріваючих і плавлених сирів (МДР 12,5 мг/кг).

Антибіотик *натаміцин (німаріцин) (E235)* як консервант допускається для обробки поверхні сирів. МДР становить 1 мг/дм³ у шарі завтовшки 5 мм. Не допускається його проникнення на глибину понад 5 мм. Натаміцин проявляє антимікробну дію проти дріжджів роду *Candida* як поверхнево-активна речовина, тобто діє на клітинні мембрани.

Деякі країни відмовилися від використання натаміцину в харчових продуктах через його застосування як антибіотика в медицині. Серед європейських країн він дозволений у Росії та Німеччині.

Сульфаніламід мають антимікробну дію і використовуються для боротьби з інфекційними захворюваннями худоби та птиці. Вони здатні накопичуватись в організмі тварин і птиці, забруднювати продукти тваринництва. Наприклад, концентрація сульфаметазину у свинячій печінці може досягати від 0,2 до 87 мг/кг, у нирках – 0,05–4,5, свинині – 0,05–1,6, у нирках великої рогатої худоби (ВРХ) – 0,03–7,6, а в яловичині – 0,07–2,6 мг/кг. У курячих яйцях вміст сульфадиметоксину може досягати 3 мг/кг, сульфаметозину – 51, сульфакіноксазоліну – 41 мг/кг. Вміст різних сульфаніламідів у молоці може перевищувати 0,01 мг/кг, а у меді – 0,1 мг/кг. У США максимально допустимий рівень забруднення м'ясних продуктів більшістю препаратів цього класу не перевищує 0,1 мг/кг, а молока і молочних продуктів – 0,01 мг/кг. Не допускаються залишки сульфадіпірину і сульфаметазину.

В організмі людини і тварин сульфаніламідні сполуки піддаються розщепленню, окисненню, ацетилюванню. Останнє відбувається переважно у печінці як за рахунок оцтової кислоти, що надходить ззовні, так і за рахунок кислоти, що утворюється в організмі з пірвіноградної кислоти.

Нітрофуран володіють бактерицидною і бактеріостатичною дією і використовуються у боротьбі з інфекціями, які стійкі до антибіотиків і сульфаніламідів. Найбільшу антимікробну активність проявляють 5-нітро-2-заміщені фурані. Вміст нітрофуранів у продуктах тваринного походження залежить від часу відміни використання препаратів перед забоем. Вважають, що вони не повинні потрапляти в їжу людини, хоча залишки їх можуть зустрічатись у багатьох видах продуктів тваринництва. Так, вміст фуразолідону

може досягати у свинині 10–40 мкг/кг, м'яси птиці – до 400, молоці – 0,5–570, яйцях курячих – 200–700 мкг/кг; нітрофурану: у гусятині – 534–1207 мкг/кг, печінці гусячій – 5–68 мкг/кг; нітрофуразолу у молоці 0,5–5111 мкг/кг.

10.3. Побічні реакції, що виникають при застосуванні антибіотиків

Широке та активне застосування антибіотиків як речовин хіміотерапії сприяло накопиченню експериментального матеріалу про побічні реакції, які ними викликаються. Розглядаючи дію окремих антибіотиків, ми стисло зупинилися на тих побічних реакціях, які можуть з'явитися при їх застосуванні в медичній практиці. Доцільно розглянути узагальнені дані про деякі негативні реакції, які спостерігаються при антибіотикотерапії.

Таблиця 10.9

Побічні реакції при терапії антибіотиками (за Касирским і Мілевською)*

Реакції і механізм їх виникнення	Реакції	
	небезпечні для життя	безпечні для життя
Алергічні реакції. Розвиваються як ускладнення через алерген (антибіотик); виникнення не залежить від дози введеного антибіотика; можуть спостерігатись за першим введенням антибіотика, сенсibiлізація наростає при повторних курсах лікування.	Анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк гортані.	Шкірне свербіння, кропив'янка, висип, астматичні напади, риніт, кон'юнктивіт, еозінофілія.
Токсичні реакції. Виникнення пов'язане з органотропним фармакодинамічним ефектом дії антибіотиків. Ступінь вираженості залежить від тривалості лікування і дози препарату.	Токсична дія на кров. Агранулоцитоз, апластична анемія.	Ураження VIII пари черепно-мозкових нервів, периферичних нервів. Нефроксична дія; нудота, блювота, пронос.
Дисбактеріози та інші явища, пов'язані з хіміотерапевтичною дією антибіотиків.	Генералізований кандідо-сепсис. Стафілококові ентероколіти, вторинні пневмонії, що викликаються грамнегативними мікроорганізмами.	Місцеві кандидози, молочниця тощо.

* Таблиця з роботи Навашина та співав. (ж. Антибіотики, 1979, 22, 9, с. 781).

Касирський і Мілевська ще в 1966 р. диференціювали три основні групи побічних реакцій при застосуванні антибіотиків: алергічні, токсичні і реакції, обумовлені специфічною дією антибіотичних речовин (табл. 10.9).

Алергічні реакції – найчастіший прояв побічної дії антибіотиків. Ці реакції спостерігаються при застосуванні практично всіх антибіотиків. Проте найчастіше вони виникають при застосуванні антибіотиків групи пеніциліну.

Токсичні реакції характерні для багатьох груп антибіотиків. Аміноглікозиди (стрептоміцин, неоміцин, мономіцин) мають відносно високу токсичність. Такі антибіотики, як левоміцетин, рістоміцин та деякі інші проявляють токсичну дію, пов'язану з кровотворенням. Тетрациклінові антибіотики, макроліди проявляють гепатотоксичну дію.

Ускладнення, які пов'язані з специфічною антимікробною дією антибіотиків, відбуваються в результаті порушення гомеостазу організму людини. З цим пов'язані: 1) поява дисбактеріозів і порушення вітамінного балансу організму; 2) вторинні інфекції, що викликаються резистентними до антибіотиків формами збудників.

Для зменшення кількості побічних реакцій, що викликаються антибіотичними речовинами, необхідно суворо дотримуватися принципів раціонального застосування антибіотиків, жорсткого контролю антибіотичних препаратів у продуктах харчування, за можливості замінювати препарати, що мають токсичну дію, на менш токсичні.

Раціональна та безпечна антибіотикотерапія тварин, впровадження раціональної ветеринарії передбачає всебічний облік властивостей вживаних антибіотичних речовин, особливостей мікроорганізму, який викликає захворювання тощо.

Основний шлях попередження побічної дії антибіотиків, які споживаються з продуктами харчування, можна частково пов'язати з правилами застосування раціональної антибіотикотерапії (Бабаян, 1977):

1. Вибором препарату з урахуванням його фармакологічних властивостей і спектра дії.

2. Виділенням, ідентифікацією і визначенням чутливості бактерійної флори до антибіотика, що дасть змогу підібрати максимально ефективний препарат та зменшити дози його введення.

3. Виявленням або попередженням підвищеної чутливості груп споживачів до вибраного антибіотика.

4. Дослідження динаміки зменшення кількості препарату в організмі та визначенням величини допустимої добової дози споживання препарату з харчовими продуктами.

5. Заборона вживання в ветеринарії та харчових технологіях антибіотиків, що використовуються у медицині.

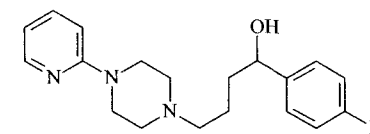
Ігнорування цих правил приводить до різних небажаних наслідків.

10.4. Хімічна структура та токсикологія гормональних препаратів

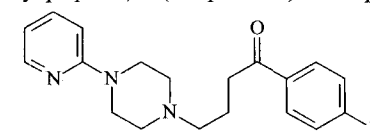
Гормональні препарати використовуються для стимуляції росту тварин, поліпшення засвоєння кормів, прискорення статевого дозрівання тощо. Частина гормональних препаратів має виражену анаболічну активність. Створено багато гормональних препаратів, які за аналогічною дією переважають природні гормони більш ніж у 100 разів. Багато синтетичних гормональних препаратів виявились стійкішими, ніж природні. Вони погано метаболізуються і накопичуються в організмі тварин у великій кількості, стабільні при приготуванні їжі, здатні викликати дисбаланс в обміні речовин і фізіологічних функціях організму людини. Використання гормональних препаратів та інших біокатализаторів вимагає додаткових гігієнічних досліджень відносно їх токсикології, накопичення в клітинах і тканинах організму.

У 1980 році у більшості країн було заборонено гормональну добавку для відгодовування телят діетилстільбестрол. Приводом для заборони була нездатність встановити залишкову кількість гормону у телятині.

Сьогодні об'єднаний комітет експертів FAO/WHO з харчових добавок і контамінантів не встановив максимальних рівнів залишків трьох стимуляторів росту: естрадіолу-178, прогестерону та тестостерону. Вважають, що ендогенний синтез цих гормонів у людини може бути на різних рівнях. Це мотивується тим, що використання цих препаратів як стимуляторів росту не є небезпечним для здоров'я людини при дотриманні встановленої практики тваринництва.



Азаперол або
 α -(4-Флуорофеніл)-4-(2-піридиніл)-1-піперазин-1-бутанол



Азаперон або
 α -(4-Флуорофеніл)-4-(2-піридиніл)-1-піперазин-1-бутанон

Транквілізатори (азаперон та азаперол) мають транквілізуючу дію, зменшують моторну діяльність нейронів, інгібують катехоламіни та понижують артеріальний кров'яний тиск. Максимально допустимий рівень залишку азаперону та азаперолу у свинині та свинячому жирі – 60 мкг/кг, а в свинячих печінці та нирках – 100 мкг/кг.

У дослідженнях метаболізму цих препаратів свиням внутрішньом'язово вводили азаперон у дозі 2 мг на 1 кг маси тіла. Згідно з результатами цих досліджень, максимальні залишкові кількості препарату виявляли в нирках та печінці. У табл. 10.10 наведено дані, отримані при дослідженні динаміки зменшення залишкових кількостей азаперону та азаперолу.

На підставі допустимої добової дози, встановленої комітетом експертів – 6 мкг на 1 кг маси тіла – максимальне добове надходження початкового препарату і його еквівалентів становить 360 мкг для людини з масою тіла 60 кг.

Таблиця 10.10

Рівні залишкових кількостей азаперону і азаперолу в місці ін'єкції у свиней, що отримали внутрішньом'язову одноразову дозу азаперону з розрахунку 2 міліграми на 1 кг маси тіла

Період від введення препарату, діб	Залишкові кількості, мкг/кг	
	Азаперон	Азаперол
1	3–19	0,5–4
2	1–37	0,2–2
3	0,1–4	0,01–0,6
7	0,07	0,02

β -Аденоцентори-блокатори містять каразолол. Він є неспецифічним β -адренолітиком, який переважно використовують для запобігання раптовій загибелі свиней через стрес при транспортуванні.

Клінічні випробування препарату проводили на здорових людях-добровольцях, а також на хворих на стенокардію, серцеву аритмію, хронічний бронхіт або астму. Комітет експертів дійшов висновку, що люди, хворі на хронічний бронхіт або астму, дуже чутливі до дії каразололу. Слід зазначити, що ця група становить значну частину загального населення.

МДР карказолу у сировині та продуктах харчування наведено у табл. 10.11.

Таблиця 10.11

Максимально допустимий рівень каразололу у сировині та продуктах харчування*

Вид тварин	Вид сировини	МДР, мкг/кг
Свиня	Нирки	25
Свиня	Печінка	25
Свиня	М'ясо	5
Свиня	Жир/Шкіра	5

* Дані 32-ї сесії "кодекс аліментаріус" комісії об'єднаного комітету експертів ФАО/ВООЗ (липень 2009).

Вміст гормональних препаратів, а також інших антибіотиків, не наведених вище, і ветеринарних препаратів контролюють у продуктах, що імпортуються, в експертному порядку за сертифікатом країни-експортеру та фірми-виробника. У випадку необхідності, в арбітражному порядку здійснюється аналітичний контроль як вітчизняних, так і імпортованих м'ясних і молочних продуктів.

10.5. Виявлення антибіотиків у молоці

Антибіотики в молоці є чужорідними речовинами, що можуть потрапити до нього безпосередньо при лікуванні вимені або опосередковано – через корми або під час лікування тварини.

Методи виявлення антибіотиків у молоці засновані на відновленні барвників резазурину або метиленового синього при розвитку в молоці чутливих до антибіотиків мікроорганізмів виду *Streptococcus thermophilus*. За цим методом можна виявити пеніцилін вмістом понад 0,06 мкг/мл, стрептоміцин – понад 30 мкг/мл, тетрациклін – від 10 мкг/мл, олеандоміцин – від 10 мкг/мл.

Прилади, посуд, реактиви:

- термостат;
- культура бактерій *Streptococcus thermophilus*;
- пробірки;
- водяна баня;
- 0,005 % розчин резазурину;
- 0,5 % розчин метиленового синього;
- молоко.

Послідовність роботи

Підготовка тест-культури. Робота виконується у спеціалізованій мікробіологічній лабораторії з використанням стерильного посуду. Колекційну тест-культуру зберігають при 6–8 °С і пересівають через кожні 10–14 діб. У пробірку з 10 мл стерильного знежиреного молока вносять 1 петлю тест-культури *Streptococcus thermophilus* і витримують у термостаті при 42–43 °С протягом 16–18 годин. Для проведення аналізу використовують 1–2-добову культуру за умови зберігання її у холодильнику при 6–8 °С.

Проведення аналізу. У чисту пробірку наливають 10 мл досліджуваного молока, закривають гумовим корком та нагрівають на водяній бані при 85–90 °С протягом 10 хвилин, потім охолоджують до 42–45 °С. Після цього у пробірку вносять стерильною піпеткою 0,3 мл робочої тест-культури. Вміст

пробірки ретельно перемішують 3-разовим перевертанням, після чого пробірку витримують у водяній бані при температурі 42–43 °С протягом 100–140 хв. Потім у пробірку вносять 1 мл 0,05 %-го розчину резазурину при температурі цього розчину не нижче 18–20 °С і ретельно перемішують. Пробірку з молоком і резазурином витримують при 42–43 °С протягом 15 хвилин.

У випадку використання метиленового синього барвник вносять одночасно з робочою тест-культурою у кількості 0,1 мл 0,5 %-го розчину.

За відсутності у молоці антибіотиків ферменти, що виділяються стрептококом, відновлюють барвник, при цьому молоко стає білим або забарвлюється у рожевий колір. За наявності антибіотиків відбувається інгібування розвитку тест-культури. У результаті цього вона не виробляє ферментів, і барвники не відновлюються. При цьому молоко забарвлюється: у випадку резазурину – у синьо-сталевий, синьо-фіолетовий, у випадку метиленового синього – у блакитний колір. Блакитне кільце, що утворюється у пробірці на поверхні молока, не враховують.



Контрольні питання

1. Що означає термін “антибіотики”? Які джерела забруднення харчової сировини та харчових продуктів антибіотиками?
2. Яку роль виконує “біологічний фільтр” (тварина), за Робертсом, між антибіотиками та їх залишками в харчових продуктах?
3. Які вимоги висуваються до антибіотиків, які призначені для стимулювання росту тварин?
4. Наведіть класифікацію антибіотиків.
5. Що означає одиниця дії антибіотика? Наведіть приклад кількісного виразу 1 од для різних антибіотиків.
6. Охарактеризуйте антибіотики аліциклическої будови, способи їх одержання, особливості застосування.
7. Охарактеризуйте антибіотики ароматичного ряду, способи їх одержання, особливості застосування.
8. Охарактеризуйте антибіотики гетероциклическої структури (пеніциліни). Особливості їх застосування.
9. Охарактеризуйте антибіотики-глікозиди (стрептоміцини). Особливості їх застосування.
10. Охарактеризуйте антибіотики-макроліди. Особливості їх застосування.
11. Охарактеризуйте антибіотики-поліпептиди. Особливості їх застосування.
12. Охарактеризуйте антибіотики нізін та натаміцин. Особливості їх застосування.
13. Охарактеризуйте сульфамідні перепарати та нітрофурані. Особливості їх застосування.
14. Наведіть побічні реакції, що виникають при застосуванні антибіотиків.
15. Охарактеризуйте гормональні препарати, шляхи їх надходження до харчової продукції та негативну дію на людський організм. Особливості їх застосування.

Цвілеві гриби (Fungi або Eumycota) – це нижчі еукаріотні одноклітинні або міцелярні організми. Вони зустрічаються скрізь, зокрема у ґрунті, воді, на рештках рослин і тварин, харчових продуктах тощо. У ґрунті гриби розкладають органічні речовини, зокрема і такі складні сполуки, як клітковина, лігнін, нафтопродукти, а також вироби з пластмаси, гуми тощо. **Продукти процесів життєдіяльності грибів можуть проявляти токсичні властивості і можуть заражати харчові продукти.** Отже, гриби є збудниками хвороб рослин, тварин і людини. Токсинотвірна здатність цвільових грибів – це основний фактор для оцінювання їхньої шкідливої дії.

Цвіль (пліснява) може виробляти різнобічні вторинні метаболіти, багато з яких володіють біологічною активністю та можуть токсично діяти на організм людини. Відомо близько 160 видів цвілі (плісняв), які мають токсинотвірну здатність. Найчисленніші види – це *Aspergillus*, *Penicillium* і *Fusarium*. Найкраще вивчені роди *Aspergillus* та *Penicillium*. Вони уражають переважно зернові культури, насіння олійних, плоди овочевих і фруктових рослин та виготовлені з них продукти.

Разом з тим гриби – це гетерогенна група організмів, до якої належать як одноклітинні, мікроскопічних розмірів, організми, так і види з чітко диференційованими плодовими тілами, що сягають у діаметрі кількох десятків сантиметрів. Вегетативне тіло у деяких нижчих грибів є однією клітиною, а у більшості грибів – сплетінням гіф, міцелієм.

Багато видів ґрунтових мікроскопічних грибів беруть участь у процесах розкладання решток рослинних і тваринних організмів з утворенням ґрунтового гумусу. До них належать: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Botrytis*, *Fusarium*, *Sclerotinia*, *Cladosporium* та багато інших.

Чимало видів грибів є активними продуцентами антибіотиків, ферментів, вітамінів, стимуляторів росту, тому вони широко використовуються у мікробіологічній та харчовій промисловості, медицині та інших галузях.

Разом з тим історично людство страждало від різноманітних хвороб, які виникали внаслідок дії грибів та їхніх метаболітів. Відомі кількісні неодноразові спалахи мікотоксикозу у людей і худоби, яскравим прикладом чого є “ерготизм”. Ця хвороба характеризується проявами у вигляді судом, галюцинацій і гангрені кінцівок. Вона була розпізнана ще в середньовіччі. Зазвичай викликається вживанням хліба або інших продуктів, виготовлених з борошна, отриманого при переробці зерна, зараженого хімічними продуктами життєдіяльності спорішу (*Claviceps purpurea*).

Відомі й інші, менш поширені, але не менш небезпечні хвороби: аліментарно-токсична алейкія – хвороба, яка супроводжується кровотечами; хвороба жовтого рису – форма інтоксикації, яка характеризується паралічом, судомами та зупинкою дихання; геморагічне захворювання – стахиботриотоксикоз та інші (табл. 11.1).

Таблиця 11.1

Небезпечні хвороби, які викликаються мікотоксинами

Мікотоксикози	Уражені види	Збудник
Аліментарно-токсична алейкія	Люди, коні, свині	<i>F. sporotrichioides</i>
Стахиботриотоксикоз	Люди, коні, свині, птиця	<i>Stachybotrys atra</i>
Токсикоз від запліснявілої кукурудзи	Свині, корови	<i>F. tricinctum</i>
Дендрохіотоксикоз	Коні, вівці, свині	<i>Dendrochium toxicum</i>
Токсикоз від стручків квасолі	Коні	<i>F. solani</i>
Токсикоз від червоної цвілі	Люди, коні	<i>F. graminearum</i>

Розвиток грибів залежить від генетичних властивостей штаму та навколишнього середовища. Спосіб збирання сировини, умови виробництва, зберігання та транспортування теж мають істотне значення. Слід підкреслити, що утворення метаболітів грибів – мікотоксинів неможливе без розвитку цвілі (плісняви). Однак, це не означає, що оптимальна для розвитку цвілі температура одночасно є оптимальною для утворення токсинів. У багатьох випадках ці температури не збігаються. Це викликає необхідність паралельно з мікробіологічним визначенням розвитку цвілі обов'язково встановлювати кількість мікотоксинів у продукті.

11.1. Мікотоксини

Метаболіти грибів, які здатні токсично діяти на людей і тварин, називаються мікотоксинами (від грецького слова “*mykes*”, яке означає “грибки”). Хворобливий стан, який виникає в результаті дії мікотоксину, називають мікотоксикозом.

Відкриття на початку 60-х років високотоксичних і канцерогенних мікотоксинів, відомих сьогодні як “афлатоксини”, призвело до розширення сучасних методів боротьби з ними. Багато мікотоксикозів є результатом вживання продуктів або кормів, заражених пліснявою (цвіллю).

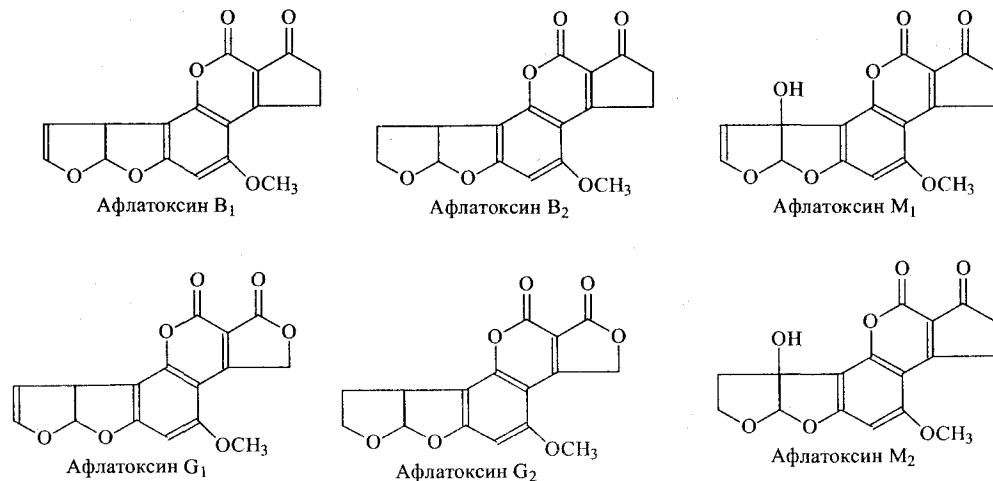
Мікотоксини та їхня токсичність

Високотоксичні	Середньотоксичні	Малотоксичні
Афлатоксини	Глітоксин	Гризеофурен
Ергот- і клавін-алкалоїди	Цитринін	Койсева кислота
Патулін	Аспергілова кислота і похідні	Щавлева кислота Фузарінова кислота
Спородесмін	Пеніцилінова кислота	Фумагілін
Лютіоскирин	Стеригматоцистін і його похідні	Трихотеція і триходермін
Фузаріогенин	β-нітропропіонова кислота	Мікофенолова кислота
Охратоксин і меллін	Роридін і веррукарин	Бісохламінова і глауконова кислоти
Ісландитоксин	Іридіоскирин і рубраскирин	Гентизхинова кислота і похідні
Зеараленон, Р-2 і Р-3	Ругулозин	Віридин
Діацетоксискирпенол і Т2-токсини	Емодин	Хетомін
Ніваленон, фузаренон	Псорален	Фузидінова кислота
Рубратоксин	Дендродохін	Геодин
Цитриовіридин	Ціанеїн	Монорден
Мальгорицин	Слафрамін	Кротоцин
Нідулотоксин	Ендотоксин	Цитохалазин
	Цитромецитин	Тардин
	Іпомеамарон і іпомеанін	

11.1.1. Токсикологія афлатоксинів

Термін “афлатоксини” стосується групи близьких сполук, видобутих з грибків *Aspergillus flavus* і *A. parasiticus*. Цей термін використовується також для позначення метаболітів сполук, що виробляються організмом тварин, яким згодовували афлатоксини. Здатністю утворювати афлатоксини володіють два види грибів, а саме *A. flavus* і *A. parasiticus*. Чотири основні види токсинів, які вони виділяють, позначають символами: B_1 , B_2 , G_1 , G_2 – це перші літери слів “blue” і “green”, які відповідають кольору флуоресценції чистих афлатоксинів (при опроміненні їх УФ-опроміненням). Тобто, окремі члени цієї групи позначаються додаванням букви і цифри, які належать до молекулярної або біологічної характеристики сполук. Основними грибковими метаболітами є дві сполуки, які мають голубе світіння при ультрафіолетовому опроміненні

(афлатоксини В₁ і В₂), і дві сполуки, які мають зелене світіння (афлатоксини G₁ і G₂). Ці чотири афлатоксини становлять групу, яка переважно міститься у заражених харчових продуктах. У більшості повідомлень про наявність афлатоксинів у харчових продуктах переважно зазначено про присутність саме цих чотирьох сполук.



Іншими афлатоксинами, які можуть заражати харчові продукти, є афлатоксини М₁ та М₂. Вони є метаболітами афлатоксинів В₁ та В₂ та виділяються з молоком лактуючих тварин після вживання заражених кормів.

Афлатоксини В₁ і В₂ при проходженні через організм самок ссавців піддаються біотрансформації і виводяться з молоком як афлатоксини М₁ і М₂.

Молекули афлатоксинів складаються з двох структурних елементів, а саме, дифурану і кумарину. Основою афлатоксинів є метоксициклопентанон кумарину (5-метоксикумарин). Саме він зумовлює абсорбцію і флуоресценцію в ультрафіолетовому світлі. Хромофорну частину 5-метоксикумарину становить ароматичне кільце з ненасиченим β-лактоном. Оптимальні умови для розвитку *A. flavus* залежать від штаму.

Афлатоксини утворюються тільки під час росту грибів. *A. flavus* утворює їх при температурі від 7,5 до 40 °С. Оптимальною вважається температура 24 °С. При гранично високій температурі спостерігаються лише сліди афлатоксинів. При температурі нижче оптимальної афлатоксинів В утворюється більше, ніж G; вище оптимальної – цвілі утворюють афлатоксини В, які швидко трансформуються в афлатоксини G.

При оптимальній температурі найвищої концентрації афлатоксини досягають після три-, чотириденного розвитку. Зниження температури до

20 °С призводить до продовження часу їх утворення до 15 днів. При високій температурі утворенню сприяє наявність світла. Відносна вологість нижче 83 % обмежує можливість утворення афлатоксинів. Наприклад, у сої при відносній вологості близько 87 %, в арахісі – близько 83 % афлатоксини утворюються при 30 °С через 21 день у кількості менше 1 мг/г. *A. parasiticus* має здатність утворювати афлатоксин В₁ при температурі 13 °С у темряві.

A. flavus утворює афлатоксини при рН від 2,5 до 8,0. Із збільшенням рН їх кількість дещо зменшується, а потім повертається до початкового рівня. Присутність хлориду натрію у невеликій концентрації стимулює утворення афлатоксинів. При його концентрації 14 % розвиток *A. flavus* і, відповідно, утворення токсинів затримуються.

Найкращим засобом обмежити забруднення харчових продуктів афлатоксинами та мікотоксинами є запобігання росту цвілі (плісняви) на всіх стадіях заготівлі культур, переважно шляхом висушування або використання антигрибних препаратів, наприклад, кислот. Цей спосіб може бути доповнений фізичним відокремленням невеликої кількості уражених продуктів.

***Aspergillus flavus* і *Aspergillus parasiticus* – продуценти афлатоксинів, достатньо поширені у навколишньому середовищі. Зазвичай вони знаходяться в ґрунті і заражають продовольчі культури, які виростають з нього. Тому не дивно, що арахіс, який дозріває в ґрунті і має шорстку поверхню, завжди заражений цими та іншими грибами. Афлатоксини, як і всі інші мікотоксини, потрапляють в харчові продукти з таких джерел:**

- 1) із сировини з помітною цвіллю;
- 2) із сировини, яка не має видимої цвілі;
- 3) з рослинних продуктів, в яких присутність цвілі не доведена;
- 4) з продуктів тваринного походження, в яких наявність афлатоксинів обумовлена характером корму;
- 5) з продуктів ферментації.

1. **Сировина з помітною цвіллю (видима цвіла сировина).** Продукти рослинного походження, сильно уражені цвіллю, нас не цікавлять, оскільки зазвичай ми їх не споживаємо. Проте у разі розвитку цвілі в мішках з мукою, зерном чи в силосі виникає можливість потрапляння цвілі у корм тварин. Унаслідок годування тварин силосом з цвіллю афлатоксини потрапляють у м'ясо та молоко.

2. **Сировина без видимої цвілі.** До цієї групи належать плоди, між сім'ядолями яких може з'явитися цвіль. Наприклад, арахіс або чечевиця, горіхи у шкаралупі, кісточкові плоди, ядра персикових і абрикосових кісточок, мигдаль, каштани або мускатні горіхи нерідко містять непомічену цвіль, яка утворює афлатоксини. В ураженій сировині афлатоксини розподіляються нерівномірно.

За українськими нормами, доза афлатоксину B_1 не повинна перевищувати 0,005 мг/кг продукту, а в ЄС – 0,001–0,008 мг/кг.

3. Рослинні продукти, в яких присутність цвілі не встановлена. Поверхневий наліт цвілі легко видаляється. Після ретельного очищення сировини міцелій і життєздатні спори можна майже або зовсім видалити. Проте у такій сировині та у виготовлених з неї продуктах можуть міститися токсини. Річ у тому, що в процесі переробки афлатоксину не руйнуються. Тому цілеспрямоване дослідження сировини або продуктів на наявність афлатоксинів та інших токсинів дозволяє виявити “замасковані” мікотоксини. Є дані про присутність афлатоксинів навіть у пасті з арахісу (арахісовому маслі), білому вині, сухому концентраті супу з горохової муки, пшеничному борошні та у печиві з фруктами.

4. Присутність афлатоксинів у продуктах тваринного походження залежить від складу корму. Афлатоксин B_1 , який знаходиться в кормі дійних корів, частково виділяється з молоком у вигляді афлатоксину M_1 . У 69 % проб сухого знежиреного молока і у 64 % сухого цілісного молока виявляли вміст афлатоксину M_1 до 4 мкг/кг. Проводили спеціальні дослідження по годуванню свиней кормом, що містить афлатоксин B_1 у кількості 500 мкг/кг. Найбільшу концентрацію афлатоксинів було виявлено в печінці (137 мкг/кг) і нирках (54 мкг/кг) тварин. М'язова і жирова тканина містили сліди афлатоксинів.

5. Продукти, отримані в процесі бродіння (ферментації). До цієї категорії належать харчові продукти, отримані шляхом бродіння з молока або м'яса, а також деякі східно-азіатські вироби. Сирі і сирокопчені ковбаси можуть під час дозрівання спеціально або випадково покриватися цвіллю, яка продукує афлатоксини.

Вплив афлатоксинів на живі організми. Як уже зазначено, патогенні гриби є забруднювачами харчових продуктів. Проникаючи в організм, вони можуть викликати безпосереднє локальне або загальне зараження, яке називають мікозами. Продукти метаболізму грибів називають мікотоксинами. Всі відомі мікотоксини відносять до екзотоксинів (токсини, які потрапляють в організм з довоколишнього середовища), за винятком стеригматоксинів.

Шкода, пов'язана з наявністю грибів (цвілі) у продуктах харчування, проявляється у двох аспектах:

1) це причина псування їжі;

2) це токсична дія на організм через продукти метаболізму.

Псування продуктів під впливом цвілі відбувається у результаті утворення ними особливо активних протеаз і ліпаз, під дією яких істотно змінюється склад їжі. Погіршуються якісні показники зернових та олійних продуктів, насіння, фруктів та овочів. Так, змінюється їх колір, з'являється невластивий запах, знижується харчова цінність унаслідок зміни структури білків, ліполітичного розпаду жирів.

Токсична дія на організм обумовлена синтезом мікотоксинів. Афлатоксини – найсильніші з відомих гепатотоксинів. У разі надходження їх в організм у великій дозі розвивається гострий токсикоз. Він проявляється втратою апетиту, зменшенням маси тіла, порушеннями діяльності нервової системи, пожовтінням епітелію слизових оболонок. За наявності цих симптомів захворювання може бути летальним. Менші дози афлатоксинів викликають хронічний перебіг хвороби, що супроводжується пожовтінням м'язової тканини, цирозом печінки, гіперплазією жовчних каналів.

Окремі види афлатоксинів відрізняються між собою за токсичними властивостями. Афлатоксини типу G мають удвічі нижчу токсичність порівняно з афлатоксинами типу B. Ненасичені сполуки типу G_1 і B_1 характеризуються у чотири рази вищою токсичністю, ніж їх дигідропохідні G_2 і B_2 .

Найтоксичнішим є афлатоксин B_1 , який має канцерогенну, тератогенну та мутагенну дію.

На основі результатів дослідів на тваринах, яких годували кормом, який містив афлатоксини, тварин об'єднали у три групи за чутливістю до афлатоксину B_1 :

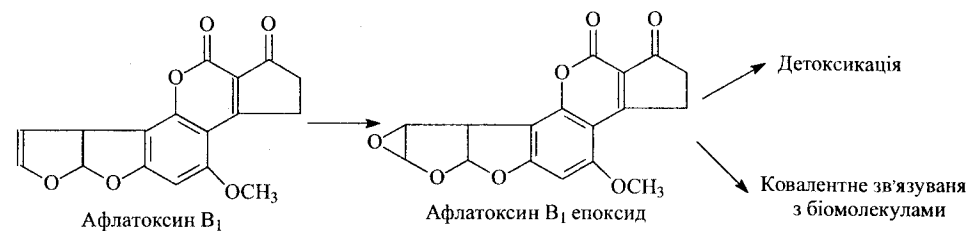
1. Дуже чутливі ЛД₅₀ – з розрахунку 1 мг афлатоксину B_1 на 1 кг маси тіла. До цієї групи віднесені кролі, індики, каченята, собаки, морські свинки, форель.

2. Чутливі ЛД₅₀ – близько 10 мг афлатоксину на 1 кг маси тіла; до неї ввійшли телята, корови, хом'яки, пацюки і деякі породи курей.

3. Резистентні, стійкі проти порівняно високої дози афлатоксину, без ознак хвороби. Це миші та вівці.

Чутливість тварин до дії афлатоксинів знижується з віком і проявляється більшою мірою у самців порівняно з самками. При надходженні з кормом лізіну, мітіаніну і аргініну смертність знижується.

Афлатоксини дуже небезпечні для людини. Встановлено максимальну дозу афлатоксину B_1 , яка не діє на людину. Вона становить 0,005–0,01 мкг/кг маси тіла. Для людини масою 70 кг безпечна доза дорівнює 0,35 мкг.



У Швеції продукти, які містять понад 5 мкг/кг афлатоксину B_1 , не допускаються у продаж. У США існує положення, яке забороняє продаж

сировини із вмістом афлатоксину понад 20 мкг/кг і відповідно продуктів з вмістом афлатоксину більше 5 мкг/кг.

Харчові продукти, заражені афлатоксинами, є проблемою, масштаб якої важко прогнозувати. Афлатоксини, зокрема В₁, високотоксичні для тварин (токсична дія проявляється насамперед ураженням печінки). Зареєстровано декілька випадків гострого афлатоксикозу у людей. Наймасштабніший випадок явного афлатоксикозу відбувся восени 1974 р. у декількох селах Індії. Захворіло близько 400 людей і понад 100 померло від ураження печінки. Кукурудза як важлива частка їх раціону була заражена афлатоксинами на рівні від 0,25 до 15,6 мг на 1 кг маси.

Встановлено, що афлатоксини викликають синдром Рея. Він супроводжується гіперглікемією, конвульсіями і має летальний ефект. З 23 дітей, які вмерли за наявності синдрому Рея, 22 мали афлатоксини у внутрішніх органах.

Афлатоксин має гепатотоксичний та гепатоканцерогенний ефекти. Активована форма афлатоксину В₁ здатна ковалентно зв'язуватись з ДНК через епоксидну групу. Вважають, що таке перетворення відбувається під дією ферменту цитохрому Р450 монооксигенази, яка здійснює окиснення ксенобіотиків. Перетворення, що здійснюються у печінці, скероване на детоксикацію афлатоксинів, проте продукт перетворення є небезпечніший ніж вихідний афлатоксин. Він здатний зв'язуватись з ДНК клітин печінки.

Так, енцефалопатія – жирове переродження внутрішніх органів, смертельне дитяче захворювання – спостерігалось у Таїланді і асоціювалось з наявністю афлатоксину.

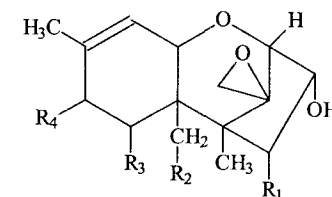
11.1.2. Токсикологія трихотеценів

Трихотецени продукуються грибами *Fusarium sporotrichiella*, *F. solani*, *F. graminearum* тощо. Група містить понад 80 мікотоксинів, які поділяють на 4 типи: А, В, С і D. Представники типу А – токсин Т-2 і діацетоксискирпенол (ДАС), типу В – дезоксиніваленол (ДОН) і ніваленол, типу С – рорідин А, типу D – кротоцин. ЛД₅₀ для цих мікотоксинів (миші, перорально) варіюється від 6,7 мг/кг (токсин Т-2) до 46 мг/кг (дезоксиніваленол).

Трихотецени проявляють тератогенні, цитотоксичні, імунодепресивні, дерматотоксичні властивості, діють на кровотворні органи, центральну нервову систему, викликають лейкопенію. З усіх трихотеценів природними забруднювачами харчових продуктів є тільки 4 (вони належать до груп А та В).

Мікотоксини – похідні трихотецену, утворюються багатьма штамми цвільових грибів типів *Myrothecium*, *Trichotecium* і *Fusarium*. Вони мають широкий спектр дії і часто є причиною отруєнь худоби. Як і у випадку афлатоксинів,

перш ніж було доведено їхню канцерогенну дію на основі багатьох дослідів над тваринами, вони були визнані потенційними канцерогенами. Те саме стосується стеригматоцистину, лутеооскирину, циклохлортину, патуліну.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Т-2 токсин	ОАс	ОАс	Н	(СН ₃) ₂ СНСН ₂ СОО ₂
НТ-2 токсин	ОН	ОАс	Н	(СН ₃) ₂ СНСН ₂ СОО ₂
ДАС	ОАс	ОАс	Н	Н
ДОН	Н	ОН	ОН	О

Стеригматоцистин за хімічною будовою нагадує афлатоксини і особливо аспертотоксин (гідропохідну о-етилстеригмацистину, виділену разом з о-метилстеригматоцистином з культури *Aspergillus flavus*). Сам стеригматоцистин у великій кількості продукують культури грибів – *Aspergillus versicolor*, *A. nidulans* та *A. bipolaris*. Ці гриби дуже поширені. Їх виявлено в ґрунті та зернових сховищах, у старому сирі, солонині, у тваринних кормах.

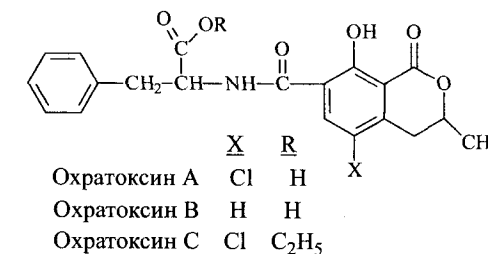


Стеригматоцистин є активним канцерогеном при пероральному введенні. Гостра пероральна токсичність (ЛД₅₀) стеригматоцистину для самців свавців складає 166 мг/кг, а для самок – 120 мг/кг маси тіла.

11.1.3. Токсикологія охратоксинів

Унаслідок визначення токсичності гриба *Aspergillus ochraceus* виділено три хімічно споріднені токсичні метаболіти - охратоксини А, В і С, що продукуються грибами *Aspergillus ochraceus* і *Penicillium viridicatum*.

Найтоксичніші охратоксини А і С (для охратоксина А ЛД₅₀ становить 3,4 мг/кг, одноденні курчата, перорально). Охратоксин А (ним найчастіше забруднюються харчові продукти) у чистому вигляді нестабільний, чутливий до дії світла і кисню, стійкий у розчинах. **Ці мікотоксини володіють**



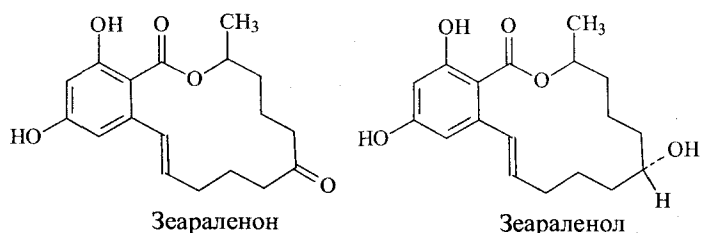
нефротоксичною, тератогенною і імунодепресивною дією. Вони інгібують синтез білка, порушують обмін глікогену. Охратоксин С, виявлений у виноградному соці і вині, пригнічує реакції імунної системи в 100 разів сильніше, ніж охратоксин А.

Під час дослідження вибірки цвілої харчової сировини та продуктів було виявлено, що 6–8 % проб ячменю і вівса та до 10 % проб пшениці забруднено охратоксином А. В одній із чотирьох проб цвілих сирих кавових зерен було виявлено до 90 мкг/кг охратоксину А. Його виявляють не тільки в зернових культурах (13 % позитивних проб) і кормах для тварин, але у свинячій крові (60 % позитивних проб) і нирках (21 % позитивних проб).

11.1.4. Токсикологія зеараленону та його похідних

До цієї групи відносять 15 мікотоксинів, які продукуються грибом *Fusarium graminearum*.

Для зеараленону ЛД₅₀ становить 10000 мг/кг (щури, перорально). Мікотоксини цієї групи мають естрогенні (гормонально впливають на жіночу репродуктивну систему) і тератогенні властивості, а також антибактеріальну дію відносно грампозитивних бактерій. Як природні забруднювачі зустрічаються тільки зеараленон і зеараленол.

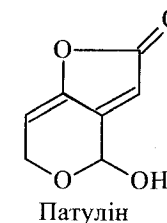


Найпоширенішими у світі є мікотоксини, що продукуються грибами роду *Fusarium*. Ці гриби найчастіше вражають злакові сільськогосподарські культури та здатні продукувати ряд мікотоксинів тріхотеценової групи. Водночас у ряді випадків в ураженому зерні виявляли інший фузаріотоксин – зеараленон. Сучасні дані підтверджують, що зеараленон періодично виявляють у зерні, зокрема, в кукурудзі, ураженій гниллю в качанах – зазвичай від 0,1 до 200 мкг/кг продукту. Зеараленон іноді виявляють також в пшениці, ячмені, вівсі, сорго, кунжуті, сіні, кукурудзяному силосі, кукурудзяній олій.

11.1.5. Токсикологія патуліну

Патулін – продукт обміну ряду цвілевих грибів, які зустрічаються на фруктах, фруктових виробах та інших харчових продуктах. Ця речовина

має канцерогенні та мутагенні властивості. Відомі такі основні продуценти патуліну: *Penicillium expansum* – збудник коричневої гнилизни в яблуках, грушах, айві, абрикосах, персиках і помідорах; *Penicillium urticae* – зустрічається іноді на цих самих плодах і викликає гниття; *Byssosclamis nivea* – терmostійкий гриб, виділений з фруктових соків. У ЄС допускається ГДК патуліну 10–50 мкг/кг залежно від категорії продуктів харчування.



11.1.6. Токсикологія інших мікотоксинів

Ряд інших мікотоксинів, на які сьогодні не поширюються нормативні акти на допустимість присутності в харчових продуктах, потребують детальнішого вивчення. Так, в озимій пшениці виявлені гриби фузарії, які потрапляють у борошно і синтезують ніваленол, який вражає шлунково-кишковий тракт і нирки. Лютеосцирін присутній в цвілевому рисі і продукується *Penicillium islandicum*. Рубратоксин має синергізм з афлатоксином В₁. Біссохлामीнова кислота продукується грибом *Byssosclamis fulva* і є головною причиною псування фруктових соків і фруктових-ягідних консервів в центральній Європі. Цей гриб стійкий до високих температур і не знищується звичайною пастеризацією. Велика кількість мікотоксинів все ще є маловивченими. Практично відсутні методики їх ідентифікації в сировині та харчових продуктах. Також залишається невизначеною їх токсична дія на організм людини.

11.2. Запобігання зараженню продуктів мікотоксинами та їх детоксикація

Щоб визначити стратегію зменшення вмісту або усунення мікотоксинів з харчових продуктів, потрібні знання про їхні грибкові джерела. Ріст грибків на зерні і сільськогосподарській продукції – головна причина утворення токсинів. Безліч чинників призводять до утворення мікотоксинів. Це сприйнятливість рослин до інвазії грибків, придатність грибкового субстрата, температура, вологість і фізичне пошкодження насіння комахами та паразитами. Вміст мікотоксинів у харчових продуктах і кормах варіюється у широких межах і може досягати сотень мкг/кг. Оптимальна температура токсинування – від 8–12 °С (токсин Т-2) до 24 °С (афлатоксини). Кількість токсинів значно залежить від методу та періоду збирання врожаю, його післяжнивної обробки та умов зберігання.

Гриби, що вражають сільськогосподарську продукцію та продукують мікотоксини, можуть бути поділені на три групи: 1) гриби “поля”; 2) гриби

“зберігання”; 3) так звані гриби “пошкоджень”. До першої категорії входять різновиди хвороботворних грибів рослин, а саме, рід *Fusarium*, наприклад, *F. moniliforme*, *F. roseus*, *F. tricinctum* і *F. nivale*. “Гриби зберігання” – переважно *Aspergillus* і *Penicillium*, наприклад, *A. flavus* і *A. parasiticus*. “Гриби пошкоджень” у звичайних умовах не вражають непошкоджені зерна, але легко розмножуються на пошкоджених і вимагають високого вмісту вологи. Прикладом грибів третьої групи є *A. clavatus*, *A. fumigatus*, *Chaetomium*, *Scopulariopsis*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*.

Запобігання наявності мікотоксинів у нашому оточенні – важливе завдання. Загалом запобігання забрудненню грибами та їх мікотоксинами у сільськогосподарських продуктах, за Р.К. Йонесом (1981), може бути розділене на три рівні.

Первинне запобігання ураженню мікотоксинами. Зазвичай здійснюється перед грибковою інвазією і забрудненням мікотоксинами. Цей рівень запобігання – найголовніший і ефективніший в плані скорочення грибкового росту і біосинтезу мікотоксинів. Рекомендується декілька методів встановлення несприятливих умов для будь-якого грибкового росту. Це зокрема:

- створення грибкостійких рослин;
- контроль за ступенем зараження рослин грибами;
- сівозміна, підбір відповідних попередніх культур;
- зменшення вологості насіння після збирання урожаю і протягом зберігання;
- зберігання продуктів при низьких температурах;
- використання фунгіцидів і консервантів проти грибкового росту;
- контроль за ураженням насіння комахами при зберіганні, обробка насіння інсектицидами.

Вторинне запобігання ураженню мікотоксинами. Перевірка зразків з партій зерна, ураженого токсикогенними грибами, біотестами на наявність прихованої токсичності виявила її в 70 % перевірених зразків. Встановлено зв'язок рівня прихованої токсичності зерна і зернопродуктів з токсичністю продукції тваринництва і птахівництва, яку було отримано при використанні токсичного зерна для корму.

Щоб запобігти зниженню якості продукції та забрудненню її мікотоксинами, існуючі токсикогенні гриби потрібно видалити або зупинити їх ріст. Пропонуються такі прийоми для вторинного запобігання ураженню мікотоксинами:

- зупинка росту грибків за допомогою повторного просушування продукції;
- видалення зараженого насіння;
- інактивація або детоксикація продукції, забрудненої мікотоксинами;
- захист продукції від будь-яких умов, які сприяють грибковому росту.

- **Інгібування росту грибів.** Після того, як врожай зібраний, мають першорядну вагу ступінь його сухості, належне зберігання та перевезення продуктів. Існує декілька чинників, які сприяють росту грибів і виробленню мікотоксинів: 1) високий вміст вологи; 2) вологий клімат; 3) висока температура (25–40 °C); 4) пошкодження. У зараженій продукції гриби не припиняють токсиноутворення при зберіганні. Так, за 4 місяці в зерні може накопичитися до 300 ГДК зеараленону. Для запобігання грибковому росту можна використати різноманітні фізичні, хімічні і біологічні підходи.

Нові методи запобігання грибковому зараженню – це використання антигрибкових ензимів: хітанази і β -1,3-глюканази, які екстрагують з насіння рослин. Вони розщеплюють хітин і глюкан, з яких формуються клітинні стінки грибів.

Третинне запобігання ураженню мікотоксинами. Якщо продукція сильно заражена грибами, первинне та вторинне запобігання не будуть ефективними. Тому необхідно провести заходи із запобігання передаванню і розмноженню грибків у продукції. Так, арахісове масло екстрагується з насіння арахісу та завжди містить дуже високі рівні афлатоксину. Розчинний в маслі токсин можна екстрагувати дією лугів протягом процесу очищення масла. При третинному запобіганні ураженню рекомендовані такі методи:

- повне знищення зараженої продукції;
- дезактивація або руйнування мікотоксинів до мінімального рівня.

Заражені мікотоксинами сировину та продукти харчування потрібно перемістити, інактивувати або детоксикувати фізичними, хімічними або біологічними засобами залежно від умов. Проте обробка має свої власні обмеження, головне з яких – кінцева продукція повинна бути безпечною для споживача.

Нагріваючи та обробляючи продукти під тиском, можна знищити приблизно 70 % афлатоксину в рисі. Обсмажуванням можна скоротити на 50–70 % вміст афлатоксину В₁. Проте в результаті цих заходів руйнуються вітаміни та амінокислоти, що значно знижує цінність продуктів.

Іонізуюче випромінювання, наприклад, гамма-промені, може зупинити ріст мікроорганізмів, зокрема бактерій, грибків і дріжджів. Воно також інактивує хвороботворні організми, зокрема, паразитичних черв'яків і комах. Повідомляють, що гамма-промені (5–10 Мрад) викликали зниження рівня афлатоксину. Випромінювання проте не змогло цілком знищити токсин і його мутагенність.

Хімічна обробка є найефективнішим засобом для видалення мікотоксинів із заражених продуктів. Система детоксикації здатна до перетворення токсину на нетоксичне похідне без шкідливих змін у сирому продукті. Для детоксикації мікотоксинів використовують хімічні речовини.

Хімічні реакції детоксикації афлатоксину – приєднання до подвійного зв'язку фуранового кільця та окиснення з утворенням фенолу і розкриттям

лактонного кільця. За наявності кислоти афлатоксини В і G перетворюватимуться на їх 2-гідроксипохідні.

Мікотоксини, які мають подібну до афлатоксину структуру та лактонне угруповання в молекулі – патулін, пеніцилін, цитреовіридин, цитринін, циклохлоротін, охратоксин, рубратоксин, трихотецени і зеараленон. Вони можуть бути знешкодженні в лужному середовищі.

11.3. Контроль за вмістом мікотоксинів у продовольчій сировині та продуктах харчування

Отже, серед мікотоксинів, що представляють небезпеку для здоров'я людини і тварин, найнебезпечнішими є *афлатоксини, тріхотецени, патулін, охратоксини, зеараленон і зеараленон, Т-2 токсин, рубратоксин, цитріовіридин, мальторицин, нідулотоксин, ніваленони*. Більшість мікотоксинів – кристалічні речовини, термічно стабільні, добре розчинні в органічних розчинниках (за винятком охратоксинів), достатньо стійкі до дії кислот. *Проте вони достатньо легко руйнуються лугами з утворенням нетоксичних або малотоксичних сполук.*

Мікотоксини є найважливішими вторинними метаболітами мікроскопічних грибів, які визнані одними з найшкідливіших для здоров'я людини. Невипадково мікотоксини введені в перелік речовин, регламентованих в харчових продуктах, кормах і сировині.

Для основних мікотоксинів у багатьох країнах встановлено ГДК. В Україні у харчових продуктах ГДК афлатоксину В₁ становить 0,005, патуліна – 0,05, токсину Т-2 – 0,1, дезоксиніваленола – 0,5 і 1,0 (залежно від виду продукту), зеараленона – 1,0 мг/кг. Продуценти афлатоксинів уражають переважно зернові, олійні і бобові культури; продуценти охратоксинів, зеараленона, тріхотеценів типів А і В – зернові; тріхотеценів типу С – грубі корми, багаті клітковиною; продуценти патуліна – фрукти, овочі та продукти їх переробки.

У всьому світі, зокрема в Україні, визначення мікотоксинів в сільськогосподарській харчовій сировині, харчових продуктах і кормах переважно обмежується визначенням 12 мікотоксинів (з понад 2000 відомих). Слід проте зазначити, що цей список щороку збільшується, а максимально допустимі норми присутності токсинів змінюються.

Нормативна база максимально допустимого рівня вмісту мікотоксинів в харчових продуктах в Україні визначається ДСТУ для кожного окремого продукту. Наприклад, ДСТУ 3768:2004 “Пшениця”, що діє від 01.07.2004, *визначає МДР афлатоксину В₁, зеараленона, Т-2 токсину, дезоксиніваленона, пату-*

ліна. У ЄС їх вміст визначається згідно з інструкціями європейської комісії (Commission regulation (EC) N 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs // Official Journal of the European Union L 364-2006. P. 5-24) і директивам комісії.

У табл. 11.3 для порівняння наведено дані за ГДК мікотоксинів для пшениці в українських (ДСТУ 3768:2004) і європейських (Commission regulation (EC) N 1881/2006) нормативних документах. Можна зробити висновок, що європейські норми суворіші.

Таблиця 11.3

Максимально допустимий рівень мікотоксинів у пшениці, мг/кг

Мікотоксини	МДР, для пшениці, що використовується для продовольчих, технічних потреб та експорту	
	ДСТУ 3768:2004 “Пшениця”, мг/кг	COMMISSION REGULATION (EC) № 1881/2006, мг/кг
афлатоксин В ₁	0,005	0,002
сума афлатоксинів В ₁ , В ₂ , G ₁ і G ₂	–	0,004
охратоксин А	–	0,003–0,005
зеараленон	1,0	0,1
Т-2 токсин	0,1	–
дезоксиніваленон	0,5–1,0	1,25–1,75
патулін	Не регламентовано	Не регламентовано

Аналітичні методи придатні для визначення афлатоксинів В₁, В₂, G₁, G₂ і М₁ у всіх заражених продуктах. Переважно відомі методи передбачають: 1) видобування токсинів з продуктів; 2) декілька видів хроматографічного відокремлення токсинів від інших речовин; 3) кількісне визначення токсинів; 4) якісні реакції встановлення їх хімічної будови. Кількісне визначення передбачає порівняння інтенсивності флуоресценції передбачених токсинів з інтенсивністю флуоресценції стандартних токсинів на тонких шарах хроматографічних пластинок. Необхідно застосовувати існуючі методи встановлення будови токсинів для отримання безсумнівних доказів того, що визначені речовини насправді є афлатоксинами.

Складність у встановленні вмісту афлатоксину в партії харчових продуктів полягає в тому, що зараження відбувається переважно локально. Якщо враховувати аналітичні дані, то основна складність полягає в тому, щоб підготувати проби, які дадуть достовірні результати. Винятком є рідкі продукти, наприклад, молоко.

Зазначимо, що присутність плісняви на харчових продуктах ще не є доказом присутності афлатоксинів. Навпаки, афлатоксини можуть бути присутніми в харчових продуктах і без наявності та зростання видимої плісняви.

Дуже важлива міжнародна співпраця для регулювання нормативів присутності мікотоксинів в торговій продукції або продуктах. Країни повинні встановити граничні кількості мікотоксинів в експортованих і імпортованих продуктах. Наприклад, Європейське Співтовариство вже встановило максимальний вміст афлатоксину в їжі для тварин 20 мкг/кг.

11.4. Визначення мікотоксинів у харчових продуктах

Застереження! Через високу токсичність мікотоксинів необхідно суворо дотримуватись правил техніки безпеки: працювати тільки у гумових захисних рукавичках, у респіраторі та при діючій витяжній шафі, залишки реактивів зливати у спеціальний посуд для подальшого знищення.

11.4.1. Визначення афлатоксинів B₁, B₂, G₁, G₂ у харчових продуктах методом рідинної хроматографії

Відбирають проби та готують їх до дослідження за методами, зазначеними у нормативних документах на конкретну продукцію. Досліджуючи зернові, зернобобові продукти, горіхи та концентрати з високим вмістом жиру какао-бобів, шоколаду середню пробу перед подрібненням заморожують до температури нижче мінус 10 °С. Шоколад подрібнюють до одержання однорідної маси, інші продукти — до порошкоподібного стану.

Екстракція. Наважку подрібненого продукту масою близько 25 г, зважену на аналітичних вагах, поміщають у плоскодонну конічну колбу з притертим корком місткістю 250 мл, ретельно перемішують з 25 мл 10 %-го розчину хлориду натрію. Додають 100 мл ацетону та перемішують протягом 30 хв. Одержану суміш фільтрують крізь паперовий складчастий фільтр та відбирають 50 мл фільтрату.

Очищення екстракту від білків, ліпідів, пігментів. До 50 мл фільтрату додають 20 мл 15 %-го розчину ацетату свинцю та 30 мл дистильованої води, перемішують і залишають відстоюватись протягом 10 хв у темряві. Фільтрують осад, що утворився, крізь паперовий складчастий фільтр, відбирають 80 мл фільтрату. Промивають отриманий фільтрат у ділильній лійці гексаном, двічі по 30 мл та видаляють гексановий шар. Потім екстрагують фільтрат перший раз 30 мл хлороформу, 2-й раз 45 мл суміші хлороформ-ацетон (3:1). Об'єднаних хлороформні екстракти поміщають у плоскодонну колбу місткістю 250 мл, додають 5–7 г безводного сульфату натрію, перемішують і залишають від-

стоюватись протягом 30 хв у темряві. Розчин фільтрують у колбу крізь шматочок вати, поміщений у хімічну лійку. Хлороформний розчин упарюють на ротаційному випарнику до об'єму 1 мл. Очищують екстракт, застосовуючи колоночну хроматографію.

На дно скляної колонки (300·15) мм поміщають шматочок вати, потім безводний сульфат натрію (товщина шару 5 мм), наливають суспензію 2 г силікагелю у хлороформі, дають стекти хлороформу та зверху насипають шар безводного сульфату натрію (20 мм). Потім у колонку вносять хлороформний екстракт досліджуваного зразку. Коли хлороформ стече, пропускають 60 мл елюенту – суміші хлороформ-ацетон (9:1). Елюат упарюють насухо на ротаційному випарнику, залишок розчиняють в 2 мл хлороформу, фільтрують крізь паперовий або капроновий фільтр у пробірку місткістю 5 мл, віддувають розчинник у струмі азоту. Отриманий осад розчиняють у 400 мкл хлороформу (розчин А) та аналізують методом високоефективної рідинної хроматографії.

Приготування стандартних розчинів афлатоксинів. Наважки афлатоксинів B₁, B₂, G₁, G₂, масою 1 мг кожна поміщають у мірні колби місткістю 100 мл і доводять до мітки сумішшю бензол-ацетонітрил (98:2). Концентрації афлатоксинів у приготованих стандартних розчинах – 10 нг/мкл.

Для приготування робочого стандартного розчину суміші афлатоксинів B₁, B₂, G₁, G₂ з концентраціями 0,5 нг/мкл, 0,25 нг/мкл, 0,2 нг/мкл і 0,1 нг/мкл, відповідно, у мірну колбу місткістю 50 мл поміщають об'єми стандартного розчину афлатоксинів – 2,5 мл B₁, 1,25 мл B₂, 1,0 мл G₁, 0,5 мл G₂. Потім доводять до мітки сумішшю бензол-ацетонітрил (98 : 2).

Робочий стандартний розчин зберігається в холодильнику за температури, нижчої за 0 °С, термін його придатності 1 рік.

Алгоритм визначення.

Умови ВЕРХ.

Рідинний хроматограф, обладнаний флуоресцентним та УФ детекторами; рухома фаза – діетиловий етер-метанол-вода 95 : 4 : 1; швидкість потоку рухомої фази – 1 мл/хв.

Для приготування рухомої фази рекомендується використовувати перегнаний метанол і бідистильовану воду. Діетиловий етер перед використанням пропускають крізь колонку з оксидом алюмінію. Всі розчинники необхідно заздалегідь профільтрувати.

Флуоресцентний детектор встановлюють на довжину хвилі збуджувального випромінювання 360 нм або встановлюють відповідний світлофільтр на лінії збудження при роботі з флуоресцентним детектором без монохроматора. На лінії емісії встановлюють емісійний світлофільтр із смугою пропускання від 418 нм. Чутливість детектора встановлюють так, щоб 1 нг афлатоксина B₁, відповідав відхиленню пера на повну шкалу самописця при

рівні шуму від 3 до 5 % від повної шкали. Межа виявлення за таких умов – близько 0,1 нг афлатоксину В₁ під час одного введення проби при флуоресцентному детектуванні. Об'єм введеної проби повинен збігатися з об'ємами робочих градувальних розчинів.

Градування приладу. Час виходу афлатоксинів та умови побудови градувальних залежностей для двох детекторів наведено в табл. 16.4. Для градування приладу в інжектор за допомогою мікрошприца вводять v_j мкл робочого розчину, який містить m_j нг кожного афлатоксину.

Таблиця 11.4

Умови побудови градувальних залежностей для кожного афлатоксину та двох детекторів

Афлатоксин	B ₁	B ₂	G ₁	G ₂
Час утримання, хв	9,0–10,0	11,0–11,8	13,0–14,0	15,6–17,0
Для флуоресцентного детектора				
$v_j = 1$ мкл, m_j , нг	0,50	0,25	0,20	0,10
$v_j = 2$ мкл, m_j , нг	1,0	0,50	0,40	0,20
Для УФ детектора				
$v_j = 10$ мкл, m_j , нг	5,0	2,5	2,0	1,0
$v_j = 15$ мкл, m_j , нг	7,5	3,75	3,0	1,5
$v_j = 20$ мкл, m_j , нг	10,0	5,0	4,0	2,0

При високих рівнях забруднення харчового продукту афлатоксинами понад 10 мкг/кг за афлатоксином В₁ рекомендується використовувати УФ-детектор, для якого межа виявлення – 1 нг по афлатоксину В₁.

Ідентифікація та вимірювання. Після одержання хроматограм ідентифікують афлатоксини за збігом часу виходу піка на хроматограмах досліджуваного та стандартного розчинів. При складностях у ідентифікації афлатоксинів одночасно вводять екстракт із стандартним набором афлатоксинів та екстракту зразку.

Для кількісного визначення афлатоксинів вимірюють висоту або площу піків усіх афлатоксинів та обчислюють вміст афлатоксинів у харчовому продукті у мкг/кг за формулою

$$m_x = (v_1 \cdot v_3 \cdot v_5 / v_2 \cdot v_4 \cdot v_6) \cdot (m_{cm} / m_{нав}) \cdot (h_x / h_{cm}), \text{ мкг/кг,}$$

де m_x – вміст афлатоксину в харчовому продукті, мкг/кг; v_1 – об'єм водно-ацетонової суміші в мл (125 мл); v_2 – об'єм водно-ацетонового фільтрату,

взятий для аналізу (50 мл); v_3 – об'єм водно-ацетонового розчину та ацетату свинцю (100 мл); v_4 – об'єм фільтрату після очищення ацетатом свинцю (80 мл); v_5 – об'єм очищеного розчину екстракту (400 мкл); v_6 – об'єм розчину екстракту, що вводиться в хроматограф (20 мкл); m_{cm} – маса (нг) афлатоксину у введеному об'ємі стандарту; h_{cm} – висота піка стандарту афлатоксину; h_x – висота піка досліджуваного афлатоксину у пробі; $m_{нав}$ – наважка досліджуваного продукту (20 г).

Якщо наведені у дужках числові значення зберігаються при виконанні всіх операцій, то результат вимірювання можна обчислити за скороченою формулою

$$m_x = 2,5 \cdot h_x / h_{cm} \cdot m_{cm}, \text{ мкг/кг.}$$

За результат аналізу приймають середнє між трьома вимірюваннями.

11.4.2. Визначення патуліну методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)

Метод заснований на екстракції патуліну з харчового продукту органічним розчинником, очищенні екстракту від речовин, що заважають визначенню і вимірюванню вмісту патуліну методом високоефективної рідинної хроматографії. Нижня межа визначення патуліну – $5 \cdot 10^{-7} \%$.

Підготовка проби. Підготовка проби полягає у приготуванні водного екстракту з наважки зразка. Наважку соків, пюре, напоїв масою 50,0 г або повидла, джему, фруктового порошку масою 25,0 г поміщають у скляний стакан, змішують з невеликою кількістю дистильованої води та переносять у мірну колбу місткістю 250 мл. У мірну колбу вносять 15 мл розчину Карреза-1 і 15 мл розчину Карреза-2.

Розчин Карреза-1: калій гексаціаноферрат (2) 3-водний по ГОСТ 4207, х. ч., концентрація розчину 150 г/л. Розчин Карреза-2: цинк оцтовокислий 2-водний по ГОСТ 5823, ч.д.а., концентрація розчину 300 г/л.

Вміст колби доводять дистильованою водою до мітки, ретельно перемішують і фільтрують у мірний циліндр крізь паперовий складчастий фільтр. Відбирають 50 мл фільтрату.

Екстракція. Фільтрат з циліндра переносять у ділильну лійку. Цим же циліндром відмірюють 50 мл етилацетату, переносять його у ділильну лійку та інтенсивно перемішують протягом 1 хвилини. Суміші дають відстоятися, і після повного розділення фаз нижній водний шар зливають назад у циліндр, а етилацетатний екстракт переносять у суху плоскодонну колбу. Екстрагування залишків патуліну з водної фази проводять повторно в аналогічних умовах свіжою порцією етилацетату. При цьому після однохвилинного перемішування у ділильну лійку вносять 10 г хлористого натрію та продовжують перемішувати протягом 30 с. Після розділення шарів водну фазу видаляють, а об'єднані

етилацетатні екстракти висушують у плоскодонній колбі над 15–20 г безводного сульфату натрію. Після висушування екстракт фільтрують крізь ватний тампон у відгонну колбу. Сульфат натрію, що залишився, змивають 10 мл етилацетату, який також фільтрують у відгонну колбу. Екстракт упарюють на ротаційному випарнику при температурі 35–40 °С.

Очищення екстракту. Проводять на хроматографічній колонці. На дно скляної колонки поміщають ватний тампон, на який насипають шар сульфату натрію завтовшки 5 мм. У колонку вносять суспензію 2 г силікагелю у 15 мл бензолу. Не даючи просохнути шару силікагелю, на нього насипають шар безводного сульфату натрію завтовшки 10 мм. Бензолу дають стекти, після чого на верхній шар сульфату натрію наносять екстракт. Екстракту дають повністю втягнутись у фільтруючий шар. Перегонну колбу промивають 0,5 мл етилацетату, змив переносять на колонку та дають йому повністю втягнутись у фільтруючий шар.

У колонку вносять 25 мл бензолу, дають йому повністю пройти через фільтруючий шар, елюат, що виходить, видаляють. У колонку вносять 100 мл суміші бензолу з етилацетатом (3 : 1). З цієї миті починають відбирати елюат, що виходить. Після припинення виходу розчинника з колонки елюат переносять у колбу та упарюють насухо на ротаційному випарнику при температурі 35–40 °С. Залишок у відгонній колбі розчиняють у 0,2 мл суміші бензолу з ацетонітрилом (9:1) для аналізу методом тонкошарової хроматографії або у 0,2 мл етилового спирту для аналізу методом високоефективної рідинної хроматографії.

Приготування основного стандартного розчину. У хімічній склянці зважують на аналітичних вагах 5 міліграм патуліну, додають 10 мл суміші бензолу з ацетонітрилом (9 : 1). Вміст акуратно перемішують до повного розчинення кристалів патуліну та переносять у мірну колбу місткістю 100 мл. Склянку змивають двома порціями суміші бензолу з ацетонітрилом (9 : 1) по 10 мл, кожного разу переносючи їх у ту саму мірну колбу. Об'єм у колбі доводять до мітки, вміст ретельно перемішують.

20 мл одержаного розчину переносять в іншу мірну колбу такої самої місткості. Об'єм у колбі доводять до мітки тим самим розчинником, вміст ретельно перемішують. Одержаний основний стандартний розчин зберігають у холодильнику в закритій посудині. Термін придатності розчину патуліну – 6 міс.

Точну концентрацію патуліну в основному стандартному розчині визначають спектрофотометричним методом. Для цього піпеткою відбирають 6,0 мл основного стандартного розчину, переносять у відгонну колбу. Розчин упарюють насухо на ротаційному випарнику при температурі 35–40 °С. Сухий залишок розчиняють у 9,0 мл етилового спирту та за допомогою спектрофотометра визначають оптичну густину розчину в кюветі з довжиною поглинаючого шару 1 см відносно етилового спирту при довжині хвилі 275 нм.

Масову концентрацію патуліну в основному стандартному розчині (С), мкг/мл, обчислюють за формулою

$$C = (M \cdot A \cdot k / \varepsilon \cdot l) \cdot 10^3, \text{ мкг/мл,}$$

де M – молярна маса патуліну, $M = 154$ г/моль; A – оптична густина розчину; k – коефіцієнт розведення, $k = 1,5$; ε – молярний коефіцієнт поглинання розчину патуліну при довжині хвилі 275 нм $\varepsilon = 1,46 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$; l – робоча довжина кювети, см.

Приготування робочого стандартного розчину. Відмірять піпеткою 1 мл основного стандартного розчину патуліну, приготованого раніше, переносять у відгонну колбу для видалення розчинника. Розчин упарюють насухо на ротаційному випарнику при температурі 35–40 °С. Залишок у відгонній колбі розчиняють у 5 мл етилового спирту. Одержаний стандартний робочий розчин-2 зберігають у закритій посудині.

Підготовка хроматографа до роботи.

Рухома фаза: суміш гексан-ізопропіловий спирт у об'ємному співвідношенні 4:1;

швидкість подачі розчинника 1,0 мл/хв;

детектор – ультрафіолетовий спектрофотометр;

довжина хвилі УФ-детектору – 276 нм.

Хроматографічну колонку готують до роботи, пропускаючи крізь неї рухома фазу з швидкістю подачі розчинника.

Хроматограф вважається готовим до роботи, якщо максимальний дрейф базової лінії не перевищує 0,3 мВ/год.

Градуювання приладу та визначення часу виходу патуліну. До інжектора хроматографа мікрошприцем вводять 10 мкл стандартного робочого розчину-2 патуліну. Реєструють хроматограму і встановлюють час виходу та висоту піка патуліну. Градувальний коефіцієнт (K) розраховують за формулою

$$K = m \cdot v / h,$$

де m – масова концентрація патуліну в стандартному розчині, мкг/мл; v – об'єм стандартного розчину патуліну, введений в інжектор, мл; h – висота піка патуліну, мм.

За остаточний результат значення K приймають середнє арифметичне значення результатів двох паралельних визначень, відносна розбіжність між якими не перевищує 2 %. Градувати прилад слід кожні 6 годин роботи.

Проведення випробування. До інжектора хроматографа вводять 10 мкл очищеного екстракту. За наявності піка, що збігається за часом виходу з піком патуліну у градувальному розчині, роблять висновок про присутність патуліну у досліджуваному продукті. Для вимірювання вмісту патуліну вимірюють висоту цього піка. Якщо пік патуліну у досліджуваному розчині виходить за

межі шкали самописця, хроматографування проводять повторно, вводючи до інжектора менший об'єм очищеного екстракту.

Обробка результатів

Вміст патуліну (ω) обчислюють за формулою

$$\omega = (h_x \cdot K \cdot v_1 \cdot v_3 / m \cdot v_2 \cdot v_4) \cdot 10^{-4}, \%$$

де h_x – висота піка патуліну, мм; K – градувальний коефіцієнт; v_1 – загальний об'єм, що в ньому розведена наважка, мл; v_3 – об'єм, до якого сконцентрований екстракт після очищення, мл; m – маса наважки продукту, г; v_2 – об'єм фільтрату, узятий на аналіз, мл; v_4 – об'єм екстракту, введений в хроматограф, мл.

За остаточний результат аналізу приймають середнє арифметичне значення результатів двох паралельних вимірювань, якщо відносна розбіжність між ними не перевищує 5 %.



Контрольні питання

1. Загальні уявлення про цвільові гриби, найчисленніші види, поняття про мікотоксини.
2. Поняття про гриби як одноклітинні мікроскопічного розміру організми.
3. Як поділяються мікотоксини за ступенем їх токсичності?
4. Приклади хвороб, які викликають мікотоксини.
5. Назвіть джерела надходження мікотоксинів у харчові продукти.
6. Поняття про афлатоксини. Які існують чотири основні види токсинів? Які гриби їх утворюють?
7. Як відрізняються афлатоксини В₁ і В₂ від афлатоксинів G₁ і G₂? Як утворюються афлатоксини M₁ і M₂?
8. Наведіть умови, за яких утворюються афлатоксини (вологість, температура, рН).
9. Вплив афлатоксинів на живі організми. Що таке мікоз та мікотоксикоз? Які види шкідливого ефекту, пов'язані з наявністю грибів (цвілі) у продуктах харчування, Ви знаєте?
10. Порівняйте токсичність афлатоксину типу G з афлатоксинами типу В.
11. Як ідентифікувати у продуктах істинні та уявні афлатоксини?
12. Як впливають афлатоксини на живий організм?
13. Що таке охратоксини? Шляхи проникнення охратоксинів в організм та їх дія на нього.
14. Що таке зеараленон?
15. Назвіть афлатоксини, які є продуктами обміну пеніцилінових грибів.
16. Який мікотоксин має канцерогенну та мутагенну дію?
17. Який ефект може спостерігатися при взаємодії афлатоксину В₁ з ДНК?
18. Що таке тріхотецени?
19. Назвіть мікотоксин, що виділяється під час псування фруктового соку, стійкий до високих температур і пастеризації.
20. Назвіть засоби запобігання потраплянню до їжі мікотоксинів.

Розділ 12

Токсикологія харчових продуктів, забруднених мікроорганізмами

В окремих випадках харчові продукти можуть переносити багато патогенних та токсикогенних агентів захворювань. Збудники хвороб, які містяться у забруднених харчових продуктах, характеризуються великою різноманітністю. Хвороби, які виникають внаслідок вживання забруднених харчових продуктів, зумовлені дією різноманітних типів бактерій: *Staphylococcus aureus*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella*, *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholera*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Brucella*, *Yersinia enterocolitica*, деякі види *Campylobacter* тощо. З них *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Clostridium perfringens* (через їх найбільше поширення) та *Clostridium botulinum* (через важкі наслідки, викликані ним) є найбільш вивченими (рис. 12.1).



Рис. 12.1. Макрозображення бактерії *Clostridium perfringens*

Дія деяких з них обумовлена: 1) токсичними метаболітами, які утворюються при розвитку мікроорганізмів у харчовому продукті до його використання (наприклад, стафілококове харчове отруєння та ботулізм); 2) споживанням продуктів, які містять живі мікроорганізми (наприклад, сальмонели). У багатьох випадках такі живі мікроорганізми утворюють спори у травному тракті, а також виділяють токсини (наприклад, інтоксикація через *Clostridium perfringens*).

Джерело бактерійної інфекції – хворі тварини та люди. Найчастіше це особи, які страждають гнійними захворюваннями (панаріціями, ангінами, фурункульозом тощо). Серед тварин це насамперед корови та вівці, які хворіють на мастити. Усі вони виділяють бактерії (збудники), найчастіше стафілококи, які потрапляють до харчових продуктів, де і відбувається розмноження та накопичення бактерій. Джерело небезпеки під час приготування їжі може виникнути на підприємствах харчової промисловості або в домашніх умовах.

Отже, наявність у харчових продуктах деяких мікроорганізмів або метаболітів, які утворюються в результаті їх росту, може викликати різноманітні захворювання людини.

Причини хвороб, пов'язаних із забрудненням їжі мікроорганізмами, зазвичай поділяють на дві загальні групи: харчові отруєння та харчові інфекції. 1. Харчовим отруєнням (харчовою інтоксикацією) називають хворобу, яка виникає внаслідок дії токсину, який продукується мікроорганізмом, що розвивається у продуктах. Найпоширенішими харчовими інтоксикаціями є стафілококове отруєння та ботулізм. 2. Харчову інфекцію викликає наявність безпосередньо у продукті самого мікроорганізму. Харчові інфекції викликають віруси, сальмонели та деякі інші мікроорганізми.

Харчові отруєння (інтоксикації), незалежно від виду збудника, мають ряд загальних ознак:

1. Захворювання виникає при споживанні продукту, який містить велику кількість токсинів, що виробили мікробні клітини.
2. Протягом декількох годин захворює значна кількість осіб, що спожили інфікований продукт.
3. Наявність короткого інкубаційного періоду – декілька годин. Хвороба виникає раптово, часто супроводжується блювотою і гострою діареєю, летальність переважно до 1 %.

Харчові токсикоінфекції виникають у тих випадках, коли внаслідок різних санітарних і технологічних порушень при приготуванні, зберіганні та реалізації харчових продуктів мікроорганізми починають інтенсивно розмножуватися і потрапляють до організму людини у великих кількостях. **Потрапивши в шлунково-кишковий тракт, бактерії по лімфатичним шляхам проникають у кров. При цьому виникає бактеріємія, тобто стан, коли бактерії, що поступили в кров з первинного осередка збудників, у ній не розмножуються, а лише транспортуються в органи та тканини. У лімфатичних вузлах мікробні клітини руйнуються. У результаті їх руйнування виділяється ендотоксин (вуглеводо-ліпідно-протеїдний комплекс), що вражає лімфатичний апарат кишечника та викликає дистрофічні зміни в стінці**

кишок. Загальні явища отруєння обумовлені дією ендотоксину на центральну нервову систему.

Слід також зазначити, що велика доза збудника сприяє швидкій мобілізації захисних сил макроорганізму. При перенесенні токсикоінфекції спостерігається бактеріоносійство, в деяких випадках доволі тривале.

12.1. Ендотоксини та екзотоксини.

Організація та молекулярний механізм дії токсичних молекул, продукованих бактеріями

Патогенні бактерії продукують сполуки, які прямо або побічно токсично діють на клітини та організм господаря. За визначенням В. Finlay, S. Falkow (1997), **токсини бактерій – це мікробні протеїни (ферменти), які у дуже низьких концентраціях здатні вбивати клітини господаря.** Ю.В. Вертієв (1996) визначає токсини бактерій як **регуляторні елементи системи, що діють у клітинних системах поза їх контролем і які порушують рівновагу проходження у них фізіологічних процесів.** Обидва визначення справедливі. Перше – для розуміння небезпеки окремих токсинів, друге – для розуміння їх суті.

При багатьох інфекційних хворобах токсини визначають їх основні симптоми. Це дифтерія, кашлюк, холера, сибірська виразка, ботулізм, правець, гемолітичний уремічний синдром тощо. Проте існують дані про можливість виконання токсинами бактерій і інших функцій. Серед них: захист господаря від хижаків, наприклад, у водних середовищах токсини синьо-зелених водоростей захищають їх від поїдання безхребетними тваринами та рибами; токсини бактерій є засобами антагонізму у мікробних асоціаціях (співтовариствах), наприклад, холерний токсин інгібує ряд ферментів у деяких бактерій тощо.

Токсини бактерій поділяються на два класи: ендотоксини і екзотоксини. Екзотоксини (ентеротоксини) секретуються живими клітинами бактерій, а ендотоксини виділяються клітинами бактерій при їх руйнуванні. Дію екзотоксинів порівнюють з польотом стріли, яка завжди вражає мішень в одній точці. Дія ендотоксину нагадує ефект занурення каменя у воду – хвилі розходяться на всі боки. Ендотоксин призводить до біосинтезу організмом великої кількості медіаторів (проміжних продуктів), які ведуть до розвитку функціональних порушень організму.

Токсини бактерій – це мікробні протеїни (ферменти), які в дуже низьких концентраціях здатні вбивати клітини господаря. Токсини бактерій поділяються на два великі класи: ендотоксини та екзотоксини.

Механізми дії екзотоксинів. Потрапляючи в клітину через ендоцитоз, екзотоксини далі поводяться як ферменти:

- Здійснюють незворотно трансформацію аденозин-5'-дифосфату (однієї з ключових енергетичних молекул клітин) через приєднання рибозних груп (токсини холери, дифтерія);

- Розчиняють цитоплазматичні мембрани (у результаті дії α -токсину *Clostridium perfringens* розвивається газова гангрена);

- Інhibують нейротрансмітери (токсин *Clostridium botulinum* блокує синаптичну передачу сигналів на рівні мотонейронів).

Більшість бактерійних екзотоксинів реалізують “свій потенціал” або втручаючись в якийсь біохімічний процес у клітині-мішені (холерний екзотоксин), або взаємодіючи з компонентами мембрани (α -токсин гангренової палички), або з нейротрансмітером (ботулічний або правцевий токсини).

Механізми дії ендотоксинів. Ендотоксини діють зовсім інакше. За певних обставин вони здійснюють пряму пошкоджувальну дію на клітині ендотелію. **Проте основним механізмом їх дії є взаємодія з специфічними видами клітин і каскадними системами плазмових білків, у результаті чого вивільняється велика кількість проміжних активних продуктів, деякі з яких володіють судинорозширювальною дією.**

Ендотоксини за хімічною природою ліпополісахаропротеїди. Їх ліпополісахаридні складові є звичайними структурними компонентами клітин багатьох грамнегативних бактерій. Крім того, ендотоксини складаються з білкової субодиниці (А-домену), що є токсичною складовою молекули, зв'язаної з ліпополісахаридним комплексом.

12.1.1. Будова токсинів бактерій, молекулярний механізм їх дії

Більшість токсинів складаються з двох білкових субодиниць (А та В доменів). В-субодиниця бере участь у зв'язуванні токсину з рецептором на поверхні клітини господаря та сприяє транспортуванню токсину в клітину господаря. А-субодиниця проявляє ензиматичну (токсичну) активність у клітині господаря. Структура В-доменів залежить від структури рецепторів з якими взаємодіє токсин.

За механізмом дії, С. Smitt і співавтори (1999) поділили всі токсини на 5 типів (А, В, С, D, E).

А. Пошкодження клітинних мембран. α -Токсин *S. aureus* – складний білковий комплекс, який за формою нагадує гриб. Токсин своєю ніжною закріплюється на поверхні клітини-мішені, а потім вклинюється у неї і утворює своєрідний канал між цитоплазмою клітини та зовнішнім середовищем. По

цьому каналу він здатний викликати притік та відтік певних іонів, що веде до загибелі клітин.

В. Інhibування білкового синтезу в клітині. Шига-токсин (Stx-токсин) складається з ферментативно-активної субодиниці (А) та п'яти зв'язуючих субодиниць (В). Після проникнення у клітину він взаємодіє з 28S рибосомальною РНК (складовою рибосом), модифікує її, що зупиняє білковий синтез.

С. Токсини бактерій, що активують шляхи вторинних месенджерів. Загалом токсини цього типу безпосередньо не здійснюють реакцій, які ведуть до загибелі клітини. Вони впливають опосередковано через так звані вторинні месенджери (сполуки, що сигналізують про необхідність проходження певних реакцій). Так, наприклад, ентеротоксин (ST) зв'язується з рецептором гуанілатциклази, що веде до збільшення кількості циклогуанілатмонофосфату (цГМФ). Значна кількість цГМФ змінює співвідношення концентрацій іонів у клітині, що веде до її загибелі.

Д. Активатори імунної відповіді. Токсини бактерій цієї групи можуть безпосередньо діяти на клітині імунної системи, зокрема Т-клітини. Найбільша родина токсинів цього типу називається токсинами-суперантигенами (Ptag).

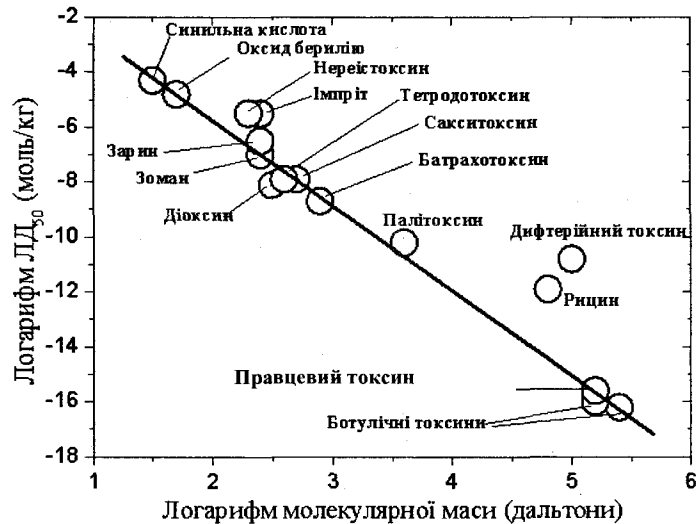
Наприклад, стафілококовий токсин Tsst-1 здатний одночасно зв'язуватись своїми А та В доменами з клітиною людського лейкоциту, що веде до її швидкої проліферації (поділу клітини). Потім відбувається виділення цими клітинами у кров та лімфу біологічно-активних речовин інтерлейкінів (1, 2 та 6 типів), гамма-інтерферону, чинників некрозу пухлин (альфа і бета) тощо. Спільно ці речовини викликають гіпотензію, високу температуру та висипання.

Е. Протеолітичні токсини. Ботулічний та правцевий токсини – цинкметалоендопротеази. Це найтоксичніші токсини, що мають найбільш складні молекули. Обидва токсини синтезуються у вигляді неактивних поліпептидів масою 150 кДа та вивільняються з лізованих (зруйнованих) клітин. Вони активуються за допомогою протеолітичного розщеплювання структури своєї молекули. Ботулічні токсини зв'язуються з рецепторами на поверхні пресинаптичної мембрани рухових нейронів периферичної нервової системи та викликають протеоліз (розщеплення) білків у нейронах. Це приводить до інhibування вивільнення ацетилхоліну (сполуки, за допомогою якої передається нервовий імпульс) та блокує м'язові скорочення – виникає млявий параліч.

12.1.2. Максимально можлива токсичність. Токсоїда Антонова

Н.С. Антонов (1994), використовуючи елементарні прийоми математичної статистики, встановив цікаву закономірність. Якщо на евклідовій поверхні у логарифмічних координатах “ЛД₅₀ – молекулярна маса” відобразити весь масив

речовин, для яких летальні дози експериментально встановлені, то площа графіка виявляється розділеною на дві частини: на одній з них зосереджені відображення усіх взятих речовин, тоді як інша частина площини графіка залишається вільною, бо в природі не існує речовин, які за величиною летальної дози і молекулярної маси відповідали б тій частині площини графіка. Між вказаними частинами площини графіка виразно простежується межа (токсоїда), що формується відображеннями найтоксичніших речовин у відповідних інтервалах зміни величини молекулярної маси. **Найтоксичніший речовині – ботулічному токсину – відповідає найбільша молекулярна маса.**



Графік токсоїди за Н.С. Антоновим. Максимальної токсичності супертоксини досягають за рахунок збільшення розмірів і складності молекул (збільшення молекулярної маси)

Ефект зростання біологічної активності симбатно збільшенню молекулярної маси зазначив раніше Н.І. Кобозев у алкалоїдів, глікозидів, гормонів, вітамінів і синтетичних лікарських речовин. Н.І. Кобозев показав, що шляхом варіації складу та будови молекул можна досягти певного збільшення активності речовин. Але якщо потрібно збільшити активність в десятки та більше разів, одних структурних змін молекул вже недостатньо – потрібний синтез сполук із більшою величиною молекулярної маси. Молекулярна маса ботулічного токсину – 150 кДа. Молекулярна маса типового білкового ланцюга досягає 50 кДа. При цьому розмір лише небагатьох пептидів перевищує цю середню величину. **Молекулярна маса ботулічних токсинів наближається до верхньої межі можливих молекулярних мас білків.** Результати аналізу закономірностей, встановлених Н.С. Антоновим і Н.І. Кобозевим, дають змогу

зробити висновок, що молекулярна маса токсинів з ЛД₅₀, меншою на один порядок, ніж у ботулічного токсину, повинна перевищувати 1,5 мДа (описано лише декілька білків з такою масою), на два порядки – 15 мДа (такі не описані). Отже, цілком обгрунтовано можна зробити такі припущення:

1) **токсичність ботулічного токсину є граничною не тільки для бактерійних токсинів, але і для природних токсичних речовин;**

2) ЛД₅₀ рекомбінантних токсинів не досягатиме цієї величини для ботулічного токсину.

12.1.3. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму стафілококами

Серед мікроорганізмів, що викликають харчовий токсикоз, стафілококи займають одне з перших місць. Захворювання виникають у результаті вживання насамперед молока і молочних продуктів, а також різних м'ясних виробів, які містять токсини.

Стафілококи добре розвиваються в середовищах, багатих на вуглеводи, білки. При цьому інфікований продукт може бути причиною харчового токсикозу стафілококового походження. **За сприятливих температурних умов стафілококи швидко розмножуються у продуктах. Так, при 37 °С через 6 год кількість стафілококів у молоці збільшується в 190–200 разів, а через 24 год – у сотні тисяч разів. При 12–15 °С ріст стафілококів сповільнюється, при 4–6 °С затримується, а процес токсиноутворення припиняється.**

При стафілококових інтоксикаціях інкубаційний період незначний: він продовжується від 30 хв до 6 год. Найтипівіші симптоми отруєння: розвиток гострого гастроентериту, що супроводжується блювотою і діареєю.

Патогенні стафілококи викликають місцеві гнійні запальні процеси: фурункули, абсцеси, флегмони, мастити, нагноєння ран. З домашніх тварин стафілококової інфекції найбільш піддаються коні, собаки, велика і дрібна рогата худоба, свині; з лабораторних – кролики, білі миші.

Дуже часто симптомами цієї хвороби є нудота, черевні спазми і пронос. Одужання переважно відбувається швидко (наприклад, протягом 1–3 днів), але чим тяжчі симптоми, тим довший період одужання. Продукти, що містять стафілококовий та інші ентеротоксини, на вигляд, за запахом та смаком не відрізняються від доброякісних. Захворювання проходить у вигляді спорадичних випадків і спалахів. Особливо часто їх реєструють в теплий час року, коли створюються сприятливі умови для розмноження збудників і накопичення їх токсинів. При харчових отруєннях зазвичай досліджують залишки харчових продуктів, блювотні маси, промивні води.

Сьогодні виділено близько 40 різних фаготипів стафілококів. Фаготипування має велике значення для диференціації стафілококів і визначення джерел забруднення продуктів.

Профілактика харчових інтоксикацій стафілококової етіології полягає у запобіганні зараженню продуктів патогенними стафілококами, їх розмноженню, а також у знищенні збудника в продуктах харчування. До роботи на харчових підприємствах не можна допускати людей, хворих на ангіну або з гнійничковими захворюваннями (фурункули, абсцеси, гнійні рани, подряпини). Необхідно суворо дотримуватися технологічних режимів теплової обробки продуктів і термінів зберігання готової продукції.

Клітини S. aureus мають діаметр від 0,8 до 1,0 мкм, переважно мають вигляд грона, але можуть зустрічатись і в поодинокому вигляді або парами. Клітини деяких штампів утворюють капсулу. Бактерія нерухома і не утворює спор. Колонії, які утворюються в агаровому середовищі, мають круглу форму, матові, гладкі і блискучі.

Стафілококова інтоксикація виникає під дією ентеротоксинів, які продукуються Staphylococcus aureus, під час його росту у харчових продуктах тваринного походження. Патогенні стафілококи мають здатність продукувати токсини: летальний, гемолітичний, некротичний, лейкоцидін, ентеротоксин. Крім токсинів, патогенні стафілококи виробляють ферментативні субстанції (фібринолізин, гіалуронідазу, плазмакоагулазу, лецитіназу), які підсилюють дію токсинів на організм. Найбільш патогенний S. aureus – золотистий стафілокок. Він виділяє ентеротоксини, які обумовлюють харчові отруєння. Стафілокок, який утворює ентеротоксини, вперше був виділений з вимені корови, хворої на мастит. При цьому ентеротоксин термостабільний, не руйнується протягом 30 хв при 100 °С, не втрачає токсичних властивостей під впливом формаліну.

Ідентифіковано п'ять стафілококових ентеротоксинів, а саме, А, В, С, D і Е. Було виділено дві форми ентеротоксину С.

Молекула очищеного стафілококового ентеротоксину складається тільки з одного поліпептидного ланцюга. Очищені препарати ентеротоксинів являють собою пухкий гігроскопічний сніжно-білий матеріал, який легко розчиняється в воді і розчинах солі. Хімічні і фізичні властивості, за якими розрізняють ентеротоксини, – це молекулярна маса, ізоелектрична точка, значення екстинкції, коефіцієнти седиментації і дифузії, значення в'язкості і парціальна питома вага. Молекулярна маса має діапазон від 27800 ентеротоксину А, до 34100 ентеротоксину С₁.

Ентеротоксини відрізняються вмістом аспарагінової і глутамінової кислот, а також лізину. Загальна кількість амінокислотних залишків в одній молекулі змінюється від 239 в ентеротоксині В до 296 в ентеротоксині С₁. Визначено повну послідовність амінокислот для ентеротоксину В.

Ентеротоксини надзвичайно стійкі до дії тепла. Дію ентеротоксину можна тільки поступово зменшити тривалим кип'ятінням. *Активність препарату ентеротоксину В зберігалась навіть після нагрівання до 60 °С протягом 16 год.*

Ентеротоксини в активному стані стійкі до дії протеолітичних ферментів, наприклад, трипсину, хімотрипсину, реніну та папаїну. Пепсин інгібує активність ентеротоксину при рН близько 2.

Токсини цих бактерій діють, виробляючи ендogenousні медіатори (цАМФ, простагландини, інтерлейкіни, гістамін тощо), які безпосередньо викликають структурно-функціональні зміни органів і систем хворих на харчову токсикоінфекцію.

12.1.4. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму стрептококами

Стрептококи є збудниками гнійно-запальних процесів, сепсису, а також гострих і хронічних хвороб. *Є повідомлення про випадки харчових отруєнь, викликаних окремими ентеротоксичними стрептококами.*

Джерелами харчових отруєнь стрептококової етіології можуть слугувати продукти, отримані від тварин, хворих на мастит і септицемією, а також продукти харчування, забруднені особами, що мають гнійничкові захворювання. Засоби та методи профілактики стрептококових інтоксикацій аналогічні засобам і методам при стафілококовому токсикозі.

У рідких середовищах стрептококи продукують декілька екзотоксинів: 1) гемолізін (гемотоксин), який спричиняє гемоліз еритроцитів; 2) лейкоцидін, який руйнує лейкоцити і пригноблює їх фагоцитарну активність; 3) некротоксин, що викликає некроз тканин; 4) летальний токсин, який вбиває кроликів через 10–15 хв після внутрішньовенного введення; 5) еритрогенний токсин, що має здатність викликати запалення шкіри і висип.

У стрептококів, крім екзотоксинів, виявлено також ендотоксини, які разом з екзотоксинами і ферментами підсилюють їхні патогенні властивості.

Стрептококи утворюють ферменти (фібринолізин, гіалуронідазу, протеїназу, рибонуклеазу, ліпазу), які підсилюють токсичну дію бактерії.

12.1.5. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактерією Clostridium perfringens

Термостійкі штами Cl. perfringens поширені в природі, тому існує реальна небезпека виживання спор цього мікроорганізму в процесі кулінарної обробки харчових продуктів та їх подальшого розмноження за сприятливих

для них умов зберігання. Інтенсивність розмноження *Cl. perfringens* у готових стравах залежить від індивідуальних властивостей штаму, масивності зараження, виду продукту, його кислотності та температури зберігання продуктів. Харчові отруєння, що викликаються *Cl. perfringens*, як правило, пов'язані з споживанням м'ясних продуктів: котлет, приготовлених з готового м'ясного фаршу; вареного м'яса, що зберігалось при кімнатній температурі; холодних м'ясних закусок; пиріжків з лівером тощо.

Веgetативні форми бактерії швидко гинуть під впливом кисню повітря, сонячного світла та наявних у середовищі різних антисептиків і антибіотиків. *Спори Cl. perfringens* типів B, C, D, E зазвичай гинуть при кип'ятінні протягом 15–30 хв. Проте окремі штами типу A, особливо типу F, утворюють терmostійкі спори, які витримують кип'ятіння від 1 до 6 год.

Cl. perfringens виділяє екзотоксин, що містить різні токсичні речовини: міотоксин, гемолізін, нейротоксин.

Cl. perfringens здатний також утворювати токсини в продуктах після їх термічної обробки та під час подальшого зберігання при 18–20 °C і вище. При цьому в результаті розмноження *Cl. perfringens*, як правило, не відбувається помітної зміни органолептичних властивостей продукту (за винятком молока).

Cl. perfringens типу A викликає, як правило, легкі харчові токсикоінфекції, які швидко проходять, а *Cl. perfringens* типу F та типу C – важкі токсикоінфекції (некротичний ентерит у людини та тварин з летальністю до 30–40 %).

12.1.6. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактеріями роду *Proteus*

Бактерії роду *Proteus* поширені в природі, зокрема в ґрунті та воді. Часто їх можна виявити у вмісті шлунково-кишкового тракту.

Сьогодні роль протеуса як збудника харчових токсикоінфекцій визнана більшістю дослідників.

Першоджерелом харчових токсикоінфекцій може бути і людина-бактеріоносія, яка працює на харчових підприємствах. *Обов'язковою умовою виникнення харчових захворювань, викликаних бактеріями з роду Proteus, є вживання людиною продуктів, заражених цими мікроорганізмами і сполуками, що утворилися за їх участю. У цьому випадку спостерігається симпатна дія на організм людини самих бактерій, що розмножуються в кишечнику, і ендотоксинів, спожитих з їжею. Proteus високопатогенний для дітей раннього віку. Вирішальним патогенетичним чинником є висока чутливість дитячого організму до різноманітних токсичних продуктів, утворю-*

ваним *Proteus*, що бурхливо розмножується в кишечнику. Механізм харчових токсикоінфекцій у дорослих людей близький до механізму, за яким виникають сальмонельозні захворювання аліментарного походження.

Багато штамів роду *Proteus* виділяють в субстратах терmostабільні токсичні речовини. Багато штамів протеусів мають гемолітичну активність.

Разом з тим, бактерії роду *Proteus* належать до умовно-патогенних мікроорганізмів. Так, вони зустрічаються у кишечнику 6–8 % здорових людей. Їх часто виявляють у ділянках запалення, що контактують із зовнішнім середовищем, у ранах, що погано гояться, при хронічних інфекціях сечостатевої шляхів тощо. У деяких випадках представники цього роду можуть бути основними збудниками гнійних і септичних захворювань. *Крім того, окремі представники бактерій роду Proteus можуть викликати харчові токсикоінфекції.*

Доказом етіологічної ролі мікроорганізмів роду Proteus у харчових токсикоінфекціях є насамперед виявлення великої кількості цих бактерій в блювотних масах хворих і в продуктах, які були причиною захворювання. Важливим доказом етіологічної ролі бактерій роду Proteus при харчових токсикоінфекціях є наростання рівня антитіл у крові потерпілих осіб.

12.1.7. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактеріями роду *Escherichia*

Серед бактерій роду *Escherichia* крім непатогенних видів, які живуть у кишечнику людини та тварин, зустрічаються ентеропатогенні. Вони можуть викликати патологічні процеси в організмі тварин та людини (цистит, метрит, колібактеріоз молодняка тварин, колієнтерити в дітей раннього віку тощо), а також бути причиною харчових токсикоінфекцій. Кишкову паличку дуже часто виявляють у м'ясних і молочних продуктах, але харчові отруєння вона викликає порівняно рідко. Це пояснюється тим, що ця бактерія не завжди накопичується у цих продуктах у кількості, необхідній для виникнення захворювання, а також тим, що порівняно небагато штамів кишкової палички патогенні для людини.

Носіями патогенних для людини штамів кишкової палички, які викликають харчові токсикоінфекції, є хворі тварини (молодняк), а також діти, хворі на диспепсію та новонароджені, які мають токсикосептичні захворювання. Зараження продуктів бактеріями групи кишкової палички відбувається внаслідок порушення санітарного режиму.

Кишкова паличка володіє терmostабільним ендотоксином (повний антиген). У 2–3-тижневих культурах виявляють терmostабільний ендотоксин, який витримує нагрівання до 90–100 °C. Ендотоксин є ендотропною отрутою. У свіжовиділених штамів вдається виявити наявність термолабільного екзотоксину, який швидко руйнується при доступі повітря. Екзотоксин кишкової палички діє на нервову тканину. Обидва токсини викликають у лабораторних тварин запалення кишечника.

12.1.8. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактеріями *Bacillus cereus*

Вперше роль *Bacillus cereus* при харчових отруєннях вивчив та описав Hauge у 1950 році.

Спочатку джерелом харчових отруєнь, обумовлених *Bac. cereus*, вважали кулінарні вироби, що містять картопляний крохмаль. Потім були описані спалахи харчових отруєнь цієї етіології, обумовлені рослинними, м'ясними, м'ясо-рослинними, рибними та іншими харчовими продуктами. **Особливо швидко *Bac. cereus* розмножується в подрібнених продуктах (фарш, котлети, ковбаса, креми). При накопиченні цього мікроба змінюються органолептичні властивості продукту: на поверхні утворюється сірувата плівка, змінюються колір та запах.**

Bac. cereus належить до мікроорганізмів, поширених у природі. Найкраще *Bac. cereus* розвивається в ґрунтах з нейтральною або слаболужною реакцією. З ґрунту бактерія потрапляє в повітря, водойми та харчові продукти. **Розмноження починається при 17–18 °С, найінтенсивніше – при 32 °С. *Bac. cereus* часто виявляють у пастеризованому молоці (до 86 % досліджених проб) та в консервах (до 11,6 %) тощо. Мікроб може розвиватися при концентрації кухонної солі в середовищі до 10–15 %, цукру – до 30–60 %.** Продукти з рН 4,5 та нижче є несприятливим середовищем для розвитку *Bac. cereus*. На життєдіяльність *Bac. cereus*, крім рН, впливає вид кислоти в середовищі. Найвищу бактеріостатичну дію має оцтова кислота. Затримка росту *Bac. cereus* під дією цієї кислоти спостерігається при рН 4,5 та навіть 6,0. Підкислення продуктів іншими кислотами затримує ріст бактерій тільки при рН 4,0.

Останнім часом патогенез харчових отруєнь, обумовлених *Bac. cereus*, пояснюють виділенням цієї бактерією ферменту лецитинази та утворенням продуктів розщеплення лецитину (фосфохоліну тощо), які токсично діють на організм. Крім того, при зараженні мишей було зазначено високу патогенність штамів *Bac. cereus*, виділених при харчових отруєннях, та встановлено наявність термостабільного ентеротропного і термолабільного нейротропного токсину.

Кількісний чинник у виникненні харчових отруєнь, викликаних *Bac. cereus*, має таке саме значення, як і при отруєннях, обумовлених кишковою паличкою.

12.1.9. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактеріями роду *Salmonella*. Сальмонельоз

Сальмонельоз – це поліетіологічна інфекційна хвороба, що викликається різними типами бактерій роду *Salmonella*. Вона характеризується різноманітними проявами – від безсимптомного носійства до важких сеп-

тичних форм. У більшості випадків проходить з переважним ураженням органів травного тракту (гастроентерит, коліт).

У всьому світі спостерігається стійка тенденція до росту захворювань на сальмонельоз, питома вага яких у структурі зареєстрованих кишкових інфекцій в Англії, США, Німеччині, Швейцарії та інших країнах становить від 35 до 90 %.

Збудники сальмонельозу – велика група сальмонел (родина *Enterobacteriaceae*, рід *Salmonella*), що налічує сьогодні понад 2200 серотипів. За сучасною класифікацією, запропонованою ВООЗ у 1987 році, рід *Salmonella* має тільки один вид, який налічує 7 підвидів.

Більшість сальмонел патогенні як для людини, так для тварин і птахів. Найнебезпечніші для людини лише декілька типів сальмонел, які обумовлюють 85–91 % сальмонельозів людини на всіх континентах світу: *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. paratyphi*, *S. infantis*, *S. newport*, *S. agona*, *S. derby*, *S. london* тощо. Клінічні прояви, викликані різними серотипами сальмонел, істотно не відрізняються один від одного, тому сьогодні відмовилися від зазначення в діагнозі сальмонельозу, а зазначають лише клінічну форму хвороби і серотип виділеної сальмонели, що має значення для виявлення джерела інфекції.

Сальмонели – це грамнегативні палички завдовжки 2–4 мкм та завширишки 0,5 мкм, які мають джгутики. Вони рухливі, добре ростуть на звичайних поживних середовищах при температурі від +6 до +46 °С (оптимум росту +37 °С). Тривало зберігаються в зовнішньому середовищі: у воді – до 5 міс., у м'ясі і ковбасних виробах – від 2 до 4 міс., у замороженому м'ясі – близько 6 міс. (у тушках птахів – понад рік), у молоці – до 20 днів, кефірі – до 2 міс., у вершковому маслі – до 4 міс., у сирах – до 1 року, в яєчному порошку – від 3 до 9 міс., у пиві – до 2 міс., у ґрунті – до 18 міс. У деяких продуктах (молоко, м'ясні продукти) сальмонели здатні не тільки зберігатися, але і розмножуватися, не змінюючи зовнішнього вигляду і смаку продуктів.

Процеси соління та копчення мають дуже слабкий вплив на бактерії роду *Salmonella*, а заморожування навіть збільшує процент виживання мікроорганізмів в продуктах.

Сальмонельоз зустрічається у всіх регіонах світу. Захворюваність на сальмонельоз має тенденцію до зростання, особливо це стосується великих міст з централізованою системою продовольчого постачання. Джерелами інфекції є переважно домашні тварини та птахи, проте це може бути і людина (хворі, носії).

При обстеженні великої рогатої худоби та м'яса цих тварин сальмонели було виявлено у 1–5 %, при обстеженні свиней – у 3–20 %, овець – 2–5 %,

курей, качок, гусаків – понад 50 %. Носіями сальмонел є кішки і собаки (до 10 %), а також гризуни (до 40 %). Сальмонели поширені серед диких птахів (голуби, горобці, шпаки, чайки тощо). При цьому птахи можуть забруднювати житлові приміщення та продукти. Інфікованість різних груп тварин коливається від 6–7 до 80 %. Роль людини у поширенні сальмонельозу значно менша, ніж свійських тварин та птахів. Найбільшу небезпеку людина як джерело інфекції становить для дітей першого року життя, які високочутливі до всіх кишкових інфекцій.

Основний шлях зараження при сальмонельозі – аліментарний, обумовлений споживанням продуктів, в яких міститься велика кількість сальмонел. Зазвичай це спостерігається при неправильній кулінарній обробці, коли інфіковані продукти, переважно м'ясні (м'ясний фарш, вироби з нього, холодець, м'ясні салати, варені ковбаси), знаходилися в умовах, сприятливих для розмноження сальмонел.

Останніми роками спостерігається значне зростання захворюваності на сальмонельоз, яке пов'язане з поширенням збудника (*S. enteritidis*) через м'ясо птиці та яйця. Можуть також інфікуватися молочні та рибні продукти, але щодо загальної захворюваності вони мають менше значення. Захворюваність на сальмонельоз дещо вища в теплу пору року, що пов'язано з погіршенням умов зберігання продуктів.

Місцем інфекції є тонка кишка, де відбувається колонізація збудника та впровадження його у внутрішню фазу. У шарі слизової оболонки тонкої кишки спостерігається інтенсивне руйнування бактерій з вивільненням ентеротоксину та ендотоксину. Ендотоксин шкідливо діє на різні органи та системи організму. Найнебезпечнішими наслідками цієї дії є індукція лихоманки та порушення мікроциркуляції – аж до розвитку інфекційно-токсичного шоку.

Ентеротоксин, активуючи аденілатциклазу ентероцитів, приводить до наростання внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату, фосфоліпідів, простагландинів та інших біологічно активних речовин. Це приводить до порушення транспорту іонів Na^+ і Cl^- крізь мембрану клітин кишкового епітелію з накопиченням їх в просвіті кишок. По виникаючому осмотичному градієнту вода виходить з ентероцитів – розвивається водяниста діарея. У важких випадках захворювання внаслідок втрати рідини та електролітів спостерігаються значні порушення водно-сольового обміну.

Одночасно із втратою рідини при сальмонельозі розвивається синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, який є наслідком дії ендотоксину на систему згортання крові. Також потерпає судинно-нервовий апарат, що проявляється пониженням тону судин та порушенням терморегуляції.

12.1.10. Зараження харчових продуктів та інтоксикація людського організму бактеріями *Clostridium botulinum*. Ботулізм

*Ботулізм – важка інфекційна хвороба, що виникає в результаті споживання продуктів, що містять токсини бактерій *Clostridium botulinum* та самих збудників. Ботулізм характеризується інтоксикацією організму з переважним ураженням центральної і вегетативної нервової системи.*

*Терміни “ботулізм”, “алантіазіз”, або “ковбасне отруєння”, з'явилися в середині XVIII століття, у зв'язку зі значною захворюваністю людей при споживанні кров'яної ковбаси (лат. *botulus* – ковбаса або грец. *allantiasis* – ковбасні вироби). Згодом зустрічалися випадки подібної хвороби при вживанні риби. Зустрічається ботулізм повсюдно.*

Відомо шість типів збудників ботулізму: А, В, С, D, Е, F. Поділ на типи пов'язаний з оригінальною антигенною структурою екзотоксинів, які продукуються клітиною. Токсин кожного типу може бути повністю нейтралізований тільки сироваткою гомологічного типу.

Збудники ботулізму поширені у природі. Вони потрапляють у воду, на фрукти та овочі, в харчові продукти, фураж, а потім в кишечник людини або тварин, птахів, риб із ґрунту. У всіх перерахованих вище об'єктах збудники ботулізму утворюють спори, стійкі до дії хімічних і фізичних чинників. Вегетативні форми збудників ботулізму гинуть при кип'ятінні протягом 2–5 хв, споріві форми деяких штампів, особливо типів А, В, С, F – терморезистентні. Вони витримують 1,5-годинне кип'ятіння та гинуть тільки в умовах автоклавування. Токсин частково руйнується при нагріванні до 70–80 °С, а при кип'ятінні протягом 5–15 хв він руйнується повністю.

Збудники ботулізму – анаероби, які розмножуються та утворюють токсини в середині великих шматків риби, шинки, ковбаси, в консервованих продуктах. Характерною ознакою всіх типів збудників ботулізму є їх здатність виробляти в анаеробних умовах токсини.

Основним джерелом збудників ботулізму є теплокровні тварини (переважно травоядні), рідше – холонокровні (риби, ракоподібні, молюски), у кишечниках яких накопичуються *Cl. botulinum*, які виділяються з випорожненнями в зовнішнє середовище, де переходять у споровий стан. Подальше проростання спор на органічних субстратах в анаеробних умовах, особливо при температурі 22–37 °С, супроводжується накопиченням мікробів та їхніх токсинів.

Ботулічний токсин діє на мотонейрони спінальних моторних центрів та довгастого мозку, що є причиною розвитку паралітичного синдрому, а також на периферичні моторні нервово-м'язові структури, порушуючи передачу збудження з нерва на м'яз. При цьому немає повної блокади передачі імпульсів. Крім того, ботулічний токсин у дуже великих дозах пригноблює тканинне дихання великих півкуль мозку, але ці зміни не стають причиною смерті.

Клінічні спостереження та експериментальні дані дозволяють вважати ботулічний токсин судинною отрутою.

Інкубаційний період хвороби – 6–24 год, але може тривати до 6–10 днів. Чим коротший інкубаційний період, тим важчий перебіг хвороби. У більшості випадків ботулізм починається гостро. Симптоми частіше виявляються у вигляді трьох основних варіантів: з переважанням шлункових розладів, розладів зору або дихальної функції.

До ранніх ознак ботулізму також належать симптоми розладу ковтання, які часто розвиваються в перші години хвороби. Хворі скаржаться на наявність “грудки” в горлі, хворобливість при ковтанні, відчуття “дряпання” за грудиною.

Якщо хвороба починається з розладу зору, то хворі нерідко звертаються до окуліста. Спочатку вони скаржаться на “гуман”, “сітку”, “мушки” перед очима. Проте при ретельному обстеженні хворого, крім різноманітних розладів зору, можна встановити наявність сухості в роті, зміни тембру голосу (грубий голос), а також симптоми загальної інтоксикації: головний біль, запаморочення, загальну м’язову слабкість, швидку стомлюваність, безсоння.

Найважче ботулізм проходить при виникненні дихальних розладів. Хворі на тлі повного здоров’я починають відчувати брак повітря, робити несподівані паузи під час розмови. До дихальних порушень швидко приєднуються симптоми утрудненого ковтання.

Підвищення температури тіла у хворих на ботулізм у подальших стадіях хвороби часто обумовлено приєднанням пневмонії.

Основною причиною виникнення захворювання на ботулізм у багатьох країнах світу є вживання різних продуктів домашнього приготування (консервованих, маринованих, копчених, в’ялених тощо).

У нашій країні останніми роками причиною захворювання виявилось вживання таких продуктів домашнього приготування: риба солоня і в’ялена (29,8 %), гриби консервовані в герметично закритих банках (20,8 %), овочеві і фруктові консерви (16,8 %) та м’ясні продукти (2,8 %). З поширенням домашньої консервації грибів їх роль у виникненні ботулізму значно зросла та становить близько 38 % зареєстрованих випадків захворювання.

Стерилізувати продукти необхідно тільки в автоклавах, де підвищений тиск дає змогу досягти температури 120 °С, яка зрубно впливає не тільки на бактерійні вегетативні клітини та їхні токсини, але також на спори. Цього не можна сказати про консерви домашнього приготування, оскільки у цьому випадку температура стерилізації не перевищує 100 °С, а герметизація банок створює оптимальні анаеробні умови для проростання спор, що залишилися, вегетації та токсиноутворення в харчовому субстраті. Тому у домашніх умовах за відсутності автоклава не рекомендується консервувати м’ясні та рибні продукти, які є поживним середовищем для

збудника ботулізму. Це також стосується консервації грибів та овочів, які неможливо повністю звільнити від спор збудника ботулізму. Такі продукти можна заготовлювати про запас тільки шляхом маринування або соління з додаванням достатньої кількості кислоти та солі, та обов’язково у відкритій для доступу повітря тарі. Перед вживанням їх рекомендується прокип’ятити.

Зовнішньою ознакою зараженості консервів спорами збудників ботулізму та розвитку їх у субстраті консервів є газоутворення, яке приводить до бомбажу тари (здуття кришок). При цьому консерви розм’якшуються, структура їх змінюється, з’являється неприємний запах.

12.2. Виявлення бактеріального забруднення продуктів харчування

12.2.1. Виявлення бактеріального забруднення молока методом редуктазної проби

Редуктаза – фермент, який виробляють мікроорганізми. Чим більше у молоці мікроорганізмів, тим більше і ферменту. Метод ґрунтується на властивості ферменту відновлювати барвник метиленовий синій у його безколірну лейкоформу. Чим більше мікроорганізмів у молоці, тим швидше проходить відновлення метиленового синього. Оптимальна температура цього процесу 38–40 °С.

Послідовність роботи

1. У пробірку вносять 1 мл розчину метиленового синього та 20 мл молока, закривають корком і ретельно перемішують.
2. Пробірку з молоком вміщують у водяну баню з температурою води 38–40 °С. Рівень води повинен бути вищим за рівень молока у пробірці.
3. Перевіряють знебарвлення проб через 20 хв, 2 год і 5,5 год. Закінченням випробовування на редуктазу вважають момент, коли молоко у пробірці знебарвилось. Наявність невеликого забарвленого кільця вгорі або забарвлення незначної частини молока внизу до уваги не беруть.

Якщо молоко знебарвилось швидше, ніж через 20 хв, то воно містить понад 20 млн. бактерій у 1 мл і відповідає IV класу – дуже погане.

Якщо час знебарвлення становить від 20 хв до 2 годин, то молоко містить від 4 до 20 млн бактерій у 1 мл і відповідає III класу – погане.

Якщо час знебарвлення становить від 2 до 5,5 годин, то молоко містить від 0,5 до 4 млн. бактерій у 1 мл і відповідає II класу – задовільне.

Якщо ж час знебарвлення становить понад 5,5 годин, то молоко містить менше ніж 0,5 млн бактерій у 1 мл і відповідає I класу – добре.

12.2.2. Визначення домішки маститного молока

Молоко від тварин, хворих на мастит, визначають непрямим методом на основі змін складу та властивостей молока.

Послідовність роботи

Молоко корів, хворих на мастит, має понижено кислотність (6–10 °Т), на чому основана проба молока з індикатором бромтимоловим синім. До 0,5 см³ молока у фарфоровій чашці додають 5 крапель 0,2 %-го спиртового розчину (у 60 %-му етанолі) бромтимолового синього. Молоко від здорових тварин дає жовто-зелене забарвлення, від хворих – змінюється від синьо-зеленого до темно-синього кольору.

У 1 см³ нормального молока міститься менше 500 тис. соматичних клітин (лейкоцитів та клітин тканин вимені), при маститі їх кількість зростає у 20–100 разів. Контроль маститного молока зазвичай проводять за числом соматичних клітин, яке визначають непрямим методом, а саме, віскозиметричним. Метод заснований на тому, що при додаванні до молока поверхнево-активних речовин, наприклад, препарату “Мастопрім”, останній взаємодіє з соматичними клітинами, причому в’язкість суміші підвищується. Чим більше соматичних клітин у молоці, тим більша в’язкість.

Збільшення в’язкості визначають візуально за консистенцією згустка суміші молока з препаратом “Мастопрім” (візуальний метод), а також на віскозиметрі: за часом витікання суміші через капілярний отвір (умовна в’язкість).



Контрольні питання

1. Яка різниця між харчовим отруєнням та харчовою інфекцією?
2. Що ми називаємо харчовим отруєнням (харчовою інтоксикацією)?
3. Назвіть збудників харчової інфекції.
4. Що таке явище бактеріємії і коли воно спостерігається?
5. На які класи поділяються бактерійні токсини?
6. Які механізми дії екзотоксинів?
7. Які механізми дії бактерійних токсинів?
8. Як пов’язано зростання біологічної активності органічних речовин із збільшенням молекулярної маси?
9. З чим пов’язана токсичність ботулічного токсину?
10. Охарактеризуйте небезпеку вживання продуктів, заражених мікроорганізмами.
11. Джерела потрапляння мікроорганізмів до харчових продуктів.
12. Охарактеризуйте механізм дії ендотоксинів та екзотоксинів на клітинному рівні.

13. З чим пов’язана стафілококова інтоксикація, які умови розмноження стафілококів у харчових продуктах? Наведіть кількість стафілококових ентеротоксинів. Охарактеризуйте фізико-хімічні властивості стафілококового ентеротоксину.
14. Стрептококове зараження харчових продуктів. Наслідки вживання продуктів, заражених стрептококами.
15. Зараження харчових продуктів бактеріями роду *Proteus*. Наслідки вживання продуктів, заражених бактеріями роду *Proteus*.
16. Зараження харчових продуктів бактеріями *Bacillus cereus*. Наслідки вживання продуктів, заражених бактеріями *Bacillus cereus*.
17. Зараження харчових продуктів бактеріями роду *Escherichia*. Наслідки вживання продуктів, заражених бактеріями роду *Escherichia*.
18. Сальмонельоз. Зараження харчових продуктів бактеріями роду *Salmonella*. Наслідки вживання продуктів, заражених бактеріями роду *Salmonella*. Охарактеризуйте збудника сальмонельозу.
19. Ботулізм. Зараження харчових продуктів бактеріями *Clostridium botulinum*. Наслідки вживання продуктів, заражених бактеріями *Clostridium botulinum*.

Токсикологія харчових добавок

До харчових добавок (Food additives) об'єднана комісія ФАО/ВООЗ "Кодекс Аліментаріус" зараховує "всі речовини, які не використовуються як їжа в нормальних умовах і не застосовуються як типові компоненти їжі, незалежно від їх харчової цінності. Їх спеціально додають з технологічною метою, зокрема для покращання органолептичних властивостей, під час виробництва, пакування, транспортування або зберігання харчових продуктів".

Харчові добавки мають довголітню історію. Відомо, що ще стародавні японці отримували м'ятну ефірну олію, а також виділяли з неї ментол. Ефірні олії в ті часи використовували як складові косметичних засобів, а також для приготування деяких страв та напоїв.

Сьогодні термін "харчові добавки" має декілька значень. Найчастіше це група речовин природного або синтетичного походження, які використовують для вдосконалення харчових технологій, виготовлення продуктів з характерними органолептич-

ними показниками та покращеними властивостями продукту. Важливо, щоб внесені добавки не змінювали поживних властивостей продуктів харчування.

До харчових добавок (Food additives) об'єднана комісія ФАО/ВООЗ "Кодекс Аліментаріус" зараховує "всі речовини, які не використовуються як їжа в нормальних умовах і не застосовуються як типові компоненти їжі, незалежно від їх харчової цінності. Їх спеціально додають з технологічною метою, зокрема для покращання органолептичних властивостей, під час виробництва, пакування, транспортування або зберігання харчових продуктів".

Головним критерієм використання харчових добавок є їх безпечність. Вони не повинні загрожувати здоров'ю людини навіть при тривалому вживанні. Тому зазвичай враховують ступінь їх дії при потрапленні в організм людини безпосередньо або після відповідної технологічної обробки продуктів, які мають певні добавки.

За останнє десятиріччя значно збільшився і постійно продовжує зростати асортимент харчових добавок, які використовуються у харчовій промисловості. Гостро стоїть питання їх безпеки для організму людини. Актуальність питання зростає при врахуванні можливостей симбатної дії багатьох харчових добавок при їх споживанні протягом більшої частини життя людини.

Зазначимо, що сучасне виробництво харчових добавок розвивається швидшими темпами, ніж виробництво продуктів харчування. Це пояснюється

загальними тенденціями розвитку індустрії харчування, а саме зростанням виробництва низькокалорійних продуктів з пониженим вмістом цукру і жирів, продуктів дієтичного і лікувального призначення та швидкого приготування.

Не вважаються харчовими добавками речовини і сполуки, які додають до продуктів харчування з метою підвищення їх біологічної і харчової цінності. Це – мікроелементи, більшість вітамінів та амінокислот.

Індекс "Е", який позначає харчові добавки, ввели свого часу для зручності. Кожну харчову добавку характеризує довга хімічна назва, яку важко помістити на етикетці харчового продукту. Наявність коду означає, що добавка офіційно дозволена в європейських країнах.

Токсикологічна оцінка і гігієнічне нормування харчових добавок актуальні у всіх країнах. Досліджувати властивості та дію харчових добавок у міжнародному масштабі почали ще в 50-ті роки ХХ ст., з часу створення в 1956 р. Об'єднаного Комітету експертів з харчових добавок. Принципи проведення досліджень харчових добавок і контамінантів, що містяться в продуктах харчування, сформульовано у документі "Гігієнічні критерії стану навколишнього середовища. Принципи оцінки безпеки харчових добавок і контамінантів в продуктах харчування". На підставі узагальнення результатів досліджень Об'єднаний Комітет експертів ФАО/ВООЗ розробив принципи перевірки безпеки харчових добавок. Вже в 1963 р. було сформовано об'єднану програму ФАО/ВООЗ з харчових стандартів. *Було визнано, що з метою охорони здоров'я людства доцільно обмежити надходження харчових добавок в організм.*

Оскільки більшість харчових добавок є чужорідними речовинами для організму людини (або за хімічним складом, або за кількістю надходження в організм людини), це обумовлює необхідність проведення досліджень і заходів, скерованих на запобігання їх несприятливого впливу на здоров'я людини. Проблеми застосування харчових добавок насамперед пов'язані зі збереженням здоров'я людини.

Встановлені в різних країнах правила і нормативи із застосування харчових добавок в продуктах харчування неідентичні. В Україні використання харчових добавок регламентується "Санітарними правилами по застосуванню харчових добавок" №222, затвердженими Міністерством здоров'я України 23.07.1996 р. У загальній частині документа містяться принципи оцінки, реєстрації і застосування харчових добавок.

Принципи гігієнічної оцінки харчових добавок в Україні є загальноприйнятими у світовій практиці і повністю відповідають міжнародним нормам. Згідно із цими документами для проведення гігієнічного оцінювання харчових добавок необхідна інформація про їхні хімічну і токсикологічну характеристики.

Сьогодні при здійсненні гігієнічного оцінювання харчових добавок і встановлення можливості їх реєстрації в Україні прийнято керуватися принципами, які рекомендовані науковою групою ВООЗ. Основним є принцип безпеки.

У Санітарних правилах № 222, як і в Положенні Об'єднаного Комітету експертів ФАО/ВООЗ про застосування харчових добавок, наголошується, що використання харчових добавок має на меті: 1) збереження поживних властивостей продуктів; 2) зростання терміну їх зберігання (що скорочує втрати харчових продуктів); 3) надання їм привабливішого вигляду; 4) полегшення технологічної обробки продовольчої сировини, скорочення часу технологічної обробки. Використовувати харчові добавки не можна, якщо це призведе до: 1) приховання (маскування) неправильної обробки сировини; 2) фальсифікації харчових продуктів; 3) втрати біологічної цінності. Підкреслюється необхідність гарантувати безпеку застосування харчових добавок і обов'язково надавати інформацію на етикетках про їх наявність у продуктах харчування.

Згідно з Законом України про якість та безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини, забороняється реалізація і використання вітчизняних та ввезення в Україну імпортованих харчових продуктів без маркування державною мовою України складу харчового продукту із зазначенням переліку назв харчових добавок, використаних у процесі виготовлення продуктів. Харчова добавка може позначатись як індивідуальна речовина, наприклад, “сорбінова кислота”, або групою назвою, наприклад, “консервант” чи “емульгатор”.

Більшість харчових добавок не мають особливого харчового і функціонального впливу на організм, деякі з них є інертними у кількостях, що використовуються. До них належать натуральні харчові барвники рослинного походження, деякі емульгатори і стабілізатори, ферментні препарати. Так, у вигляді стабілізаторів для кондитерських виробів, зокрема для морозива, допущені агар, агароїд (фурцелеран), альгінат натрію. Ці речовини можуть містити домішки: желатин, інші білки, крохмаль, декстрин і у межах допустимих величин важкі метали.

Відомо достатньо багато харчових добавок, здатних негативно діяти на організм людини у разі їх вживання у підвищених кількостях. Разом з тим встановлено, що харчові добавки небезпечні тільки у разі передозування.

Рівень безпеки харчових добавок визначають на основі гігієнічної регламентації. У нормативах використання харчових добавок наведено кількісні показники, які характеризують їх безпечні рівні. При вивченні кожної харчової добавки в токсикологічному експерименті встановлюється ДДД (допустима добова доза).

На підставі проведених досліджень визначають недіючу дозу добавки та ДДД надходження її в організм, у міліграмах на кілограм маси тіла. ДДД –

кількість речовини, яку можна застосовувати в їжу щодня протягом всього життя без ризику для здоров'я. ДДД означає не тільки кількість речовини, що додається, але і природний вміст цієї речовини в добовому наборі продуктів харчування. Враховуючи ДДД, обчислюють максимально допустимий рівень (МДР) присутності харчової добавки в кожному конкретному продукті.

Максимально допустимий рівень відповідних дозволених добавок стосується всіх продуктів, які реалізуються на території України або виробляються підприємствами харчової промисловості та громадського харчування незалежно від їх відомчої належності, підпорядкування та форм власності. Відповідальність за дотримання встановлених норм несуть керівники підприємств харчової промисловості, громадського харчування та торгівлі.

Визначення безпечних доз в харчових продуктах має ряд особливостей.

Перша з них полягає в тому, що експерименти контролює міжнародна організація – ЖЕСФА (Об'єднаний комітет експертів ФАО/ВООЗ з харчових добавок). Експерименти проводяться в 3 етапи.

1 етап – субхронічний (підгострий) експеримент

Протягом 90 днів лабораторну тварину годують звичайною лабораторною їжею з харчовою добавкою. При цьому звертають увагу на таке: **1. Функціональні прояви, тобто загальна дія на організм.** Харчова добавка не повинна знижувати темпи набору ваги тваринами або приводити до їх схуднення, впливати на поведінкові реакції тварини. **2. Морфологічні прояви пухлинного характеру,** тобто дії на органи і тканини, насамперед шлунково-кишкового тракту. **3. Неопластичні прояви,** тобто утворення пухлин. Речовини, що сприяють утворенню пухлин, є канцерогенними і забороняються до використання як харчові добавки. **4. Вплив на репродуктивну функцію і розвиток потомства.** Саме для визначення цього впливу харчової добавки використовуються самки. Термін вагітності щурів – 20–26 днів, вони дають до 9 приплодів на рік по 5–9 щурят. Іншими словами, за час проведення експерименту щур повинен як мінімум двічі приносити щурят. **5. Метаболізм,** тобто біотрансформація початкової харчової добавки в організмі. Метаболіти харчової добавки не повинні бути канцерогенними, мутагенними і затримуватися в організмі більше як 24 годин. Так, не використовуються як харчові добавки N-нітросоаміни, карбамати, ароматичні аміни, поліциклічні ароматичні вуглеводні, канцерогенність яких або їх метаболітів доведена. Якщо харчова добавка або продукти її метаболізму не виводяться з організму протягом 24 годин, то це приведе до кумулятивного ефекту, тобто до накопичення їх в організмі. Тому використання такої добавки забороняється.

Отже, під час субхронічного експерименту визначають характер токсичної дії. Вже на першому етапі деякі речовини можуть бути заборонені для використання як харчові добавки.

II етап – хронічний (гострий) експеримент

Максимальна тривалість цього експерименту – 104 тижні – визначається токсичною дією харчової добавки. Якщо на стадії субхронічного експерименту навіть дуже великі дози речовини не давали токсичної дії, то речовина може бути дозволена до використання. На II етапі визначається максимально недіюча доза – доза, яка не дає токсичного ефекту впродовж 104 тижнів. Під час цього експерименту продовжуються субхронічні дослідження з вивчення впливу на репродуктивну функцію і розвиток потомства. Ці дослідження продовжують на 6-ти поколіннях.

III етап. На підставі затверджені ДДД (допустимої добової дози), структури харчування (частки тих або інших продуктів у добовому наборі), а також природного вмісту речовини у цій категорії продукту державні установи кожної країни визначають орієнтовну дозволу дозу добавки у продуктах харчування. Структура харчування змінюється від країни до країни, природний вміст речовини в продукті також змінюється. Тому орієнтовна дозволена доза харчової добавки в одному і тому самому продукті у різних країнах різна.

На території США органом, що визначає безпечні рівні харчових добавок, є FDA (Food and Drug Administration – адміністрація з їжі і ліків). FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association – асоціація виробників ароматизаторів і екстрактів) з 1965 року, під егідою FDA та з її дозволу видає журнал "Food Technology". У журналі наводять списки GRAS речовин (generally recognized as safe – загальноновизнаних безпечними). Вони наведені із зазначенням їхніх доз у різних категоріях харчових продуктів на території США. Кожна речовина отримує свій номер. На етикетках харчових продуктів у США при використанні харчової добавки вказується слово GRAS та його номер.

На пакувальних матеріалах Європейського Союзу добавки повинні бути позначені буквою E (від Europe – Європа) з відповідним номером від E100 і вище. Позначення E 700 – E 899 не зустрічаються сьогодні на упаковках харчових продуктів, оскільки це запасні індекси.

Індекси E і GRAS можуть бути вказані на харчових продуктах українського виробництва. Продукти зарубіжного виробництва, на упаковці яких позначено індекси добавок, дозволених для використання в Україні, можуть продаватись на території країни.

Індекси підтверджують те, що цю сполуку перевірено на безпеку. Для неї встановлено критерії чистоти та гігієнічні нормативи у харчових продуктах (максимально допустимі рівні, допустима добова доза, допустиме добове споживання тощо). У деяких випадках після назви харчової добавки або її індексу можуть зазначати її концентрацію. У нашій країні її подають у міліграмах на 1 кілограм або 1 літр продукту, а за кордоном використовують аббревіатуру

ppm ("parts per million" – частина на мільйон). Це означає, що на 1 млн. вагових чи об'ємних частин продукту припадає певна кількість харчової добавки. Наприклад, величина 50 ppm вказує, що в мільйоні частин продукту знаходиться 50 частин відповідної добавки, тобто 50 мг/кг або 50 мг/л продукту.

Установою, яка визначає дози харчових добавок у продуктах харчування в Україні, є Інститут гігієни харчування (Київ).

До 1991 року всі вказані етапи експериментальних досліджень харчових добавок здійснювались на основі встановлених МДР та ДДД, описаних в загальносоюзному документі "Санітарні правила і норми № 1923-78". Кожна харчова добавка, що увійшла до цього документа, мала всі зазначені характеристики. **Харчові добавки, внесені до Санітарних правил і норм № 1923-78 і доповнення до них, увійшли до списку харчових добавок, дозволених до використання в Україні (затверджений Постановою Кабінету Міністрів України № 12 від 04.01.1999 р.). До цього переліку ввели такі доповнення постановами Кабінету Міністрів № 342 (342–2000) від 17.02.2000, № 1140 (1140–2000) від 21.07.2000, № 1656 (1656–2000) від 08.11.2000, № 674 (674–2001) від 21.06.2001, № 143 (143–2004) від 11.02.2004.**

Доповнення до цього списку вводять на основі експертизи документації, яка має характеризувати кожну конкретну харчову добавку. Крім цього, для реєстрації харчової добавки в Україні необхідна інформація про реєстрацію і дозвіл на її застосування у країні-виробнику і в Європі. При цьому враховуються відмінності в регламентах із застосування харчових добавок у різних країнах. Так, штучні барвники, які використовують для виготовлення кондитерських виробів тривалого зберігання, мають різні регламенти для застосування в Україні і країнах Європи. В Україні значно нижчі допустимі концентрації барвників, а також вузький спектр продуктів, які можна підфарбовувати. Наведені відмінності хоча і перешкоджають надходженню деяких харчових продуктів зарубіжного виробництва на ринок України, проте відповідають одному з принципів українського законодавства – запобігання введенню покупця в оману щодо якості продукції. Так, наприклад, деякі види кетчупів, виготовлених за кордоном (основою яких є томат-паста або томатний соус), містять штучний червоний фарбник Понсо 4R. В Україні такої продукції не виробляють, і вона не повинна надходити за імпортом, оскільки, згідно з чинним законодавством, томат-паста і томатний соус входять до "Переліку продуктів, які не підлягають фарбуванню/підфарбовуванню".

Практика роботи показала, що багато штучних харчових добавок не завжди детально вивчені до початку їх широкого практичного застосування. Лише згодом, у міру розвитку методів дослідження і накопичення даних епідеміологічних та інших досліджень, з'являються дані про те, як харчові добавки діють на людський організм, зокрема шкодять здоров'ю людини.

13.1. Токсикологія харчових барвників

На цій підставі Комітет ФАО/ВООЗ з харчових добавок у 1980 р. сформулював “Концепцію періодичного перегляду харчових добавок”. Суть її в проведенні повторного розгляду конкретної харчової добавки у міру накопичення відомостей про її вплив на організм людини або тварин.

Так, було переглянуто умови застосування харчових добавок E 216 (п-гідроксibenзойної кислоти пропілового естер, консервант) і E 217 (п-гідроксibenзойної кислоти пропілового естеру натрієва сіль, консервант), коли було отримано нові дані щодо їх токсикологічної дії. Одержані експериментальні результати поставили під сумнів результати досліджень величини дози, дозволеної до використання. Застосовувати E 216 та E 217 у багатьох країнах припинили та провели повторні токсикологічні дослідження.

Застосування парафінів для глазурування кондитерських виробів приводить до їх надходження в організм людини, оскільки такі покриття важко відділяються від продуктів харчування. Накопичення парафінів може викликати розвиток новоутворень, про що свідчать результати досліджень.

Треба мати на увазі, що деякі відомі харчові добавки (E) заборонені для використання в Україні, а відтак заборонені і продукти харчування, які їх містять. Так, в Україні заборонені харчові добавки: E121 – барвник червоний цитрусовий 2, E123 – барвник червоний амарант, E240 – консервант-формальдегід. Недозволеність використання наведених нижче добавок пов’язана з тим, що комплекс їх випробувань ще не завершений: E103, E107, E125, E127, E128, E155, E174, E182, E203, E209, E212-219, E221, E225-228, E230-233, E237, E238, E241, E242, E249, E261, E264-266, E280-283, E297, E302, E303, E310-315, E317-319, E323, E328, E329, E343, E345, E349-350, E352-357, E359, E365-368, E375, E380-385, E387, E391, E409, E419, E425, E430, E442, E446, E459, E462-465, E467-469, E474, E478-480, E482-484, E491, E493-496, E505, E517, E518, E520-523, E528, E529, E535, E538, E541, E542, E550, E552-556, E560, E574, E576-578, E580, E620, E622-626, E628-630, E632-635, E640-642, E906, E911, E921, E927a, E928, E942, E943a, E943b, E944-946, E948, E955, E957-960, E962, E966, E1000, E1001, E1200, E1201, E1202, E1401-1403, E1405, E1411, E1421, E1423, E1443, E1451, E1503, E1505, E1521.

Перегляд переліку харчових добавок і регламентів їх використання є одним з принципів роботи Об’єднаного Комітету експертів з харчових добавок ФАО/ВООЗ (JECFA). Разом з тим, слід наголосити, що за даними Європейської комісії, за останні 15 років не було зафіксовано жодного доведеного випадку небезпеки “офіційних” харчових добавок.

В Україні регламенти використання кожної конкретної харчової добавки у продуктах харчування затверджуються на рівні Міністерства охорони здоров’я ухвалами Головного державного санітарного лікаря України. Регламенти мають на меті безпечно застосування добавки та зниження вмісту чужорідних речовин у організмі людини.

Харчові барвники серед інших добавок відіграють важливу роль у формуванні споживчих властивостей продовольчих товарів та підвищенні попиту населення на відповідні продукти.

Барвники відновлюють природне забарвлення, втрачене в процесі обробки та зберігання продуктів, підвищують інтенсивність природного забарвлення, забарвлюють безбарвні продукти, наприклад, безалкогольні напої. Барвники поділяють на: 1) органічні та неорганічні; 2) жиророзчинні; 3) пігменти.

Разом з тим, барвники поділяють на натуральні та синтетичні. Натуральні барвники видобувають різноманітними способами з рослинних і тваринних джерел. Іноді барвники піддають хімічній модифікації для поліпшення технологічних і споживчих властивостей. Ряд барвників отримують не тільки виділенням з природної сировини, але і синтетичним шляхом. Наприклад, натуральному барвнику β-каротину, виділеному з моркви, відповідає синтетичний барвник β-каротин, отриманий мікробіологічним або хімічним шляхом. При цьому натуральний β-каротин значно дорожчий.

За хімічною структурою барвники природного походження переважно належать до флавоноїдів (антоціани, флаволи, флавоноли) і каротиноїдів. Крім того, у природі поширені хлорофіл, рибофлавін, кармін тощо.

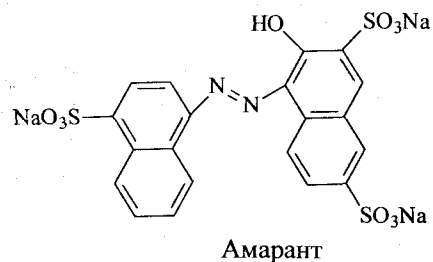
Синтетичні харчові барвники – це органічні сполуки, які не зустрічаються у природі. З хімічного погляду їх поділяють на азобарвники, трифенілметанові, ксантанові, хінолінові та індигоїдні. Всі вони зазвичай застосовуються у вигляді натрієвих солей.

Токсикологічне оцінювання синтетичних харчових барвників вимагає досліджень: 1) метаболізму (на різних видах тварин), причому під час дослідження необхідно вивчати дані з абсорбції, розподілу, біотрансформації, виділення барвників та їх метаболітів. Крім того, повинна бути зроблена спроба ідентифікувати метаболічні продукти на кожній з цих стадій; 2) короткострокових досліджень на ссавцях (не гризунах); 3) тератогенності; 4) довгострокових досліджень канцерогенності та токсичності, обов’язково на двох видах тварин.

Серед синтетичних барвників практично немає нешкідливих речовин. Багато з них не розчиняються у воді. Частина синтетичних барвників розчиняється тільки у жирах або в спирті. Синтетичні барвники не відрізняються гострою токсичністю, але часто є канцерогенами, мутагенами або алергенами. При аналізі зв’язку між хімічними властивостями барвників та їх можливою канцерогенною активністю не виявлено чіткої залежності. Проте наголошується, що канцерогенів більше серед жиророзчинних барвників синтетичної природи.

З 2004 року в Україні для використання у харчовій промисловості обмежено дозволена тільки частина натуральних, синтетичних або штучних барвників – E100, E101, E102, E104, E110, E120, E122, E124, E129, E131, E132, E133, E140, E141, E142, E150a, E150b, E150c, E150d, E152, E153, E160a, E160b, E160c, E160e, E162, E163, E164, E170-175. Встановлені для синтетичних барвників максимально допустимі рівні у продуктах харчування є обов'язковими.

В Україні не дозволяється використовувати два синтетичні барвники: цитрус червоний 2 (E121) та амарант (E123). У деяких країнах цитрус червоний 2 використовується для підфарбовування шкірки цитрусових, але цей барвник заборонений для використання у більшості країн.



Амарант

Амарант (E123) використовується для забарвлення кондитерських виробів, фруктових консервів, соків тощо. Амарант в організмі піддається азотвільненню, 10–20 % ресорбується у кишечнику, 75–85 % виділяється з організму. Основним метаболітом є нафтіонова кислота. У досліджах на щурах було показано, що амарант викликає біохімічні та морфологічні зміни в печінці, а також впливає на функцію відтворення і розвиток потомства. **У Європейському Союзі використання амаранту дозволене.**

Тартразин (E102) за своєю природою є складовою кам'яновугільного дьогтю.

У 1986 р. спеціалізована рада при американській Адміністрації по продуктах харчування та лікарських

препаратах зробила висновок про те, що тартразин може викликати небажані реакції у вигляді появи висипів. Унаслідок цього, тартразин був дозволений до використання в строго обмеженій кількості. У результаті спеціальних досліджень, проведених відділом алергії та клінічної імунології університету Барі (Італія), визначено, що у 1 % пацієнтів, які мали висипи, вони були викликані споживанням продуктів з тартразином. Дослідження індійських лікарів свідчать про те, що до прояву алергічних реакцій після вживання напоїв з тартразином схильні 3,8–4,2 % пацієнтів. У деяких дослідженнях вказується

навіть 20 % (прояв уртикарного висипу). Підвищена чутливість до тартразину зумовлює у дітей дратівливість, гіперактивність, неспокійний сон тощо.

Після публікації цих даних у багатьох країнах (США, Великобританія) розглядається питання про заборону використання тартразину в продуктах харчування.

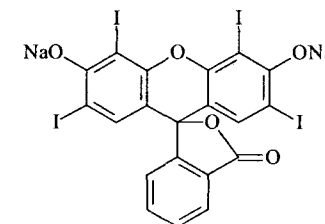
Еритрозин (E127) належить до ксантанових барвників і може використовуватись при приготуванні вишні в сиропі (МДР 150 мг/кг), вишні для коктейлю та в цукрі (МДР 200 мг/кг). Комітет ФАО/ВООЗ з харчових добавок встановив допустиме добове споживання еритрозиу до 0,1 мг/кг маси тіла.

Відомо, що еритрозин не піддається метаболізму та виділяється з сечею і калом. Часткове відщеплення йоду може викликати захворювання щитовидної залози, зокрема онкологічні.

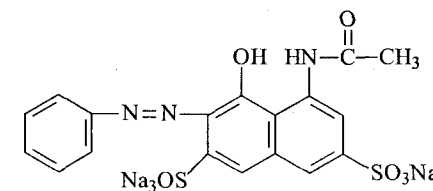
Червоний 2G (E128) використовується для виготовлення ковбасних виробів з вмістом крохмалю понад 6 % (МДР 20 мг/кг) та для ковбасних виробів без крохмалю (МДР 100 мг/кг). Деякі вчені вважають, що цей барвник при метаболізмі перетворюється на нафталіндисульфокислоту і анілін. Відомо, що утворення аніліну приводить до появи в організмі метгемоглобіну.

Сьогодні значну увагу приділяють біологічній поліфункціональності барвника **β-каротину (160a)** та **природним екстрактам каротинів**, яка пов'язана з їх антиоксидантними властивостями. Вони здатні нейтралізувати вільні радикали, які формуються в організмі під дією іонізуючого опромінення, ферментів тощо. Відомо, що вільні радикали викликають помітні зміни в організмі і провокують променеві, серцево-судинні захворювання, рак, катаракту. Встановлено, що одна молекула β-каротину може зв'язувати 5–6 реакційноздатних вільних радикалів. За даними наукових досліджень, β-каротин має радіозахисні, протипухлинні, антиканцерогенні, антимуtagenні та антистресові властивості. Каротин забарвлює продукти у жовтий, червоний та коричнево-червоні кольори залежно від продукту та концентрації.

В організмі людини β-каротин може накопичуватись у печінці, перетворюватись на вітамін А або виводиться з організму. Але вітамін А є також



Еритрозин



Червоний 2G

одним з достатньо токсичних вітамінів. Відоме явище гіпервітамінозу (передозування вітаміном) у людей, які споживали печінку білого ведмеда. Навіть після прийому невеликої порції такої печінки виникає головний біль, блювота, розлад зору і можливі навіть летальні випадки. Все це пов'язано з високим вмістом вітаміну А у печінці білого ведмеда. Встановлено, що декілька грамів такої печінки можуть задовольнити річну потребу людини в цьому вітаміні. Проте у добровольців, які споживали у великих кількостях β-каротин, гіпервітамінозу не спостерігалось. На підставі виявлених фактів, комітет експертів ФАО/ВООЗ по харчових добавках відніс каротин до групи барвників, для яких потрібні додаткові дослідження.

Екстракти оболонки насіння *аннато (E160b)* містять біксин і норбіксин (C₂₅H₃₀O₄). Таке насіння дозволено для обмеженого використання для забарвлення маргарину, вершкового масла, борошняних кондитерських виробів тощо. Використання аннато обмежене не тільки його малою стійкістю до дії кислот і світла, але і небезпечністю виникнення побічних токсичних реакцій. Так, показано, що водний екстракт аннато пригнічує моторну (рухову) активність мишей. Також ця речовина пригнічує шлункову секрецію, але не впливає на її кислотність. Виявлено також гіпотонічні властивості аннато.

Фіксаторами кольору є нітрит калію (E249) та нітрит натрію (E250). Вони допускаються в деяких країнах при виробництві м'ясних продуктів без теплової обробки, в'ялених, сушених виробів із свинини та яловичини, варених, напівкопчених, варено-копчених, сирокочених ковбас, сальтисонів, м'ясних консервів. МДР вносимої дози NaNO₂ та KNO₂ – 150 мг/кг, а залишкової – 50 мг/кг. *В Україні дозволене обмежене використання E250.*

Споживання харчових продуктів, які містять нітрити, призводить до утворення метгемоглобіну та канцерогенних перетворень.

13.2. Токсикологія ароматичних речовин

Відомо, що застосування ароматичних речовин у харчових технологіях поліпшує органолептичні показники та значно розширює асортимент продукції. Ароматичні речовини поділяють на три групи: 1) натуральні ароматизатори та ароматичні речовини; 2) натурально-ідентичні ароматичні речовини; 3) штучні ароматичні речовини.

Багато харчових продуктів (фрукти, ягоди тощо) містять ароматичні речовини, так звані “ключові сполуки”, тобто сполуки, які надають запах цьому продукту. *Так, ключовим компонентом запаху чорної смородини є 4-метокси-2-метил-2-бутеніол, абрикосів – γ-декалактон, часнику – діалілдита трисульфіди тощо. Високоякісні ароматизатори повинні містити як*

ключові сполуки, так і ряд одорактивних речовин, які важливі для формування повноцінного запаху.

У Санітарних правилах і нормах із застосування харчових добавок як натуральні ароматизатори наведені так звані “ефірні олії” (спиртові, водно-спиртові, СО₂-екстракти, дистиляти та есенції на їх основі), а також екстракт ванілі, концентрати диму у вигляді розчинів.

Разом з тим, відомо, що “ефірні олії” можуть мати не тільки гостру токсичність відносно людини, але й інші шкідливі впливи. Так, наприклад, лікарі відзначають випадки “полинової епілепсії” у людей – любителів вермуту, до складу якого входить ефірна олія гіркої полину (*Artemisia absinthium*). Відомо також, що мускатний горіх і його ефірна олія проявляють психотропну дію. У 1981 р. було встановлено, що один з компонентів лепехової (айрової) ефірної олії (бета-азарон) має канцерогенну дію. Олія європейської лепехи містить всього 5 % бета-азарона, тоді як з індійської лепехи отримують олію, що містить 75–90 % цієї сполуки. Після припинення виробництва лепехової ефірної олії на Україні Індія стала єдиним її постачальником.

Ароматичні речовини за номенклатурою GRAS представлені ароматизаторами, ідентичними натуральним, а також есенціями на їх основі, ароматами коптіння, ваніліну. З синтетичних ароматизаторів наведений тільки етилванілін. Для ароматизаторів переважно не вказують індекс “Е”. Максимально допустимі дозу встановлено тільки для ваніліну та етилваніліну.

При виробництві есенцій для кондитерських виробів використовують такі синтетичні ароматичні речовини: ананасовий альдегід, амілацетат, амілбутират, амілвалеріанат, бензальдегід, бензилацетат, бензиловий спирт, геліотропін, дізоаміловий етер, іонон, цинамоновий альдегід, метилантранілат, обіцин, ундекалактон, фенілацетальдегід, феніловий спирт, фенілетилацетат, фенілоцтова кислота, цитраль, цитронелол, етилпеларгоновий етер, етилформіат, етилкапріат, етилсалицилат, етилнатат, етилфенілацетат, етилацетат, етилбутират, етилцинамат тощо.

Фруктовий аромат мають: етилформіат, ізоамілформіат (сливовий), цитронелілформіат, етилацетат, бутилацетат, ізобутилацетат, ізоамілацетат (грушевий), етилбутират (ананасний), ізо-амілбутират, етилвалеріанат (ананасний), ізоамілізовалеріанат (яблучний), дециловий альдегід (апельсиновий), цитраль і цитронелаль (лимонний), бензальдегід (мигдальний). Виділяються своїм ароматом: фенілетіловий спирт (трояндовий), геліотропін (квітковий), ліналілформіат і цитропелілацетат (коріандровий), ліналілформіат і ізоамілпропіонат (бергамотовий).

Не дозволяється ароматизувати продукти дитячого харчування, натуральні продукти харчування або напої синтетичними ароматизаторами для посилення властивого їм природного аромату. Використовувати харчові ароматичні есенції необхідно тільки за їх призначенням.

У 1959 р. країни Європейського союзу почали розробляти єдиний документ про використання ароматизаторів у напоях та у харчових продуктах і про обмеження у цій сфері. Комітет експертів з харчових ароматизаторів (Flavoring Substances) у 1970 р. опублікував перше видання документа “Запахні речовини природного походження” (Flavoring Substances and Natural Sources of Flavorings), доповнене потім у другому (1973 р.) і третьому (1981 р.) виданнях. Вихідним матеріалом для створення цього директивного документа стали медико-біологічні дані, накопичені в Європі, а також результати систематичних досліджень ефірних олій і запахних речовин в американському науково-дослідному інституті Research Institute Fragrances Materials (RIFM).

Цей інститут узагальнив відомі дані і перевіряв у дослідках на тваринах медико-біологічні властивості практично всіх “ефірних олій” і ароматичних речовин, які використовуються як ароматичні добавки. Результати регулярно публікувалися, починаючи з 1973 р., у вигляді повідомлень у журналі Food and Cosmetic Toxicology, що видається у Великобританії.

Кожне з таких повідомлень містить: 1) короткі дані про склад і властивості випробовуваного продукту; 2) відомості про об’єми і способи виробництва; 3) дані про норми його введення в мило, детергенти, креми, лосьйони і духи; 4) результати токсикологічних випробувань, що проводились на тваринах при прийомі всередину (oral ЛД₅₀) і при нанесенні на шкіру (dermal ЛД₅₀); 5) результати випробувань дратівливої і сенсibiliзуючої дії.

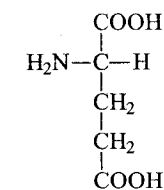
Сьогодні видано так звану “Блакитну книгу”, яка містить перелік ароматизаторів, дозволених для використання в країнах ЄС. У ній зазначено, що “Комітет експертів ЄС часто повинен був ухвалювати рішення, які ґрунтувалися на дуже обмежених токсикологічних даних щодо окремих ароматичних субстанцій.” Отже, Комітет експертів ЄС у випадках відсутності необхідних матеріалів вимушений був враховувати значно менше критеріїв, ніж це прийнято для оцінки безпеки харчових добавок. Комітет допускає, що ароматичні субстанції “іноді можуть викликати реакції гіперчутливості в окремих людей” і підкреслює, що “такі реакції не можуть передбачати тести, виконані на лабораторних тваринах або у разі їх вивчення *in vitro*”. Комітет експертів ЄС не брав до уваги прояву гіперчутливості внаслідок використання окремих ароматизаторів. У “Блакитній книзі” також зазначено, що при зарахуванні ароматичних субстанцій до категорії дозволених, “інформацію про дослідження мутагенності було розглянуто тільки в окремих випадках”.

13.3. Токсикологія підсилювачів смаку та аромату

Підсилювачі (модифікатори) смаку та аромату підсилюють (модифікують) сприйняття людиною смаку та аромату шляхом стимулювання закінчень смакових нервів. При цьому самі підсилювачі можуть не мати ні власного

запаху, ні смаку. Вони підсилюють, відновлюють та стабілізують смак і аромат чи його окремі складові, які втрачаються при переробці сировини та зберіганні кінцевого продукту. Вони можуть також пом’якшити окремі небажані складові смаку та аромату.

Глутамінова кислота (E620) та її солі (E621-E625) широко використовуються у харчовій промисловості. Вони підсилюють природні смакові властивості продуктів, а також відновлюють ці властивості, які були послаблені при переробці та зберіганні. Органи смаку людини відчувають наявність глутамату натрію при розчиненні у воді у співвідношенні 1:300. Глутамат натрію – дрібнокристалічний білий порошок, який легко і повністю розчиняється у воді.



Глутамінова кислота

Останніми роками опубліковані дані про здатність глутамату натрію приводити до появи головних болів, слабкості м’язів, прискорення серцебиття, а також викликати алергічні реакції та інші симптоми. Ці прояви об’єднані під назвою так званого “синдрому китайських ресторанів”. Механізм токсичної дії глутамату поки що невідомий. Тому хоча глутамат натрію є харчовою добавкою, яка природно присутня у ряді продуктів харчування (м’яси, риби, сирі), застосування її в продуктах харчування регламентоване на рівні 10000 мг/кг готового продукту та підлягає контролю. Японські вчені встановили, що глутамат натрію у великих дозах викликає сліпоту у щурів. Кількості, які споживаються людиною, звичайно, значно нижчі. Проте, на думку дослідників, є вірогідність того, що глутамат натрію може вплинути на зір, особливо, якщо вживати його протягом багатьох років. **З цієї групи модифікаторів смаку в Україні обмежено дозволене використання тільки E621. Вважають, що глутамінову кислоту та її солі не бажано додавати до продуктів дитячого харчування. ДДД глутамінової кислоти становить 120 мг/кг.**

5'-Гуанілова кислота (E626) та її солі (E627-E629), 5'-інозінова кислота (E631) та її солі (E631-E635) широко використовуються як підсилювачі смаку. Макимально допустимий рівень цих добавок для продовольчих товарів – 500 мг/кг, а для приправ – у необхідній кількості. ДДД цих сполук не обмежена. **З 2004 року в Україні дозволене використання тільки двозаміщеного 5'-гуанілату натрію (E627) та двозаміщеного 5'-іонілату натрію (E631).**

Гліцин (E640) використовують як модифікатор смаку та аромату. Гліцин бере участь у процесах знешкодження бензойної кислоти шляхом синтезу гіпурової кислоти та в утворенні кон’югатів сполук з жовчаними кислотами. Він бере участь у процесах обміну вуглеводів та жирів, у синтезі важливих у фізіологічному відношенні речовин: креатину і глутатіону. **В Україні гліцин як харчова добавка не одержав статусу дозволеності.**

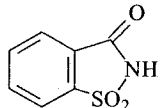
Хінін $C_{20}H_{24}O_2N_2$ – основний алкалоїд хінного дерева. Розчини хініну відрізняються дуже гірким смаком. Цікаво, що хінін проявляє не тільки антималярійну дію, але і антипірогенний ефект, зумовлений безпосередньою дією на нервовий центр, який регулює температуру тіла. У великих дозах хінін досить отруйний. Тому МДР для тонізуючих безалкогольних напоїв не повинен перевищувати 100 мг/л.

МДР **діацетилу** – модифікатора смаку і аромату – для маргарину становить 150 мг/кг, а ірису – 6 мг/кг. Діацетил надає виробам приємного молочного аромату. **В Україні дозволено обмежене використання діацетилу.**

Крім того, в Україні як модифікатори смаку та аромату, не одержала статусу дозволеності амінокислота L-лейцин (E641) та деякі інші сполуки.

13.4. Токсикологія підсолоджувачів та цукрозамінників

Надмірне споживання цукру та цукровмісних виробів викликає, крім ожиріння, систематичне перезбудження інсулярного апарату підшлункової залози, може бути причиною його розладу, значно підвищує ризик розвитку діабету, а також карієсу зубів, гіпертонії, атеросклерозу. Тому у багатьох країнах світу організоване виробництво і пошук нових підсолоджувачів та цукрозамінників.



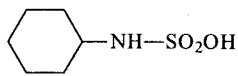
Сахарин

Продовольчі товари з підсолоджувачем повинні містити інформацію про нього на етикетці, **а для аспартату – спеціальний попереджувальний напис. Продукти дитячого харчування не повинні містити підсолоджувачів.**

Синтетичні підсолоджувачі представлені сахарином, аспартамом, його аналогами, цикламатами, ацесульфамом калію тощо.

Сахарин та його натрієва, калієва або кальцієва солі (E954) – сульфамід бензойної кислоти $C_7H_5NSO_3$, солодший від сахарози у 300–500 разів.

Сахарин відносно швидко проходить крізь стравохід, і 98 % його виділяються з сечею. Велика кількість сахарину в харчуванні викликала розвиток ракових пухлин сечового міхура у 60 % щурів. Сьогодні встановлено, що щоденне вживання сахарину протягом тривалого часу небезпечно. Всесвітньою організацією охорони здоров'я дозволено застосовувати не більше 5 мг/кг сахарину, а в дієтичних продуктах – до 25 мг/кг. **В Україні дозволене використання сахарину (E954).**



Цикламат

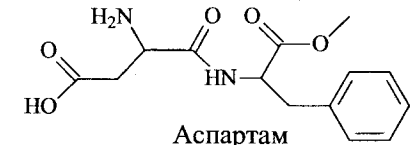
Застосування штучного підсолоджувача цикламати та його натрієвої, калієвої або кальцієвої солей (E952) в Україні обмежене – вони дозволені тільки як

підсолоджувачі у композиції з сахарином. У країнах Європейського Спів-

товариства він обмежено застосовується в ароматизованих безалкогольних напоях зниженої енергетичної цінності, молочних напоях, десертах. У США цикламат та його похідні не дозволені до споживання.

Не виявлено якої-небудь шкідливої дії цикламати на печінку, нирки та інші органи людини. Продукти метаболізму цикламати доволі швидко видаляються з організму. При цьому від 0,1 до 0,9 % цикламати метаболізуються до циклогексиламіну, який має високу токсичність, та до канцерогенного дициклогексиламіну. Показано, що цикламати у великих дозах викликають у піддослідних тварин рак сечового міхура. Широке застосування цикламати у продуктах харчування вимагає подальшого вивчення їх біологічної активності.

Підсолоджувач **аспартам (E951)** придатний для використання в харчових продуктах, приготування яких не вимагає термообробки, наприклад, морозива та кремів. Він втрачає солодкий смак при витримці при 150 °C протягом 45 хв. У зв'язку з цим аспартам мало придатний для використання в харчових продуктах, які виготовляються при високих температурах, а потім довго зберігаються (стерилізовані компоти, пиво).

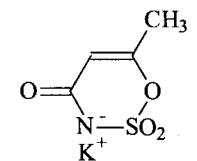


Аспартам

Аспартам в організмі розщеплюється на L-амінокислоту (фенілаланін) та метанол, які повністю метаболізуються. У результаті побічної реакції може утворюватись дикетопіперазин із власним значенням ДДД. Вміст фенілаланіну може завдати шкоди хворим на фенілкетонурію (фенілкетонурія – дуже рідкісний (1:15000) генетичний дефект, що вимагає спеціальної дієти). При дотриманні цих умов усі клінічні дослідження, проведені у Франції та США на дітях і дорослих, показали відсутність небажаних побічних наслідків.

В Україні ДДД аспартату становить до 40 мг/кг, його МДР у харчових продуктах (десерти на кисломолочній основі з додаванням фруктових наповнювачів, йогурти з додаванням фруктових наповнювачів, кефір з додаванням фруктових наповнювачів, сирки з додаванням фруктових наповнювачів) – 1000 мг/кг. Маркування харчових продуктів, виготовлених з використанням аспартату (E951), або сумісного використання аспартату (E951) та ацесульфаму-К (E950), обов'язково повинне містити таке попередження: **“Аспартам є джерелом фенілаланіну. Продукт не рекомендовано хворим на фенілкетонурію та дітям до семи років”** (Постанова МОЗ України та Головного санітарного лікаря України № 42 від 28.12.2002).

Ацесульфам калію (ацесульфам-К (E950)) є стабільним підсолоджувачем як у сухому вигляді, так і у водних розчинах в інтервалі pH 3-7. Його смаковий профіль подібний до профілю смаку цукру. Переважно використовується для приготування напоїв, молочних продуктів, кондитерських виробів тощо. Оскільки аце-



Ацесульфам калію

сульфам калію швидко розчиняється у воді, він добре підходить для швидкорозчинних напоїв і столових підсолоджувачів. Зазвичай використовується у складі сумішевих підсолоджувачів разом з аспартамом. При цьому проявляється не тільки кількісний, але і якісний синергізм. Обидві речовини приблизно у 200 разів солодші за цукор, а в суміші – у 300 разів. Солодкість ацесульфаму калію відчувається миттєво, але не дуже довго, солодкість аспартаму, навпаки, відчувається не відразу, але тримається протягом довгого часу.

Фармакокінетичні дослідження, проведені на людях, показали, що перорально введені дози ацесульфаму калію повністю абсорбувалися і швидко виводилися у незміненому вигляді із сечею.

ДДД ацесульфаму калію становить до 15 мг/кг, а його МДР у харчових продуктах (десерти на кисломолочній основі з додаванням фруктових наповнювачів, йогурти з додаванням фруктових наповнювачів, кефір з додаванням фруктових наповнювачів, сирки з додаванням фруктових наповнювачів) становить 350 мг/кг. При сумісному використанні підсолоджувачів МДР аспартаму (E951) становитиме 500 мг/кг, а ацесульфаму-К (E950) – 175 мг/кг (Постанова МОЗ України та Головного санітарного лікаря України № 42 від 28.12.2002).

Не одержали абсолютного статусу дозволеності: сукралоза (E955), тауматин (E957), гліциризин (E958), неогесперидин дигідрохалкон (E959) та деякі інші підсолоджувачі.

Серед моносахаридів важливе місце займає **фруктоза**, яка повільно всмоктується в організмі (у 2,3 рази повільніше, ніж глюкоза) і мало впливає на рівень цукру в крові. Її метаболізм здійснюється без участі інсуліну, що відкриває можливість використання фруктози у харчуванні хворих на цукровий діабет. Фруктоза має обмежену карієсогенну дію порівняно з сахарозою та глюкозою. Вона може підсилювати смак та аромат продуктів, утворює ароматичні та забарвлені сполуки.

Ксиліт (E967) – п'ятитомний спирт $C_5H_{12}O_5$ – міститься у деяких фруктах та овочах. Ксиліт має приємний солодкий смак і за солодкістю близький до сахарози. Утилізація ксиліту не залежить від інсуліну. Ксиліт володіє антикетонною дією, зумовленою перетворенням у глікоген та здатний зменшити накопичення у печінці ацетилкоензиму А, який є джерелом утворення кетонних тіл. Встановлено протикарієсну дію ксиліту. Його споживання у великих дозах може викликати діарею. **В Україні дозволене використання ксиліту (E967).**

Крім того, в Україні дозволене використання сорбіту і сорбітолового сиропу (E420), маніту (E421), ізомальтиту (E953), мальтіолу та мальтіолового сиропу (E965), отизону та сахаролу.

13.5. Токсикологія харчових регуляторів кислотності та лужності

До харчових регуляторів кислотності та лужності належать добавки, які змінюють або регулюють кислотність чи лужність харчових продуктів. Серед них провідне місце займають харчові кислоти. Для роздрібного продажу харчових кислот вони повинні фасуватись у тару з етикеткою, де поміщена стисла інструкція про спосіб вживання та рекомендації стосовно дозування, а також позначення “харчовий (-а)”.

Винна кислота L (+) (E334) – регулятор кислотності, синергіст антиоксидантів та комплексоутворювач. Винна кислота не піддається обмінним перетворенням в організмі людини. Вона має різко виражений кислий смак. За результатами досліджень не виявлено токсичної дії винної кислоти.

Винна кислота та її похідні (E335-336) дозволені для застосування в Україні з 2004 року.

Ортофосфатна кислота (E338) застосовується як регулятор кислотності, синергіст антиоксидантів. Солі фосфатної кислоти входять до складу кісток та багатьох ферментних систем. Відомо, що фосфат відіграє важливу роль у вуглеводному, жировому та білковому обміні. Тривале введення в організм надлишкової кількості фосфатної кислоти може привести до втрати кальцію. Об'єднаним комітетом експертів ФАО/ВООЗ по харчовим добавкам встановлена безумовна добова доза фосфатної кислоти для людини до 5 мг/кг маси тіла, а умовно допустима доза – 5–15 мг/кг. **В Україні дозволене використання ортофосфатної кислоти (E338), одно- та двозаміщених фосфатів натрію (E339), фосфатів калію (E340), кальцію (E341), амонію (E342) та деяких інших регуляторів кислотності та лужності.**

Не одержали абсолютного статусу дозволеності в Україні такі регулятори кислотності: лактат амонію (E328); D,L-лактат магнію (E329); цитрат магнію (E345); малат амонію (E349); фумарат натрію (E365); фумарат калію (E366); фумарат кальцію (E367); фумарат амонію (E368).

В Україні не отримали статусу дозволеності до використання добавки комбінованого призначення: ацетат амонію (E264) – як консервант і регулятор кислотності; фосфат магнію (E343) – регулятори кислотності та добавка, що перешкоджає злежуванню продукту; малат натрію (E350) – регулятор кислотності і вологостримуючий агент; 1,4-гептонолактон (E370) – регулятор кислотності та комплексоутворювач; глюконат магнію (E580) – регулятор кислотності і агент твердіння та деякі інші регулятори кислотності.

Зазначимо, що такі добавки, як **сульфат алюмінію-калію (галун алюмокалієвий) (E522)** та **алюмофосфат натрію (E541)** були дозволені в Україні до 04.01.2000 року.

13.6. Токсикологія харчових стабілізаторів, загущувачів, комплексоутворювачів та желюючих агентів

Однією з важливих характеристик харчового продукту разом з кольором, ароматом та смаком є його консистенція. Продукти часто є колоїдними системами: емульсії, піни, суспензії. Для їх створення необхідні речовини, які мають певні властивості: поверхневу активність або здатність загущувати гетерогенні системи. Як емульгатори та стабілізатори переважно застосовують лактати натрію і кальцію, моно- та дигліцериди жирних кислот, бромовану олію (E443), ізобутилацетат сахарози (E444). Добавка E443 не отримала абсолютного статусу дозволених в Україні.

Також як емульгатори, стабілізатори та загущувачі використовують вівсяну камедь (E411), гуарову камедь (E412), трагакант (E413), гуміарабік (E414), ксантанову камедь (E415), камедь карайї (E416), камедь тари (E417), геланову камедь (E418), камедь гхатті (E419), метилцелюлозу (E461), етилцелюлозу (E462), гідроксипропілцелюлозу (E463), гідроксипропілметилцелюлозу (E464), метилетилцелюлозу (E465), натрієву сіль карбоксиметилцелюлози (E466), етилгідроксипропілцелюлозу (E467), карбіолозу (без індексу E). *Не отримали статусу дозволених в Україні добавки з індексами E419, E463, E464, E465, E467.*

Відомий підхід міжнародних експертів, які розглядають як харчові добавки деякі природні речовини, що містяться у харчових продуктах. Так, серед інгредієнтів, які використовують для приготування продуктів харчування, застосовують натуральні харчові волокна: пектини, агар, камедь. Такі харчові волокна, крім технологічної функції, мають біологічну активність. Широко відомі властивості пектинів зв'язувати в травному каналі та виводити з організму людини солі важких металів, радіонукліди, стимулювати перистальтику кишечника людини. Штучні харчові волокна, типу карбоксиметилцелюлози, зазвичай зневоднені. Вони не мають позитивного впливу на стан мікрофлори кишечника людини та здатні абсорбувати і виводити з організму корисні харчові речовини, наприклад, мінеральні елементи. Всі види целюлози практично не всмоктуються у кишечнику, але певна їх кількість піддається гідролізу в травному каналі.

Для різних видів целюлози, які визнані відносно нешкідливими: гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, метилцелюлози, карбоксиметилнатрійцелюлози та етилцелюлози, ДДД встановлено на рівні до 30 мг/кг маси тіла. Для деяких харчових добавок – агару, деяких камедей – допускаються “необмежені величини” їх надходження перорально в організм людини. *Зазначимо, що в Німеччині камедь тари не дозволена для використання у харчових продуктах, а камедь гхатті не отримала статусу дозволених в Україні.*

Велика увага приділяється застосуванню модифікованих крохмалів. Показано, що одноразово або багаторазово модифіковані крохмалі істотно не відрізняються за біологічною дією на організм. Ці речовини добре засвоюються. Вони не впливають негативно на функції систем і органів при застосуванні у помірних кількостях. За умови, що їх вміст в їжі перевищує 10 %, вони викликають діарею і розширення сліпої кишки. Це розцінюється як нормальна фізіологічна реакція організму на споживання їжі з великою кількістю крохмалю.

Об'єднаний комітет експертів ФАО/ВООЗ з харчових добавок рекомендував застосовувати без обмежень лише ферментативно оброблені крохмалі. Інші види хімічно оброблених (модифікованих) крохмалів потребують додаткового вивчення. Це насамперед стосується фосфату гідроксипропілкрохмалю. У документах ВООЗ є дані, що при введенні до раціону шурів від 5 до 25 % хімічно модифікованих крохмалів виникають ураження нирок. При цьому ступінь вираженості ураження залежить від кількості спожитої речовини. На основі цих даних зроблено висновки про необхідність додаткового вивчення цих явищ і дослідження їх патогенезу. У доповіді Об'єднаного комітету експертів ФАО/ВООЗ з харчових добавок вказується, що допустима добова доза модифікованих крохмалів, яка рекомендувалась раніше для ряду модифікованих крохмалів як “необмежена”, зараз розглядається як “неуточнена”.

Етилцелюлоза (E462) – етиловий етер целюлози – не отримав абсолютного статусу дозволених в Україні, Росії та більшості країн Європейського Союзу, крім Німеччини. Не одержав статусу дозволених в Україні емульгатор диоктилсульфосукцинат натрію (E480). В Україні та Німеччині також заборонений стабілізатор кольору полівінілпіролідон (E1202), який дозволений у країнах Європи та Росії.

У ковбасному виробництві широко використовується фосфат натрію, одно-, дво-, три- і чотиризаміщений пірофосфорнокислий натрій. Ці солі мають властивість збільшувати вологов'язуючу здатність ковбасного фаршу. Такі сполуки в процесі приготування фаршу і термічної обробки ковбас частково гідролізуються до ортофосфатів, які є єдиними фосфатами у м'ясі. Найбільш здатні до гідролізу триполіфосфати (на 90 %). Фосфати не впливають на інтенсивність забарвлення ковбас.

Лімітуючим показником нешкідливості цієї групи сполук є стан функції нирок. У нирках можуть спостерігатися ознаки кальцифікації у результаті додаткового введення фосфатів з їжею. Це негативно впливає на функцію нирок. Виходячи з цього, Об'єднаний Комітет експертів ФАО/ВООЗ рекомендував використовувати в технології м'ясопродуктів фосфати в кількості, що не перевищує 0,5 % на масу м'яса (у перерахунку на фосфатний ангідрид).

13.7. Токсикологія харчових консервантів

Консерванти – це речовини, що збільшують строк зберігання харчових продуктів через їх захист від мікробіологічного псування.

Не дозволяється вводити хімічні консерванти у продукти масового споживання: борошно, хліб, молоко, свіже м'ясо, спеціалізовані дієтичні продукти і продукти дитячого харчування, а також вироби, які позначаються як “натуральні”. Для консервування продуктів можна використовувати комбінації не більш ніж двох хімічних консервантів. При цьому сумарна концентрація консервантів у продукті не повинна перевищувати максимально допустиму концентрацію того консерванту, для якого вона нижча.

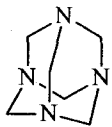
Консерванти, які пошкоджують клітини мікроорганізмів зворотно, називаються бактеріостатичними, а незворотно – бактерицидними. Швидкість бактерицидної дії підвищується зі збільшенням концентрації консерванту та температури.

Дія хімічних сполук, своєю чергою, впливає на обмін речовин у клітині мікроорганізму, який регулюється дією ферментів. Хімічні речовини, залежно від їх реакційної здатності, можуть пошкоджувати клітинні ферменти через взаємодію з їх функціональними групами. При цьому руйнування або блокування відповідної групи, яка взаємодіє з субстратом або коферментом, припиняє або сповільнює каталітичну реакцію.

Більшість консервантів володіє специфічною дією відносно різних видів мікроорганізмів. Разом з тим, псування харчових продуктів зумовлене багатьма видами мікроорганізмів. Тому створення та застосування комбінованої суміші консервантів має певні переваги. Адитивна дія двох речовин можлива за рахунок того, що одна з них, діючи на оболонку клітини, полегшує проникнення в клітину іншої. В іншому варіанті один з консервантів знижує рН, і тоді ефективність дії другого підвищується.

Формальдегід (мурашиний альдегід, E240) є легкорозчинним газом з різким запахом, який сильно подразнює слизові оболонки дихальних шляхів. Вміст формальдегіду у формаліні (водний розчин) – 35–40 %. Формальдегід відомий як повільно діючий дезінфікуючий засіб. Він здатний реагувати з аміногрупами білків. **В Україні заборонено використання формальдегіду (E240), хоча в країнах Європи він дозволений.**

Уротропін (гексаметилентетрамін, E239) – білі кристали без запаху. Він дозволений в Україні з 4.01.1999 р. Гексаметилентетрамін утворюється при дії формаліну на аміак. При гідролізі 1 г гексаметилентетраміну утворюється 1,2 г формальдегіду. Цей препарат використовується для консервування ікри, пресервів з риби та ракоподібних, а інколи при виробництві сирів з метою регулювання процесів бродіння.



Уротропін

Підшкірне введення 35–40 % розчину гексаметилентетраміну викликає новоутворення у щурів. Під час експериментів на комах виявлено мутагенний ефект. За даними ВООЗ, допустима добова доза гексаметилентетраміну не повинна перевищувати 0,15 мг/кг маси тіла при використанні його для консервації ковбасних оболонок і холодних маринадів для рибної продукції. Гексаметилентетрамін застосовується у ряді країн для дуже обмеженого переліку продуктів харчування. В Україні використання уротропіну (E239) дозволене.

В Україні не одержали статусу дозволеності такі консерванти: диметилдикарбонат (E242), похідні пара-оксibenзойної кислоти (E214-219), амонію ацетат (E264), дегідрасетова кислота (E265), натрію дегідрасетат (E266), пропіонова кислота (E280), пропіонати (E281-283).

Диметилдикарбонат (E242) – антимікробний препарат, який використовується для фруктових соків, безалкогольних напоїв та вин. У водних розчинах він не стабільний і відразу розкладається на метанол і двоокис вуглецю. У невеликій кількості також утворюється метилкарбонат. Використання диметилдикарбонату дозволено в Росії, Німеччині. **Амонію ацетат (E264) або оцтовокислий амоній не дозволений до використання у всіх країнах Європи і Росії. Дегідрасетова кислота (E265) та натрію дегідрасетат (E266) дозволені як консерванти тільки в Росії.**

Пропіонова кислота (E280) є проміжною ланкою циклу Кребса і метаболізується до пірвіноградної кислоти. **Пропіонати натрію, калію, кальцію (E281-E283)** зустрічаються у продуктах бродіння і вважаються малотоксичними. При споживанні 6 г пропіонату натрію в день у чоловіків спостерігається лужна реакція сечі. У щурів пропіонат натрію підвищував вміст цукру у сироватці крові. **В Україні ці консерванти не одержали абсолютного статусу дозволеності.**

Значну кількість консервантів можна застосовувати в Україні для певних видів харчових продуктів. **Найширший діапазон застосування характерний для сорбінової кислоти (E200)** (таблиця).

Сорбінова кислота пригнічує ріст та розвиток пліснявих грибів, дріжджів і меншою мірою вона активна проти бактерій. Найбільшу активність сорбінова кислота має при рН 4,5. Спільне використання кислоти та хлористого натрію підсилює фунгістатичну дію сорбінової кислоти. Вона не змінює органолептичних властивостей харчових продуктів.

Антимікробна дія сорбінової кислоти багатостороння: 1) вона пригнічує в клітинах мікроорганізмів різні ферменти. З них особливо важливі ферменти вуглеводного обміну – енолаза та лактатдегідрогеназа; 2) сорбінова кислота порівняно глибоко, хоча і не дуже специфічно, втручається в цикл лимонної кислоти та пригнічує, серед інших, ферменти малатдегідрогеназу, ізоцитратдегідрогеназу, α -кетоглутаратдегідрогеназу, сукцинатдегідрогеназу, фумаразу та

аспартазу; 3) сорбінова кислота, маючи два подвійні зв'язки, інактивує ферменти, ковалентно зв'язуючи сульфгідрильні групи; 4) у зв'язку з відомою дією сорбінової кислоти на каталазопозитивні мікроорганізми є можливим її вплив на каталазу та пероксидазу. Пригнічувальну дію сорбінової кислоти на мікроорганізми не можна пояснити пригніченням якого-небудь одного ферменту.

Разом з тим, сорбінова кислота має сприятливу біологічну дію на організм. Вона здатна підвищувати імунологічну реактивність і детоксикаційну здатність організму. В організмі людини сорбінова кислота метаболізується з утворенням оцтової і β-оксималяної кислот.

МДР сорбінової кислоти у різних групах харчових продуктів

Група продовольчих товарів	МДР, мг/кг; мг/л
Соки плодово-ягідні	600
Соки плодово-ягідні для переробки	1000
Консерви плодово-овочеві	800
Джем, повидло, мармелад	500
Випічка	1000
Крем для оздоблення тортів	2000
Безалкогольні напої	500
Соуси, гірчиця	1000
Вина	200
Маргарин	800
Майонез	1000
Молоко згущене	200
Сири дозріваючі і плавлені	1000
Ковбаси сирокочені	500
Ікра зерниста лососева та осетрова	1000
Пакувальні матеріали для продуктів харчування	1000–3000 мг/м ²

Сорбінова кислота, сорбати калію та кальцію дозволені у всіх країнах світу для консервації багатьох харчових продуктів. Дозволені максимальні кількості (за деяким винятком) складають від 0,1 до 0,2 %. Унаслідок беззаперечної гігієнічної безпеки в усьому в світі спостерігається тенденція використання сорбінової кислоти замість інших, менш перевірених консервантів.

Об'єднаним комітетом експертів ФАО/ВООЗ з харчових добавок встановлена безумовно допустима доза сорбінової кислоти для людини до 12,5 мг/кг маси, а умовно допустима – 12,5–25 мг/кг маси тіла.

Бензойна кислота (E210) – безбарвна кристалічна речовина, важкорозчинна у воді (1 г у 350 мл) і легкорозчинна в етиловому спирті (1 г у 3 мл).

Антимікробна дія бензойної кислоти зумовлена здатністю пригнічувати в мікробних клітинах активність окисно-відновних ферментів. Наприклад, при

інгібуванні каталази і пероксидази накопичується пероксид водню, який пригнічує діяльність мікробної клітини. Бензойна кислота здатна блокувати ліпазу і сукцинатдегідрогеназу – ферменти, які розщеплюють жири і крохмаль. Вона пригнічує ріст дріжджів і маслянокислих бактерій, слабо діє на бактерії оцтовокислого бродіння і незначною мірою – на молочнокислу мікрофлору і плісняві гриби. Як консервант бензойна кислота використовується для багатьох продуктів.

Бензойна кислота практично не акумулюється в організмі людини. Вона утворює бензоїлглікоколь або гіпурову кислоту, у вигляді яких майже повністю виділяється з організму. Разом з тим, діти мають слабку здатність інактивувати в організмі бензойну кислоту. При цьому, чим молодший їх вік, тим беззахиснішим є організм щодо шкідливого впливу бензойної кислоти. Безумовно допустима доза бензойної кислоти для людини становить до 5 мг/кг маси тіла, а умовно допустима – 5–10 мг/кг маси.

Сіль бензойної кислоти – бензоат натрію (E211) – може використовуватись замість бензойної кислоти з перевідним коефіцієнтом 1,18. В Україні використання бензойної кислоти (E210) та бензоату натрію (E211) дозволене.

Бензоат калію (E212) та бензоат кальцію були дозволені в Україні до 4.01.2000 року. *За новими даними було виявлено, що бензоат натрію E211 здатний порушувати структуру людського ДНК. Є побоювання, що незабаром виявлена проблема може набутися такого самого розмаху, як і передчасне старіння та алкоголізм, оскільки вживання продуктів, які містять бензоат натрію, може привести до розвитку цирозу печінки і хвороби Паркінсона. Встановлено, що цей інгредієнт у багатьох випадках викликає рак, оскільки, вступаючи в реакцію з вітаміном С, трансформується в канцерогенний бензол.*

Двоокис сірки (сірчистий ангідрид, E220) може слугувати консервантом і стабілізатором консистенції продукту. Він пригнічує ріст пліснявих грибів, дріжджів та аеробних бактерій. У кислому середовищі антимікробний ефект двоокису сірки підвищується.

Сульфіти можуть викликати у людей як істинну алергію, так і псевдоалергічні реакції. Реакції непереносимості сульфітів набувають переважно форм кропив'янки або нападів астми. Залежно від сприйнятливості організму реакцію можуть викликати від 2 до 250 мг двоокису сірки. Тому закон вимагає вказувати на етикетках харчових продуктів наявність в них сульфітів.

Присутність 0,5–2 % бісульфіту натрію в кормі щурів протягом року веде до ураження їх нервової системи, статевих органів, кісткової тканини, нирок та інших внутрішніх органів. Концентрація менше 0,25 % не приводить до патологічних явищ (при концентрації понад 0,1 % спостерігається пронос).

Досліди на чотирьох поколіннях щурів, які отримували вино, що містить від 100 до 450 мг SO₂ на 1 л, не показали відхилень від норми щодо засвоєння білка з корму, здатності до розмноження, за макроскопічним та гістологічним станом, біохімічною поведінкою та масою різних внутрішніх органів. У щурів, які отримували вино з вищим вмістом SO₂, спостерігалось уповільнення розвитку.

Сірчистий ангідрид руйнує тіамін та біотин, а внаслідок посилення окиснювальних процесів може привести до дефіциту в організмі токоферолу. Для людини встановлена безумовно допустима добова доза (у перерахунку на двоокис сірки) до 0,35 мг і умовно допустима – 0,35–1,5 мг на 1 кілограм маси тіла. **В Україні використання двоокису сірки (E220) дозволено.**

Пероксид водню в Україні дозволено використовувати при виробництві напівфабрикатів-заготовок для консервної промисловості з моркви, цибулі та білого коріння. В готових напівфабрикатах залишки пероксиду водню не допускаються. Пероксид водню та його концентровані розчини порушують структуру тканин. Проте це не створює токсикологічних проблем, оскільки у присутності органічного матеріалу він швидко розкладається на воду та кисень.

Сьогодні в більшості країн пероксид водню заборонений як харчова добавка, оскільки він, будучи окиснювачем, може взаємодіяти з компонентами харчових продуктів (наприклад, вітамінами) або надавати небажану відбілюючу дію. У Німеччині пероксид водню дозволений тільки для вибілювання крохмалю, желатину та рибних маринадів (рольмопсів).

Мурашина кислота (E236) характеризується сильною антимікробною дією, особливо на дріжджі і плісняві гриби. У вільному стані вона зустрічається у бджолиному меді, а сліди – в ягодах малини. При високій концентрації вона проявляє токсичну дію. У харчових продуктах здатна переводити в осад пектинові речовини, що деякою мірою обмежує її використання. В літературі стверджується, що мурашина кислота повільно окиснюється в організмі людини та тому погано виводиться. Вона здатна інгібувати деякі тканинні ферменти, завдяки чому можливе порушення функції печінки і нирок.

Мурашина кислота, форміати натрію та кальцію поки дозволені в деяких європейських країнах для консервації окремих видів харчових продуктів. Проект майбутнього законодавства Європейського Співтовариства не передбачає їх використання. Допустиме добове споживання мурашиної кислоти не повинно перевищувати 0,5 мг/кг маси тіла. **В Україні мурашина кислота та її похідні не одержали абсолютного статусу дозволеності.**

Борна кислота (E284) – біла кристалічна речовина без запаху, з трохи кислуватим присмаком. Борна кислота (H₃BO₃) і **бура, боракс (Na₂B₄O₇ · 10 H₂O) (E285)** протягом тривалого часу широко використовувались у Європі для консервації маргарину та масла. Сьогодні їх майже не використовують як консерванти харчових продуктів. Їх токсичність незначна, проте швидкість

виведення з організму дуже мала, тому прийом навіть невеликих кількостей цих сполук має кумулятивний ефект. Борна кислота здатна накопичуватись в організмі переважно в мозку та центральній нервовій системі. У великих концентраціях вона знижує споживання тканинами кисню, окиснення адреналіну. В матеріалах Об'єднаного комітету експертів ФАО/ВООЗ з харчових добавок описано патологічну дію борної кислоти, яка проявляється у вигляді подразнення кишечника, шкіри і пошкодження нирок. У деяких країнах борна кислота дозволена тільки для консервування ікри у концентрації не вищій за 4 г/кг. **В Україні борна кислота як харчова добавка не одержала абсолютного статусу дозволеності, а використання бури дозволене.**

За технологічної необхідності в Україні можна використовувати оцтову кислоту (E260), ацетат натрію (E262) та ацетат кальцію (E263).

13.8. Токсикологія харчових антиоксидантів

Антиоксидантами називають речовини, що подовжують термін зберігання продуктів харчування, захищаючи від псування (прогорклості жирів та зміни кольору), зумовленого окисненням.

Значна кількість антиокиснювачів міститься у різних рослинах. Феноли та поліфеноли, які знаходяться у плодах, овочах і чаї, знижують ризик виникнення ракових захворювань. Виявлено, що 2 % розчин кверцетину і 4 % розчин рутину пригнічують ріст пухлин.

В одному продукті може використовуватись тільки один антиоксидант, не беручи до уваги синергістів. В Україні без обмежень дозволені такі антиоксиданти та синергісти: аскорбінова кислота (E300), аскорбат натрію (E301), аскорбіл пальмітат (E304), аскорбіл стеарат (E305), концентрат суміші токоферолів (E306), α-токоферол (E307), γ-токоферол (E308), δ-токоферол (E309), ізоаскорбат натрію (E316), бутилгідроксианізол (E320), бутилгідрокситолуол (E321), лецитини (E322).

Аскорбінова кислота (E300) має антиокиснювальні властивості та здатна запобігати окисненню жирів, жирових емульсій та сухого молока. У дослідженнях при зберіганні вершкового масла виявлено вищу антиокиснювальну активність аскорбінової кислоти порівняно з іншими інгредієнтами. При дослідженні впливу аскорбінової кислоти (0,025 %) на соняшникову олію виявлено, що вона підвищує її стабільність до окиснення в 1,9 раза. Результати проведених досліджень реакцій обміну радикалами між самоокиснювальними поліненасиченими ліпідами і аскорбіновою кислотою дали змогу встановити механізм обміну радикалів і обриву молекулярного ланцюга антиокиснювачами. Це може бути використано для інгібування окиснення поліненасичених ліпідів. Аскорбінову кислоту переважно використовують разом з іншими

добавками. Наприклад, вона виявляє високу антиокиснювальну активність з β -токоферолом, вітаміном Р, а також багатьма видами лікарсько-технічної сировини та її екстрактами.

Аскорбілпальмітат (похідне аскорбінової кислоти, E304) підвищує стабільність соняшникової олії до окиснення у 1,7 рази, він дозволений для використання в Україні. Крім E300 та E304, дозволені для використання в Україні аскорбат натрію (E301) та аскорбіл стеарат (E305).

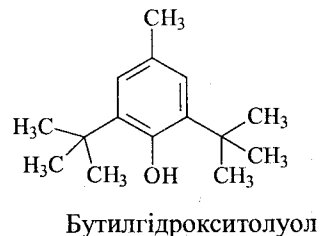
Токофероли (E307-E309) поширені в природі. Вони не мають токсичності, тератогенних, мутагенних або канцерогенних властивостей. У ліпідах тварин виявлений тільки α -токоферол, тоді як у рослинних ліпідах знайдено 4 ізомери токоферолу і відповідні токотрієноли. Стійкість олій і жирів до окиснення залежить від вмісту токоферолів та складу жирних кислот.

Вважається, що вміст токоферолів у саломасах є достатній для їх стабілізації, тому що α -токоферол має високу константу швидкості інгібування. Найперспективнішим напрямом підвищення окиснювальної стабільності саломасів є зниження швидкості ініціювання внаслідок виведення прооксидантів. Іони заліза і міді зумовлюють розклад α - та γ -токоферолу. Аскорбінова кислота повністю інгібує дію іонів міді на α - та γ -токоферол. Присутність лимонної кислоти підвищує стійкість α - і γ -токоферолів до дії іонів заліза, тоді як аскорбінова кислота повністю пригнічує цей вплив. Токофероли дозволені для використання в Україні.

Фосфоліпиди (лецитини, E322) відіграють важливу роль в організмі людини. Вони можуть обривати ланцюги в реакціях з пероксидними радикалами і бути синергістами природних антиокиснювачів. Вони здатні утворювати з важкими металами слабоактивні комплекси, регенерувати фенольні антиокиснювачі, інактивувати вільні радикали в процесі утворення пероксидів. Дозволені для використання в Україні.

Бутилгідроксианізол (E320) – це антиокиснювач фенольного типу, який складається зі суміші двох ізомерів. **Бутилгідроксианізол** може проявляти токсичну дію на організм. При тривалому введенні 500 мг/кг бутилгідроксианізолу у дослідних тварин спостерігались зміни ліпідного обміну. Об'єднаний комітет експертів ФАО/ВООЗ з харчових добавок встановив тимчасово допустиме добове надходження бутилгідроксианізолу на рівні до 0,5 мг/кг маси тіла, а умовно допустиме – 0,5–2 мг/кг маси тіла. Дозволений для використання в Україні.

Бутилгідрокситолуол (іонол, E321) – антиоксидант, що використовується у харчовій промисловості для сповільнення окиснення тваринних топлених жирів і солоного шпика. Бутилгідрокситолуол може проявляти токсичну дію на організм людини. ЛД₅₀ бутилгідрокситолуолу для щурів при



пероральному введенні становить 1700–1970 мг/кг маси тіла. Тривале пероральне введення бутилгідрокситолуолу в дозі 2–3 % від загальної кількості їжі (або 1–1,5 г/кг маси тіла) приводило до розвитку патологічних змін у внутрішніх органах і накопичення бутилгідрокситолуолу у жировій тканині. При тривалому введенні 500 мг/кг бутилгідрокситолуолу в експериментальних тварин спостерігалася зміна ліпідного обміну.

Об'єднаний комітет експертів ФАО/ВООЗ з харчових добавок **зазначив, що іонол підсилює канцерогенну дію деяких інших хімічних речовин. Феномен його “сприяння” канцерогенезу в різних органах привертає серйозну увагу онкологів. Механізми дії залишаються до кінця не розкритими.** Дозволений для використання в Україні.

13.9. Визначення харчових добавок у продуктах харчування

13.9.1. Визначення бензойної і сорбінової кислот у харчових продуктах методом тонкошарової хроматографії

Метод відбору і підготовки проб. Відбір і підготовку проб проводять відповідно до нормативно-технічної документації на конкретну продукцію.

Метод тонкошарової хроматографії. Метод заснований на екстракції бензойної і сорбінової кислоти з харчових продуктів перегонкою з водяною парою і/або екстракцією органічним розчинником з подальшим хроматографічним розділенням їх у тонкому шарі сорбенту.

Приготування стандартних розчинів

Розчин 1. Відважують 100 мг бензойної кислоти, переносять у мірну колбу на 25 мл і доводять до мітки етилацетатом (концентрація отриманого розчину 4 мг/мл).

Розчин 2. Відважують 40 мг сорбінової кислоти, переносять у мірну колбу на 100 мл і доводять до мітки етилацетатом (концентрація отриманого розчину 0,4 мг/мл).

Розчин 3. Змішують однакові об'єми розчинів 1 і 2. Концентрація бензойної кислоти в отриманому розчині 2,0 мг/мл, сорбінової кислоти – 0,2 мг/мл.

Послідовність роботи

1. Виділення бензойної і сорбінової кислот

Пробу продукту (крім напоїв) масою близько 10 г відважують з точністю до 0,01 г, подрібнюють і гомогенізують, додаючи 25 г Na₂SO₄ і 40 мл 1М H₂SO₄. Гомогенат переносять в колбу ємністю 1 л, сполучену з пароутворювачем та

холодильником і нагрівають. Відгоняють бензойну і сорбінову кислоти з парою, збирають близько 80 мл дистилату в колбу-приймач, яка містить 10 мл 1М NaOH. Дистилат переносять у ділильну лійку, додають Na₂SO₄ (на 10 мл дистилату додають 6 г Na₂SO₄), підкисляють 1М H₂SO₄ до pH 2,0-3,0 і екстрагують тричі етилацетатом по 10 мл кожний. Об'єднаний екстракт сушать, додаючи 2 г прокаленого безводного Na₂SO₄. Екстракт упарюють до об'єму 1 мл.

При аналізі напоїв виключають стадію відгону, 10 мл напою розбавляють удвічі 0,5М H₂SO₄, додають 10 г Na₂SO₄, інтенсивно перемішують й екстрагують бензойну та сорбінову кислоту тричі по 5 мл етилацетатом. Об'єднаний екстракт сушать, додаючи 1 г прокаленого безводного Na₂SO₄. Екстракт упарюють до об'єму 1 мл.

2. Якісне визначення

2.1. Хроматографічне розділення і отримання калібрувальної кривої.

Готують суміш розчинників: петролейний ефір-хлороформ-дістиловий етер-мурашина кислота у співвідношенні об'ємів 20,0:8,0:2,8:4,2 і заливають її у камеру для тонкошарової хроматографії. Пластинку "Силуфол УФ 254" розмічають м'яким простим олівцем (послідовні крапки 1-6). У крапки 1, 2, 5, 6 вносять по 1, 2, 4 і 8 мкл розчину 3, при цьому кількість бензойної кислоти у відповідних плямах становить 2, 4, 8 і 16 мкг, а сорбінової кислоти – 0,2; 0,4; 0,8 і 1,6 мкг. У крапки 3 і 4 вносять 3 і 10 мкл екстракту. Наносять проби мікрошприцем або мікродозатором. Діаметр плями на старті не повинен перевищувати 2–3 мм. Пластинку опускають у камеру і хроматографують до 15 см від лінії старту. Потім пластинку виймають, підсушують і розглядають в УФ-світлі з довжиною хвилі 254 нм. Наявність темних плям в екстракті відносно плям "свідків" свідчить про присутність цих консервантів у продукті. Плями в екстракті порівнюють з плямами стандартів візуально і оцінюють вміст бензойної і сорбінової кислот у пробі. Темні плями в екстракті і стандартах обводять олівцем в УФ-світлі.

2.2. Підтвердження наявності бензойної та сорбінової кислот

Бензойна кислота. Висушену пластинку розрізають між точками 3 і 4. Одну частину обприскують розчином хлорного заліза, а потім – пероксиду водню і нагрівають 2 хв при 80–100 °С у сушильній шафі. Поява буро-фіолетового забарвлення плям на хроматограмі екстракту за кольором підтверджує наявність бензойної кислоти в пробі.

Сорбінова кислота. Другу частину пластинки обприскують розчином K₂Cr₂O₇ в H₂SO₄, підсушують, обприскують розчином 2-тіобарбітурової кислоти і нагрівають 5 хв при 100 °С в сушильній шафі. Поява малинового забарвлення плям на хроматограмі екстракту за кольором підтверджує наявність сорбінової кислоти у пробі.



Контрольні питання

1. Що означає термін "харчові добавки"? Для чого використовують харчові добавки?
2. Коли розпочали використовувати харчові добавки?
3. Що означає індекс Е?
4. За яким принципом визначають безпечні дози харчових добавок у харчових продуктах?
5. Які закони та нормативні акти регламентують використання харчових добавок в Україні?
6. Який орган визначає допустимі добові дози та максимально допустимий рівень харчових добавок у продуктах харчування в Україні?
7. Які харчові добавки заборонені для використання в Україні?
8. Яка різниця між забороненими та недозволенними харчовими добавками?
9. Охарактеризуйте токсикологію харчових барвників.
10. Чим небезпечний барвник тартразин?
11. Які з харчових барвників заборонені в Україні, а які не дозволені?
12. Що Ви знаєте про токсикологію харчових ароматизаторів?
13. Що таке "блакитна книга ароматизаторів", які світові організації займаються дослідженням токсикології ароматичних сполук?
14. Що Ви знаєте про токсикологію підсилювачів смаку та аромату?
15. Що Ви знаєте про токсикологію підсолоджувачів?
16. Які підсолоджувачі Вам відомі? Наведіть приклади токсичних реакцій при використанні харчових підсолоджувачів.
17. Чи здатні синтетичні підсолоджувачі викликати токсичні реакції при споживанні?
18. Що Ви знаєте про токсикологію харчових регуляторів кислотності та лужності?
19. Що Ви знаєте про токсикологію харчових стабілізаторів, загущувачів, комплексоутворювачів та желюючих агентів?
20. Що Ви знаєте про токсикологію харчових консервантів ?
21. Які Ви знаєте "безпечні" та "небезпечні" консерванти харчових продуктів?
22. Що таке антиоксиданти ? Чим корисні антиоксиданти?

Розділ 14

Токсикологія компонентів парфумерних та косметичних засобів

Призначення косметики – надати шкірі обличчя та рук, зубам, волоссю та нігтям привабливого вигляду, сповільнити процес старіння, запобігти їх захворюванням тощо. Водночас косметичні засоби – це сукупність речовин, які мають певний токсичний ризик для людини.

Проблеми токсикології косметичних засобів мають більш як тисячолітню історію. Так, дослідники Лувру встановили хімічний склад косметичної пудри, якою користувалися єгипетські модниці 2000 років до н. е. Було виявлено, що разом з природними компонентами пудра містить речовини, отримані хімічним шляхом. Цікаво, що пудра переважно складалася з солей плумбуму, тобто з тих компонентів, використання яких у сучасній косметиці заборонене.

Зазначимо, що понад 10 % дорослих людей потерпають від реакцій організму на косметичні та гігієнічні засоби у вигляді свербіння, сухості шкіри, виникнення вугрів, контактного дерматиту, фотодерматиту, алергічних реакцій тощо. Ці явища зумовлені дією у 56 % випадків – очищувачів шкіри (креми, косметичне молочко), 13 % – засобів догляду за нігтями, 8 % – парфумів, 6 % – засобів догляду за волоссям, 17 % – інших засобів.

Основними вимогами до косметичних препаратів і засобів догляду за тілом є безпека їх застосування (відсутність будь-яких побічних дій). Препарати і засоби проходять ретельну клініко-експериментальну перевірку перед промисловим виробництвом. Разом з тим у процесі широкого застосування цих продуктів можуть виявитися явища алергічних і токсичних ускладнень.

Косметичні засоби поділяють на такі основні групи: 1) засоби з догляду за шкірою обличчя, тіла, рук і ніг; 2) засоби з догляду за порожниною рота (зубні паста, еліксири); 3) декоративна косметика: губна помада, пудра, туш, лак для нігтів, косметичні олівці; 4) засоби з догляду за волоссям: шампуні, бальзами, кондиціонери та ополіскувачі, засоби для укладання, завивання та фарбування волосся; 5) інші косметичні засоби: дезодоранти, пінні препарати для ванн, а також для прийняття душу; 6) туалетні мила.

Косметичні засоби найчастіше містять: спирти, спиртоводні екстракти рослин, жирні кислоти, вищі спирти, воски, триацилгліцероли, сіліційорганічні сполуки, гелеутворюючі агенти, поверхнево-активні сполуки, консерванти, ароматичні речовини, барвники та пігменти, вітаміни та біологічно-активні сполуки. Токсикологічні ефекти можуть викликати застосування: пропіленгліколю, погано очищеного ланоліну, лужного мила, консервантів (парабени, формалін

тощо), ароматизаторів, поверхнево-активних сполук, наприклад, лаурилсульфат натрію. В останні роки у людей зростають прояви токсичних ефектів під впливом дії індивідуальних для них алергенів у складі косметичних засобів.

14.1. Токсикологія жирних кислот, спиртів та восків

Мила містять близько 80 % *солей вищих жирних карбонових кислот*, переважно натрієвих (тверді туалетні мила) та калієвих (рідкі туалетні мила). Зростає використання мила у вигляді розчинів. Класична жирова композиція основи туалетного мила містить 80–85 % яловичого топленого жиру та 15–20 % кокосової олії. Встановлено, що під впливом мила змінюється проникність шкірних капілярів. Зразки мила, які містять понад 15 % кокосової олії, викликають більш виражені зміни, що зумовлює передхворобливий стан шкіри. Цей факт підтверджується багаторічними клінічними спостереженнями дерматологів, які вказують на загострення процесу у хворих на дерматоз після миття шкіри милом.

Порівняння дії природних жирних кислот різного фракційного складу у складі мила на шкіру показало, що довгі вуглецеві ланцюги (C_{17} – C_{20}) майже не викликають порушення проникності капілярів шкіри, тоді як короткі (C_{10} – C_{16}) порушують проникність. Жирні кислоти, зазвичай ряду (C_{10} – C_{16}), становлять 40 % компонентів господарського мила.

Усі види мила при тривалому застосуванні (у дослідах на морських свинках 14–15 днів) викликали слабо виражені зміни нормальної гістоморфологічної картини шкіри тварин. Зміни характеризувалися проліферацією епідермісу та клітинних елементів у верхній частині дерми. У деяких ділянках спостерігались незначні ексудативні зміни (зростання чутливості шкіри до дії подразників). Спостерігалась також запальна реакція при застосуванні мила на основі ряду жирних кислот (C_{10} – C_{16}), навіть на тих ділянках шкіри, де мило не наносилося.

Після обробки поверхні шкіри милом відновлення рН її поверхні (після мила воно зазвичай становить 7,5–8,0) до норми (7,1–7,5) відбувається тільки через 72 години. Тобто спостерігається стійке порушення буферних систем поверхні шкіри.

Видалення забруднень зі шкіри за допомогою миючих засобів, як правило, супроводжується одночасним видаленням природних ліпідів з поверхні шкіри та зміною її рН. На шкірі за нормою знаходиться 100–160 мг/см² ліпідів. При звичайному вмиванні чистою водою зі шкіри видаляється до 80 % ліпідів, і її рН не змінюється. Мийні засоби з високим вмістом жирних складових видаляють ліпіди зі шкіри меншою мірою, ніж вода, звичайні видаляють до 97 % ліпідів. Важливою характеристикою мила є час відновлення після миття

рівня ліпідів до норми. Він становить для звичайних миючих засобів 90 хв, для засобів із високим вмістом жирів – 45 хв. Так, наприклад, з 41 зразка туалетного мила (широко представлених у Німеччині) найсильніше видаляють ліпіди (>90 %) мила марок: Clearasil, Sebamed, Kamil Blue Lotion, Biorence, Donge, Cadum, Fa, Baby Sebamed, Mira, Palmolive, Roge-cavaillies, Minon, Neutrogena, Emulave. Достатньо довгий час не відновлюються параметри шкіри (>100 хв) після вживання таких марок мила, як Kamil Blue Lotion, Kim-beauty Soap, Fa, Biorence, Cetaphil Lotion, Neca, Silvan, Oilatum, Roc-savon Surgras, Kao, Neutrogena, Minon.

Пропіленгліколь входить до великої кількості косметичних засобів. Слід зауважити, що він доволі легко проникає крізь шкіру. При цьому він пошкоджує мембрани клітин, викликає висип і свербіння шкіри. Крім того, пропіленгліколь здатний руйнувати клітини печінки і нирок, а при взаємодії з іншими речовинами косметичних препаратів може утворювати канцерогенні сполуки.

Ланолін (від лат. *lana* – шерсть і *oleum* – масло) – віск вовни, або тваринний віск, який отримують промиванням вовни овець.

Ланолін відрізняється від інших восків високим вмістом стеринів (зокрема, холестерину). Ланолін легко проникає у шкіру та має пом'якшувальну дію. Це густа, в'язка маса жовтого або жовто-бурого кольору, своєрідного запаху. При температурі 36–42 °С вона розтоплюється. У складі ланоліну є дуже багато компонентів. Це суміш сполук, яка складається з естерів 36 жирних кислот (міристинової, пальмітинової, церитинової тощо) з вищими спиртами (холестерином, ізохолестерином тощо) та вільних вищих спиртів. Ланолін широко застосовується у складі різних косметичних засобів, найчастіше кремів. Сам ланолін не має токсичних ефектів, але він практично завжди містить як домішки у своєму складі хлорорганічні, фосфорорганічні та піретроїдні пестициди. Саме домішки пестицидів у ланоліні викликають у споживачів алергію при використанні кремів з ланоліном. Високоочищений ланолін не має алергенної дії на організм людей.

14.2. Токсикологія поверхнево-активних речовин, емульгаторів та змочувальних агентів

Поверхнево-активні речовини (ПАР) є одними з найважливіших компонентів косметичних засобів (шампуні, засоби для приймання душу або ванни, піни для гоління, зубні паста тощо). Відомо, що поверхнево-активні речовини поділяються на аніонні, катіонні та неіоногенні.

Поверхнево-активні речовини здатні викликати токсичні ефекти у людей. Вони часто є алергенами. Крім того, вони взаємодіють з цитоплазматичною

мембраною клітин, деполяризують її. Це призводить до зміни проникності мембрани для певних речовин та її руйнування. Зазначимо, що не допускається використання однакових поверхнево-активних речовин у косметичних засобах та засобах побутової хімії. Можливе пероральне надходження синтетичних ПАР (у складі зубних паст, еліксирів тощо) та проникнення їх в організм людини навіть крізь непошкоджену шкіру. Швидкість надходження ПАР у організм залежить від їх фізико-хімічних властивостей, концентрації та тривалості контакту шкіри з ними. Слід зазначити, що в побутових умовах при використанні синтетичних миючих засобів, засобів особистої гігієни та парфумерно-косметичних речовин організм людини може зазнавати комплексної шкідливої дії ПАР. Крім того, практично всі поверхнево-активні речовини, які використовують у композиціях побутової хімії, зазвичай здатні видаляти з поверхні тіла всі жироподібні продукти, зокрема тонку захисну плівку, яку утворюють сальні та потові залози волосся та шкіри. Це було наведено у даних фірми Хенкель (табл.14.1).

Таблиця 14.1

Дерматологічна характеристика деяких ПАР

Поверхнево-активна речовина	Ступінь подразнення шкіри, у. о.
Лаурилсульфат натрію	68
Динатрійлаурилсульфосукцинат	5
Алкілсульфат жирного спирту	4
Міристинсульфат натрію	9
Кокобетаїн	30
Кокамідопропіл бетаїн	7

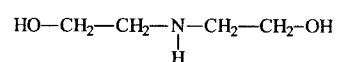
Примітки: Метод дослідження Duhring-Kammer-Test.

Поверхнево-активні речовини впливають на структурно-функціональний стан крові (гемоглобін, вміст еритроцитів, лейкоцитів, зміни в лейкоцитарній формулі). Доведено, що найбільша гемолітична активність по відношенню до еритроцитів щурів притаманна ПАР, які мають один поліоксіетиленгліколевий ланцюг з 16–18 атомами вуглецю. Показано, що поверхнево-активні речовини також впливають на обмінні процеси та активність ряду ферментів в організмі тварин. Аніонні фосфоровмісні ПАР пригнічують синтез деяких гормонів та підсилюють процеси пероксидного окиснення ліпідів біологічних мембран.

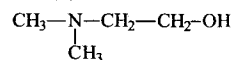
Лаурилсульфат натрію (синтетична ПАР) – класичний продукт, який був основою перших шампунів. Він має високу подразнювальну дію. Лаурилсульфат натрію сприяє утворенню піни і входить до складу майже всіх зубних паст і косметичних засобів для вмивання (пінки, гелі, мила, шампуні тощо).

Лаурилсульфат натрію легко проникає крізь шкіру. Його сліди виявлені у серці, печінці, легенях і мозку людей, особливо у дітей. Він змінює білковий склад клітин, порушує структуру волосяної цибулини, сприяє випаданню волосся, накопичується у тканинах ока, приводить до порушення зору, а також сушить шкіру, робить її грубою і сприяє появі тріщин.

Миючі засоби на основі алкілсульфатів і сульфанолю мають сенсibilізувальну та подразнювальну дію на організм людини.



Діетаноламін



Диметиламіноетанол

Деякі з небезпечних поверхнево-активних речовин, які входять до косметичних засобів, є водорозчинними похідними аміаку. Так, діетаноламін та триетаноламін практично завжди є у пінах для ванни, для миття тіла, шампунях, милах і косметичних очищувальних засобах. Вони викорис-

товуються як загущувальні, змочувальні, поверхнево-активні та підлужнювальні речовини. Їх не можна вважати токсичними речовинами. Проте вони легко реагують з будь-яким нітритом та утворюють канцерогенні нітрозаміни, наприклад, *N*-нітрозодіетаноламін. Наприклад, діетаноламін може реагувати з іншими компонентами у складі косметичних засобів з утворенням нітрозодіетаноламіну. Нітрозодіетаноламін легко поглинається шкірою і викликає рак печінки та сечового міхура.

Подібний ефект виникає внаслідок дії *кокаміду діетаноламіну, діетаноламіну лаурилсульфату, лаурамиду діетаноламіну, ліолеамиду діетаноламіну, олеамиду діетаноламіну, триетаноламіну*.

Тривалий термін придатності застосування більшості косметичних засобів збільшує ризик утворення канцерогенів. Є дані, що близько 42 % всієї косметики у США, а особливо шампуні, містять значні кількості *N*-нітрозодіетаноламінів. У Європі заборонено використання вторинних амінів у косметичних засобах.

Промислові методи, а саме додавання аскорбінової кислоти, бісульфіту натрію, бутильованого гідроксианізола, бутильованого гідрокситолуола, аскорбату натрію і токоферолу для запобігання утворенню нітрузоамінів у косметичці є малоефективними.

Крім того, встановлено, що диметиламіноетанол, який застосовується при виробництві кремів від зморщок та інших косметичних засобів викликає патологічні процеси в клітинах шкіри.

Вважається, що під дією диметиламіноетанола деякі з клітин шкіряних покривів (фібробласти), збільшуються у розмірах за рахунок розширення внутріклітинних порожнин – вакуолей. Саме ця властивість диметиламіноетанола, за твердженням розробників косметичних засобів, зумовлює ефект розгладження зморщок і складок шкіри. Відомо, що диметиламіноетанол приводить до

тимчасового збільшення розмірів фібробластів, проте його дія цим не обмежується. Протягом подальших декількох годин відбувається різке уповільнення метаболізму і швидкості ділення фібробластів, а потім спостерігається загибель їх значної частини.

Встановлено, що при концентраціях диметиламіноетанола, які аналогічні концентраціям цієї речовини в косметичних кремах, при нанесенні на шкіру протягом перших 24 годин у модельних системах гине до 25 % клітин.

14.3. Токсикологія консервантів

Останім часом спостерігається стійка тенденція до використання у косметичці продукції з високим вмістом водної фази (зволожувальні креми, косметичне молочко, косметичні гелі тощо). Разом з тим, косметичні засоби з високим вмістом водної фази, білкових та природних ліпідних компонентів і екстрактів є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів, які можуть зумовити гнійничкові захворювання шкіри та слизових оболонок (культури *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*) або псування готової продукції (культури цвілевих грибів, гриби роду *Candida*).

Консерванти – це складові косметичних засобів, які необхідні для їх тривалого зберігання. Основна мета введення консервантів у косметичні препарати – це захист їх компонентів від мікробіологічного ураження.

Консерванти у косметичних продуктах доволі часто викликають різні ураження шкіри (висип, набряк і свербіння). Число людей з скаргами на алергічні шкірні реакції за останні роки неухильно зростає.

Асортимент консервантів, які вживаються у косметичці, достатньо широкий. Додаток VI, частина I Директиви 76/768 ЄС регламентує застосування 47 основних консервантів різних класів хімічних сполук. Не всі з них отримали широке застосування у косметичній промисловості. Наприклад, у США для консервації понад 85 % косметичної продукції використовують 11 основних консервуючих засобів: ніпагін (метилпарабен), ніпазол (пропілпарабен), гермаль 115 (імідазолідинілсечовина), гермаль II (діазолідинілсечовина), довіцил 200 (четвертинна амонійна сіль уротропіну з *цис*-1,3-дихлорпропеном), формальдегід, бутилпарабен, бронопол (2-бром-2-нітропропан-1,3-діол), сорбінова кислота та її солі, дигідрасетова кислота та її солі, бензойна кислота та її солі. Аналогічна структура застосування консервантів склалася і в країнах ЄС. Для порівняння доцільно зазначити, що в Україні для консервації косметичних засобів широко використовують формальдегід, дімол-II (суміш 1,3-диметілол-5,5-диметилгідантоїну, 5,5-диметилгідантоїну та біс-четвертинної амонієвої сполуки), ніпагін, ніпазол, бронопол, Катон CG, іргасан DP300 (2,4,4-трихлор-2-оксифеніловий

естер), гермаль II, гермабен II (суміш германало II, метилпарабену, пропіл-парабену та поліетиленгліколю), триклозан, бензойну кислоту та її солі.

Таблиця 14.2

Обмеження і вимоги до застосування консервантів у косметичній промисловості

Назва консерванту	Максимально допустима концентрація, %
Бензойна кислота та її солі	0,5 (за кислотою)
Бронопол	0,1
Гермаль II	0,5
Гермаль I15	0,5
Гермабен II	1,0
Димол-II	1,0
Довіцил 200	0,2
Катон CG (суміш 5-хлор-2-метил-4-ізотіазолін-3-ону, 2-метил-4-ізотіазолін-3-ону, магнію хлориду і магнію нітрату)	0,0015 (для суміші у співвідношенні (3: 1) 5-хлор-2-метил-4-ізо-тіазолін-3-ону і 2-метил-4-ізотіазолін-3-ону)
Парабени	0,4 (за кислотою) для однієї сполуки; 0,8 (за кислотою) для суміші сполук
Сорбінова кислота і її солі	0,6 (за кислотою)
Триклозан	0,3
Формальдегід і параформальдегід	0,2 (за винятком засобів за доглядом ротової порожнини)

Сьогодні не існує універсального консерванту. Зазвичай у косметичні застосовують суміші декількох консервантів. Зазначимо, що практично всі консерванти при неправильному дозуванні можуть проявляти токсичну дію.

Більшість консервантів у концентраціях, які рекомендовані для їх застосування, не мають шкіроподразнювальних, шкірорезорбтивних та сенсibiliзуючих властивостей. Тобто, вони характеризуються достатньою безпекою для споживача у складі косметичних засобів (О.В. Гудзь, 2007).

Для запобігання несприятливій дії консервантів на організм споживачів Директивою 76/768 ЄС встановлені норми обмеження їх внесення у косметичні продукти (табл. 14.2).

Сьогодні встановлено токсичні ефекти для таких консервантів, як метилдибромоглутаронітрил, ізотіазоліни, сполук, які при розкладі виділяють формальдегід та парабени. У деяких європейських країнах, особливо в Скандинавських та Німеччині, все більшого поширення набувають розробки із застосуванням технологій так званої “обережної” консервації із застосуванням “природних” консервантів, наприклад, сорбінової кислоти.

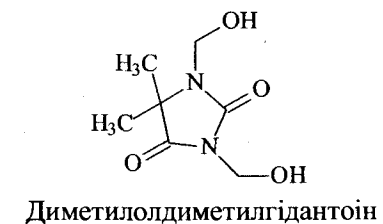
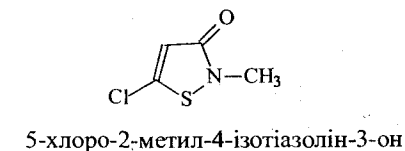
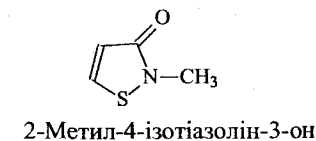
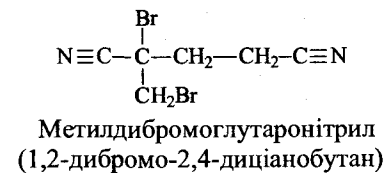
Консерванти на основі метилдибромоглутаронітрилу. Метилдибромоглутаронітрил часто використовується для запобігання росту грибів і бактерій у косметичних засобах. Встановлено, що цей консервант викликає алергічні реакції у людей, хворих на екзему. При цьому навіть здорові люди також опиняються в групі ризику. У 1991 році реакція на цей консервант спостерігалася тільки у 0,7 % хворих на екзему. Проте в 2000 році ця цифра зросла до 3,5 %. Ця речовина викликає почервоніння і подразнення шкіри голови, шиї і рук – у місцях, де переважно застосовуються косметичні засоби.

Згідно з європейською нормативною базою з косметичних засобів (Директива 2003/83) забороняється використання метилдибромоглутаронітрилу у продуктах, які не змиваються, через ризик подразнення шкіри. З 2005 р. “незмивні” продукти, що містять метилдибромоглутаронітрил, заборонено до продажу в ЄС.

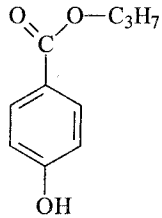
Консерванти на основі метилхлороізотіазолону (5-хлоро-2-метил-4-ізотіазолін-3-ону) та метилізотіазолону (2-метил-4-ізотіазолін-3-ону). Ці сполуки широко використовуються у кремах для рук, шампунях та інших косметичних засобах. Було виявлено, що метилхлороізотіазолон та метилізотіазолон можуть викликати подразнення шкіри у чутливих людей. Крім того, консерванти на основі цих сполук інколи проявляють себе як контактні алергени. Також показано нейротоксичність цих сполук. Вони пригнічують ріст відростків нейронів (аксонів).

Консерванти – донори формальдегіду. Добра сумісність цих речовин з більшістю косметичних сполук та ефект синергізму (підсилення властивостей у поєднанні з іншими активними речовинами), забезпечують їх тривале і успішне застосування для виробництва засобів особистої гігієни. До цієї групи входять диметиллолдиметилгідантоїн, гідроксиметилгліцинат натрію, діазолідиніл сечовини, імідазолідиніл сечовини тощо. У косметичних продуктах вони розпадаються з утворенням формальдегіду.

Було виявлено, що формальдегід викликає рак легенів. Крім того, він пошкоджує ДНК, здатний подразнювати очі, верхні дихальні шляхи і слизову



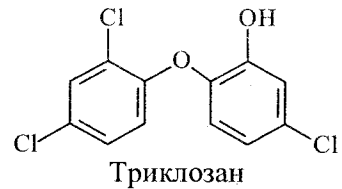
оболонку, може викликати астму та головні болі. Використовувати консерванти – донори формальдегіду заборонено у Японії та Швеції.



Пропілпарабен

Консерванти на основі парабенів. Парабени (естери 4-гідроксibenзойної кислоти) використовуються як консерванти в тисячах найменувань косметичних засобів.

Була показана можливість їх накопичення в онкологічних пухлинах людей. Тобто є висока ймовірність того, що вони індують їх утворення. Парабени за дією схожі на жіночі статеві гормони. Вони здатні зв'язуватися з естрогенними рецепторами (мають гормональний вплив на жіночу репродуктивну систему). Естрогенна активність парабенів зростає із зростанням розмірів алкільного ланцюга і його розгалуженням у ряді метил<етил<пропіл<бутил<ізобутил. Проте слід зазначити, що вона значно нижча від естрогенної активності 17β-естрадіолу. Пропілпарабен негативно діє на репродуктивну функцію організму чоловіків.



Триклозан

Триклозан виявлений у 58 % природних водойм на території США.

У 1965 році в Швейцарії було вперше синтезовано **триклозан**. Триклозан – антибактеріальний засіб широкого спектра дії, який також має протизапальні властивості. Пряме сонячне проміння перетворює триклозан на одну з форм діоксину, яка здатна накопичуватись у організмі.

14.4. Токсикологія ароматизаторів та фіксаторів запаху

Ароматизатори – речовини, які надають косметичним засобам приємного запаху. За даними Національного інституту професійної безпеки і здоров'я (США), у парфумерній та косметичній промисловості використовується близько 3000 летких хімічних компонентів (ароматизаторів). Майже всі вони синтетичні. Близько 900 з них можуть токсично діяти на організм людини.

Саме ароматизатори найчастіше викликають алергічні реакції шкіри на косметичні засоби. Найсильніші алергени – це фенілендіамід, гідроксцитронелаль, ізоевгенол тощо. Найнебезпечніші у цьому сенсі такі косметичні засоби, як туш, тіні, масажні креми, захисний крем, губна помада тощо. До складу парфумерних композицій деяких фірм входить близько 600 компонентів, переважно ароматизаторів, більшу частину з яких узагалі ніколи не тестували на токсичність. За сучасним законодавством, у переважній більшості країн

немає жодних обмежень на кількість чи комбінацію ароматизаторів, які використовуються в косметичних засобах. Ситуація погіршується через те, що коли до продукції додають ароматизатори, закон вимагає тільки позначення: “містить *parfum*” для Європейського Союзу або “містить *fragrance*” для США. Немає вимог щодо назв індивідуальних ароматизаторів у списку компонентів, що створює загрозу токсичному ураженню організму.

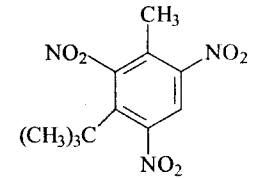
У 1999 році науковий комітет з косметичних і непродовольчих продуктів Європейського Союзу (Scientist Committee on Cosmetic and Non-food Products (SCCNFP)) рекомендував посилити контроль за використанням деяких сполук у косметичних та парфумерних засобах. Серед них є 24 ароматизатори: цитраль, кумарин, ліналоол тощо. Цей список постійно розширюється і сьогодні нараховує близько сотні сполук. З цього списку особливо небезпечну токсичну дію проявляють фталати (сполуки, які супроводжують ароматизатори у косметичних та парфумерних засобах) та синтетичні мускуси (синтетичні ароматизатори).

Мускусний запах входить до складу майже всіх сучасних ароматів. Нота мускусу – це анімалістичний, солодкий, трохи аміачний запах.

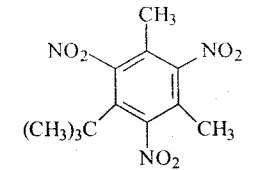
Колись мускус отримували з мускусних залоз самців кабарги – невеликого оленя, що мешкає у гірських лісах Гімалаїв, Тибету, Східного Сибіру, Кореї і Сахаліну. Хімічний склад мускусу доволі складний і містить велику кількість компонентів: жирні кислоти, воски, ароматичні і стероїдні сполуки, естери холестерину і власне ароматична сполука – макроциклічний кетон – мускон. Добути мускус можна було, тільки вбивши тварину. Щоб отримати кілограм мускусу, потрібно було знищити 30–50 оленів. Такий спосіб отримання мускусу був заборонений у 1979 році.

Терміном “синтетичні мускуси” позначають три великі групи речовин: нітромускуси (похідні бензолу, які містять одну або декілька нітрогруп), поліциклічні мускуси та макроциклічні мускуси.

Першим синтетичним мускусом був нітромускус, який отримав у 1888 році Альберт Байер. Він був названий “мускус Байер” (5-*трет*-бутил-2,4,6-тринітролуен). Незабаром було відкрито й інші види нітромускусу: мускус ксилен (5-*трет*-бутил-2,4,6-тринітро-1,3-ксилен), мускус кетон (4-*трет*-бутил-2,6-диметил-3,5-динітрацетофенон), мускус амбретт (4-*трет*-бутил-3-метокси-2,6-динітролуен) тощо. Разом з тим з 1981 року використання нітромускусів



Мускус Байер
(5-*трет*-бутил-2,4,6-тринітролуен)



Мускус ксилен
(5-*трет*-бутил-2,4,6-тринітро-1,3-ксилен)

постійно зменшується через їх високу токсичність. Деякі з них заборонені до застосування, наприклад, мускус амбретт заборонений у ЄС з 1995 року.

У 1951 році для використання у парфумерії запропоновано поліциклічні мускуси: галаксолід, тоналіт тощо. Наприклад, мускус галаксолід входить до складу багатьох парфумерних композицій. Він має солодко-мускусно-квітководеревний запах. Інший вид мускусів – макроциклічні мускуси. Вони бувають як синтетичні, так і натуральні (мускус, отриманий від оленів – т. зв. мускон – теж є макроциклічним).

За дослідженням організації “Грінпіс” (табл. 14.3), безумовним лідером за сумарним вмістом цієї групи сполук є парфуми “White Musk” (94069 мг/кг, або 9,4 відсотка від загальної маси композиції). Високий рівень вмісту синтетичних нітро- і поліциклічних мускусів було виявлено у “Le Male” Jean Paul Gaultier – 64428 мг/кг та у “Le Baiser Du Dragon” Cartier – 45048 мг/кг. Найнижчий вміст було виявлено у “Puma Jamaica Man” Puma – всього 0,1 мг/кг.

Таблиця 14.3

Вміст синтетичних мускусів у парфумерній продукції

Назва парфумерного продукту	МА	АГТН	ДПМІ	ГГЦБ	Сума нітро- та поліциклічних мускусів, мг/кг
1	2	3	4	5	6
Adidas, Floral Dream	<0,1	18	3,3	73	95
Alqvimia, Agua Natural	<0,1	0,1	<0,1	0,4	0,5
Armani, She	<0,1	53	3,6	8972	9031
Bogner, High Speed	<0,1	0,3	588	5,9	595
Bulgari, Blv Notte pour Homme	<0,1	1751	698	26350	28822,1
Calvin Klein, CK One	<0,5	1132	<0,5	2709	3881
Calvin Klein, Eternity for Men	<0,1	7273	<0,1	19970	27263,2
Calvin Klein, Eternity for Women	<0,5	50	–	7992	8042
Cartier, Le Baiser Du Dragon	<0,1	222	<0,1	44776	45048,4
Chanel, Chance	<0,1	17	<0,1	18	35
Chanel, No. 5	<0,5	3,2	–	73	4670,4
Coty, Celine Dion	<0,1	111	164	18463	18748,1
Dior, Poison	<0,5	20	–	6248	6268
Dior, Pure Poison	<0,1	<0,1	<0,1	1,4	2
Etienne Aigner, Aigner In Leather	<0,1	32	232	20	284,6
FCUK, Him	<0,1	73	278	19476	19846,8

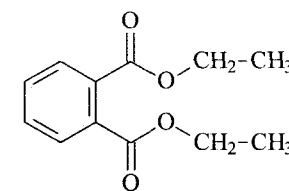
Продовження табл. 14.3

1	2	3	4	5	6
Fiorucci, Fiorucci Loves You	<0,1	0,9	<0,1	6,3	7,4
Gloria Vanderbilt, Vanderbilt	<0,1	0,1	0,6	75	75,7
Gucci, Envy Me	<0,1	<0,1	192	0,4	192,4
Hugo Boss, Boss in Motion	<0,1	1,3	271	7,2	279,6
Isabella Rossellini, My Manifesto	<0,1	2,8	2,0	9,0	14,1
Jean-Paul Gaultier, Classique	<0,5	60	<0,5	4 902	4983
Jean-Paul Gaultier, Le Mâle	<0,1	26200	<0,1	37644	64428
Joop!, Nightflight	<0,1	1,2	<0,1	8,8	10,5
Lancôme, Miracle So Magic	<0,1	0,7	<0,1	2,0	3
Melvita, Iris Blue	<0,1	0,7	<0,1	44	45
Mexx, Waterlove Man	<0,1	0,3	150	0,5	151,8
Naomi Campbell, Sunset	<0,1	0,4	<0,1	1,3	1,8
Paco Rabanne, XS Excess Pour Homme	<0,1	8507	170	0,8	8743,8
Puma, Puma Jamaica Man	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	0,1
Puma, Puma Woman	<0,1	1,2	<0,1	1,4	2,6
Ralph Lauren, Polo Blue	<0,1	7827	59	21054	28954,8
The Body Shop, White Musk	<0,1	16060	<0,1	77848	94069
Tommy Hilfiger, True Star	<0,1	110	5,3	25630	25791,5
Van Gils, Van Gils	<0,1	383	6,0	1627	2040,4
Yves Saint Laurent, Cinema	<0,1	88	<0,1	17232	17330,5

Примітки: Сума нітромускусів та поліциклічних мускусів складає загальну сумарну кількість 11-ти сполук у парфумерній продукції. МА – мускус амбретт (4-трет-бутил-3-метокси-2,6-динітротолуол); АГТН – тоналіт, тетраліде (7-ацетил-1,1,3,4,4,6-гексаметил-1,2,3,4-тетрагідронафтаден); ДПМІ – кашмерон (6,7-дигідро-1,1,2,3,3-пентаметил-4(5Н)-інданон); ГГЦБ – галаксолід, мускус 50 (1,3,4,6,7,8-гексагідро-4,6,6,7,8,8-гексаметилциклопента-2-бензопіран).

Синтетичні мускуси (поліциклічні та нітромускуси) обмежено розкладаються у навколишньому середовищі. Вони здатні накопичуватися у тканинах тварин. Деякі з них негативно впливають на гормональний обмін риб, амфібій і ссавців (зокрема і людини), а також підсилюють дію інших небезпечних хімічних сполук на живі організми.

Діетилфталат використовується у косметичних засобах як розчинник і зв'язуючий компонент парфумерних продуктів (SCCNFP 2003). Вважають, що діетилфталат має низьку токсичність. Сьогодні отримано нові дані, які вказують на те, що його токсичність сильно занижена.



Діетилфталат (ДЕФ)

Діетилфталат легко проникає крізь шкіру та метаболізується у організмі до більш токсичного метаболіту – моноетилфталату. Кількість моноетилфталату у людському організмі у 30 разів вища, ніж інших фталатів. Є дані, що діетилфталат має мутагенні властивості, порушує дихальні функції легенів, а також викликає зміни у центральній і периферичній нервовій системах. Інші фталати, які ідентифіковані у парфумерній продукції, також мають токсичну дію на організм людини.

Міжнародна екологічна організація “Грінпіс” провела дослідження на наявність фталатів у парфумерній продукції. Було детально проаналізовано 36 найпопулярніших парфумерних марок (табл. 14.4). Дослідження проводила протягом 2003 і 2004 років у Нідерландах лабораторія TNO Environment and Geosciences. Результати досліджень опубліковані у звіті “Eau de toxines – Токсична вода”.

Таблиця 14.4

Вміст фталатів у парфумерній продукції

Назва парфумерного продукту	ДМФ	ДЕФ	ДЕГФ	Сума фталатів, мг/кг
1	2	3	4	5
Adidas, Floral Dream	0,3	1 301	<1	1307,1
Alqvimia, Agua Natural	1,7	1 667	<1	1785,5
Armani, She	1,3	1383	<1	1388,1
Bogner, High Speed	<0,1	<1	<1	37,1
Bulgari, Blv Notte pour Homme	<0,1	3902	<1	3908
Calvin Klein, CK One	<1	1073	76	1 149
Calvin Klein, Eternity for Men	<0,1	8232	1,2	8237
Calvin Klein, Eternity for Women	<1	22299	88	22439
Cartier, Le Baiser Du Dragon	<0,1	4533	<1	4559,3
Chanel, Chance	<0,1	19	<1	22
Chanel, No. 5	<1	325	20	345
Coty, Celine Dion	1,7	4072	<1	4090,3
Dior, Poison	<1	5675	167	5889
Dior, Pure Poison	<0,1	29	<1	35,4
Etienne Aigner, Aigner In Leather	0,8	1909	12	1926,3
FCUK, Him	<0,1	4,8	<1	7,5
Fiorucci, Fiorucci Loves You	<0,1	2190	<1	2190,7
Gloria Vanderbilt, Vanderbilt	<0,1	<1	<1	–
Gucci, Envy Me	<0,1	25	2,3	32,2

Продовження табл. 14.4

1	2	3	4	5
Hugo Boss, Boss in Motion	1,9	2,3	<1	6,0
Isabella Rossellini, My Manifesto	0,6	1553	<1	1562,3
Jean-Paul Gaultier, Classique	<1	785	1	787
Jean-Paul Gaultier, Le Mâle	0,4	9884	<1	9885,4
Joop!, Nightflight	<0,1	3988	1,7	3989,9
Lancôme, Miracle So Magic	<0,1	0,4	<1	5,6
Melvita, Iris Blue	<0,1	11189	4,9	11271,7
Mexx, Waterlove Man	<0,1	18	6,0	35,4
Naomi Campbell, Sunset	1,1	1,2	<1	4,5
Paco Rabanne, XS Excess Pour Homme	0,3	2822	7,5	2834,9
Puma, Puma Jamaica Man	<0,1	37	25	70,4
Puma, Puma Woman	<0,1	27	<1	30,7
Ralph Lauren, Polo Blue	1,2	5338	<1	5339,4
The Body Shop, White Musk	2982	37	<1	3019,6
Tommy Hilfiger, True Star	1,9	225	<1	227,1
Van Gils, Van Gils	<0,1	5637	1,1	5644,9
Yves Saint Laurent, Cinema	0,7	102	<1	102,7

Примітки: Сума фталатів містить дев'ять фталатів (ДМФ+ДЕФ+ДІБФ+ДБФ+ДЦГФ+ДЕГФ+ДОФ+ДІНФ+ДІДФ). ДМФ – диметилфталат; ДЕФ – діетилфталат; ДІБФ – діізобутилфталат; ДБФ – дибутилфталат; ДЦГФ – дициклогексилфталат; ДЕГФ – ді-(2-етилгексил)фталат; ДОФ – діоктилфталат; ДІНФ – діізонілфталат; ДІДФ – діізодецилфталат.

Практично вся світова парфумерна продукція містить фталати. Діетилфталат був виявлений у 34 зразках парфумів з 36 протестованих. У жіночій туалетній воді Calvin Klein “Eternity” містилося 22439 мг/кг фталатів (у чоловічому варіанті цього парфуму фталатів виявили майже утричі менше – 8237 мг/кг). У трійку лідерів за вмістом ДЕФ увійшли також “Iris Blue” Melvita – 11189 мг/кг і “Le Mâle” Jean-Paul Gaultier – 9884 мг/кг.

Зазначимо, що сучасним законодавством ще не до кінця врегульовані питання використання фталатів, синтетичних мускусів та інших “сумнівних” сполук у парфумерній та косметичній продукції.

14.5. Токсикологія барвників

Барвники є складовою частиною більшості косметичних товарів. Як правило, їх вводять у великій кількості тільки до деяких продуктів декоративної косметики (туш, губну помаду тощо), тоді як у шампунях, засобах для миття

рук їх вміст не перевищує 0,01–0,005 %. Безумовно, що у косметичні засоби бажано вводити тільки харчові барвники.

Найчастіше у класифікації синтетичних барвників косметичної та харчової промисловостей використовують класифікацію, запропоновану FFDCА (Federal Food, Drug and Cosmetic Act – федеральний акт щодо харчів, фармацевтичних препаратів та косметики (США)). Наприклад, “FD&C Yellow №6” – йдеться про барвник “Sunset Yellow FCF”, або динатрієву сіль 6-гідрокси-5-[(4-сульфофеніл)азо]-2-нафталенсульфонату.

До цього списку входять дев’ять барвників, дозволених для використання у харчових продуктах, фармацевтичних препаратах та косметичних засобах, так звані “FD&C барвники” та кілька барвників, дозволених для використання у фармацевтичних препаратах та косметичні – “D&C барвників”. **Інші синтетичні барвники бажано не застосовувати у косметичних засобах.**

Слід зауважити, що навіть деякі дозволені FFDCА барвники під час застосування можуть викликати певні токсичні ефекти.

Наприклад, барвник “FD&C Blue №1” (діамантовий голубий – $C_{37}H_{34}N_2Na_2O_9S_3$), який використовують для виробництва мила, шампунів та інших косметичних засобів, є сильним алергеном для деяких людей. Щоденне споживання цього барвника на кожного мешканця у США – близько 16 мг на добу. Цей барвник не рекомендується в косметичних засобах для дітей. У деяких країнах Європи використання цього барвника взагалі заборонене або обмежене.

Барвник “FD&C Green №3” (морська зелень – $C_{37}H_{37}N_2O_{10}S_3$) має канцерогенний та мутагенний впливи на експериментальні тварини. Крім того, він може викликати подразнення очей, шкіри, травного тракту та органів дихання.

Барвник “FD&C Red №40” (червоний шарм – $C_{18}H_{14}N_2Na_2O_8S_2$) при довготривалому потрапленні у організм дітей знижує їх увагу та викликає гіперактивність. В Європі цей барвник не рекомендується для використання у продукції для дітей.

Барвник “FD&C Yellow № 6” (жовтий захід – $C_{16}H_{10}Na_2O_7S_2N_2$) – сульфований аналог барвника судану (потенційного канцерогену). Домішки судану практично завжди містяться у барвникові “жовтий захід”. Цей барвник викликає алергічні реакції у людей з аспіриновою інтолерантністю. Крім того, вважають, що він спричиняє гіперактивність у дітей. Барвник “жовтий захід” заборонений для використання у Норвегії та Фінляндії.

Окрему гілку косметичної продукції являють фарби для волосся. Фарби поділяються на рослинні та штучні (синтетичні). Існує тільки дві поширені рослинні фарби для волосся – хна і басма. Решта всіх барвників для волосся, так само як і засоби для освітлення та завивки, мають яскраво виражену синтетичну природу. Штучні фарби для волосся поділяються на окиснювальні, прямі антрахінонові та фарби на основі солей (срібла, нікелю тощо).

Найбільшого поширення набули окиснювальні барвники. Вони містять речовини, які самі не є барвниками, а набувають таких властивостей, коли потрапляють у лужне середовище.

Є повідомлення, що у жінок, які фарбують волосся, існує підвищений ризик розвитку деяких видів новоутворень. У результаті аналізу даних 2302 хворих на лімфоїдну неоплазму (1998–2003 рр.) було показано, що ризик розвитку лімфоми був на 19 % вищим серед тих людей, які фарбували волосся порівняно з тими, хто ніколи не користувався фарбами для волосся. У тих, хто фарбував волосся 12 та більше разів на рік, ризик лімфоми підвищувався на 26 %. У 60–70-ті роки ХХ століття до складу фарб для волосся входили деякі канцерогени. Ці компоненти у кінці 70-х років вилучили зі складу композицій для фарбування волосся. Проте ризик виникнення лімфоми був на 62 % вищим у тих людей, які почали фарбувати волосся до 1980 року порівняно з групою, яка не фарбує волосся.

Незалежна громадська організація “Environmental Working Group” – “Екологічна робоча група” (США) проаналізувала хімічний склад 7500 гігієнічних та косметичних засобів та виявила, що у 71 з 117 фарб для волосся містяться сполуки, що є потенційними канцерогенами.

14.6. Токсикологія відбілювачів шкіри

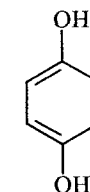
З метою зниження пігментації шкіри обличчя часто використовують відбілювальні креми, які містять гідрокінон та його метиловий етер.

Разом з тим, результати досліджень на вагітних щурах підтвердили, що: 1) підвищуються показники смертності зародків; 2) збільшується частота підшкірних крововиливів у ембріонів; 3) новонароджені щурята відстають у рості, **тобто було підтверджено тератогенні та ембріотоксичні властивості гідрокінону та його похідних.**

Крім того, застосування косметичних кремів з естерами гідрокінону (1,5–3 %) викликає лейкодермію.

Відбілювальна дія гідрокінону та його похідних пов’язана з інгібуванням тирозинази шкіри. У результаті порушуються процеси окиснення тирозину та синтезу меланіну.

Встановлено, що використання кремів для відбілення шкіри з 6-метилкумарином часто призводить до її фотосенсибілізації. Вважають, що цей інгредієнт повинен бути заборонений до застосування у косметичних засобах.



Гідрокінон

14.7. Токсикологія мінеральних олій

Вазелін є продуктом переробки нафти. Вважають, що високоочищений, так званий білий вазелін відносно безпечний, тоді як малоочищені сорти жовтого вазеліну мають канцерогенні властивості.

Показано, що при щоденних аплікаціях вазеліну та мінеральної олії на шкіру шурів у перші дні спостерігаються їх збудження та агресивність, які змінюються млявістю та адинамічністю. Через 3–5 днів розвивалися запальні процеси, що характеризувались мозаїчним ураженням верхніх шарів шкіри з відщеплюванням рогового шару, відбувався крововилив дрібних судин шкіри.

Крім того, малоочищена мінеральна олія може викликати переривання вагітності та розвиток безпліддя. Олія проникає крізь гематоплацентарний бар'єр, негативно впливає на жировий і білковий обмін ембріону, проникність його магістральних судин і капілярів. Спостерігається порушення мітотичного процесу в хромосомах, підвищується вірогідність появи домінантних летальних мутацій тощо.

Мінеральні олії, вазелін та парафін є значними комедогенами. Комедогени – це речовини, які здатні закривати шкірні “пори”, що веде до утворення типових ускладнень – комедонів (прищів або вугрів).

14.8. Визначення фторидів у зубній пасті методом іонометрії

Визначення фториду ґрунтується на вимірюванні електрорушійної сили (Е або ЕРС) електрохімічної комірки, заповненої досліджуваним розчином, в який занурені індикаторний фторселективний електрод та електрод порівняння.

Фторселективний електрод являє собою кристалічну мембрану з фториду лантану LaF_3 з додатком европію, яку вставлено в пластикову циліндричну трубку. Електрод порівняння — хлорсрібний електрод.

ЕРС ланцюга з цих електродів лінійно залежить від логарифму концентрації іону фтору в розчині, до якого вони занурені:

$$E_i = E^\circ - \theta \lg C(F)_i$$

При використанні фторселективного електроду необхідно, щоб E° та θ зберігалися сталими при градуванні і при роботі з досліджуваними розчинами. Для цього у всіх розчинах створюють однакові концентрації *буфера регулювання загальної іонної сили* (БРЗІС).

Розчини та реактиви:

1. Вихідний розчин фториду натрію NaF з концентрацією фторид-аніонів 0,01 моль/л. Для його приготування розчиняють наважку фториду натрію масою 0,42 г у мірній колбі місткістю 1 літр, доливають дистильовану

воду до мітки, перемішують і переливають у поліетиленовий або фторопластовий посуд. Зберігають добре закритим.

2. Розчин етилендіамінтетраацетату натрію (трилону Б або ЕДТА) з концентрацією ЕДТА 0,05 моль/л. Для цього 3,722 г ЕДТА розчиняють у 200 мл дистильованої води.

3. Розчин гідроксиду натрію з концентрацією 5 моль/л.

4. Буферний розчин регулювання загальної іонної сили (БРЗІС) готують так: у склянку місткістю 1 л наливають 500 мл дистильованої води, додають 58 г хлориду натрію та 57 мл крижаної оцтової кислоти. Після розчинення солі у цю ж склянку доливають 200 мл розчину ЕДТА та 120 мл розчину NaOH . Склянку поміщають на магнітну мішалку і при безперервному перемішуванні доводять рН до значення 5,0–5,5, додаючи краплями розчин NaOH (контроль рН метром).

Послідовність роботи

Приготування градуювальних розчинів. Послідовно розводять буфером відміряний об'єм v_i вихідного розчину NaF у мірних колбах місткістю 50 мл та готують шість градуювальних розчинів з концентраціями C_i відповідно до даних табл. 14.5.

Таблиця 14.5

Відомості для приготування градуювальних розчинів

№ розчину	Концентрація вихідного розчину, моль/л	Об'єм вихідного розчину, що відміряють (v_i), мл	Концентрація градуювального розчину (C_i), моль/л	$-\lg C_i$
1	0,01	15	0,003	2,5
2	0,01	5	0,001	3,0
3	0,001	15	0,0003	3,5
4	0,001	5	0,0001	4,0
5	0,001	1,5	0,00003	4,5
6	0,001	0,5	0,00001	5,0

Вимірювання та побудова градуювальної залежності. Вимірюють ЕРС E_i кожного градуювального розчину. Для цього 20 мл градуювального розчину вносять піпеткою у електрохімічну комірку (склянка місткістю 100–150 мл), додають піпеткою 5 мл БРЗІС, перемішують колесом рухами і занурюють до розчину електроди не менш ніж на 0,5 см від поверхні розчину.

Результати вимірювань записують у таблицю.

№ розчину	Концентрація градуювального розчину (C_i), моль/л	$-\lg C_i$	E_i

Будують градувальний графік у координатах E_i від $-\lg C_i$.

Визначення вмісту фториду натрію у зубній пасті. Точну наважку близько 1 г зубної пасті поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять дистильованою водою до мітки, перемішують. Нерозчинну частину пасті відокремлюють відстоюванням через 5–10 хв.

Відміряють піпеткою 20 мл досліджуваного розчину у склянку місткістю 100–150 мл, додають піпеткою 5 мл БРЗІС, перемішують на магнітній мішалці і залишають на 20 хв для повного демаскування фториду. Вимірюють E_x при перемішуванні.

Концентрацію фторид-іонів $C_x(F)$ (моль/л) у розчині визначають за градувальною залежністю.

Вміст NaF у зразку зубної пасті обчислюють за формулою

$$\omega(\text{NaF}) = [C_x(F) \cdot (50+12,5) \cdot 42] / m, \text{ мг (NaF) / г пасті,}$$

де m – маса наважки зубної пасті, г; $C_x(F)$ – концентрація фторид-іонів, моль/л; 42 – молекулярна маса NaF; (50+12,5) – об'єм приготовленого розчину з досліджуваного зразка пасті з урахуванням кількості БРЗІС, мл.

На упаковці зубної пасті “Бленд-а-мед” вказано, що $\omega(\text{NaF}) = 0,321$ мг/г, що в 100 разів більше, ніж ГДК у воді.



Контрольні питання

1. Назвіть можливі токсичні ефекти при використанні жирних кислот, спиртів та восків як складових косметичних засобів.
2. Назвіть можливі токсичні ефекти при використанні поверхнево-активних сполук, емульгаторів та змочувальних агентів як складових косметичних засобів.
3. Назвіть можливі токсичні ефекти при використанні консервантів як складових косметичних засобів.
4. Назвіть можливі токсичні ефекти при використанні ароматизаторів як складових косметичних засобів. Діетилфталати та синтетичні мускуси у парфумерній продукції.
5. Назвіть можливі токсичні ефекти при використанні барвників як складових косметичних засобів.
6. Назвіть можливі токсичні ефекти при використанні відбілювачів шкіри як складових косметичних засобів.
7. Назвіть можливі токсичні ефекти при використанні мінеральних олій як складових косметичних засобів.

1. *Авцын А.М., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.* Микроэлементозы человека. – М.: Медицина, 1991.
2. *Алексеев Ю.В.* Тяжелые металлы в почвах и растениях. – Л.: Агропромиздат. Ленингр. отд-ние, 1987. – 142 с.
3. *Альберт А.* Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии: Пер. с англ. В 2 томах. (Т. 1–2). – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
4. Аналитическая химия синтетических красителей / Под ред. К. Венкатарамана. – Л.: Химия, 1979. – 574 с.
5. *Анатомія людини: У 2 т. – К.: Здоров'я, 2005. – Т. 2. – 372 с.*
6. *Андреанова М.М.* Канцерогенные свойства красных пищевых красителей амаранта, пунцового SX и пунцового 4R // Вопросы питания. – 1970. – № 5. – С. 61–65.
7. *Анисимова Ю.Н., Гудзь О.В., Чаповский Н.И., Яловенко Е.И.* Влияние консервантов на процесс регенерации кожи // Третья Международная научно-практическая конференция “Биологически активные вещества: новые технологии и продукты в косметике”: Тезисы докладов. – М., 1998. – С. 40–41.
8. *Антонова Т.Н.* Клинико-иммунологические особенности воздействия на кожу и слизистые оболочки // Влияние факторов внешней среды на организм человека. – М., 1984. – С. 22–26.
9. *Арабская Л.П., Задорожная Т.Д., Антипкин Ю.Г., Еценко О.И.* Состояние фетоплацентарного комплекса и здоровья детей в зависимости от инкорпорирования радионуклидов в организме // Тезисы докладов 3-го съезда по радиационным исследованиям. – Пущино, 1997.
10. *Ахабадзе А.Ф.* Медико-биологический контроль косметических средств // Акт. вопросы косметологии и перспективы ее развития. – М., 1984. – С. 4–9.
11. *Бабарин В.П. и др.* Справочник по стерилизации консервов. – М., 1996. – С. 5–33.
12. *Бакулов А.* Эпизоотология с микробиологией. – М., 1987. – С. 15–23, 35–46.
13. *Бакулов И.А., Смирнов А.М., Васильев Д.А.* Учебное пособие по курсу ветеринарно-санитарной экспертизы пищевых продуктов для студентов факультета ветеринарной медицины. – Ульяновск, 1997. – С. 9–12.
14. *Балабаева Л.С., Басова Е.Н., Капелько М.А., Сипягина А.Е., Ганчева Т.А., Прошина Е.В., Карпеева Е.Е.* Воздействие радиации на иммунитет детей, постоянно проживающих на загрязненных радионуклидами территориях // Тезисы докладов 3-го съезда по радиационным исследованиям. – Пущино, 1997.
15. *Балтрукова Т.Б., Галушко В.В., Селезнева Е.В.* Гигиенические и медико-биологические аспекты здоровья населения // Сб. науч. тр. – Л., 1989. – С. 12–15.
16. *Балтрукова Т.Б., Глинчиков В.В.* Воздействие физико-химических факторов внешней среды на организм и поддержание гомеостаза // Сб. научн. трудов. – Л., 1988. – С. 5–10.
17. *Безвредность пищевых продуктов // Пер. с англ.; Под ред. Говарда Р. Робертса:– М.: Агропромиздат, 1986.*

18. *Беликов В.Г.* Фармацевтическая химия: Учеб. для фарм. ин-тов и фарм. фак-тов мед. ин-тов. – М.: Высш. шк., 1995. – 768 с.
19. *Богомильская М.А.* Аллергические реакции к кремам. Социальные и биологические аспекты клинической косметологии // Тезисы докл. 8-й научно-практ. конф. – М., 1978. – С. 68.
20. *Бокова М.И., Ратникова А.Н.* Биологические особенности растений и почвенные условия, определяющие переход тяжелых металлов в растения на техногенно загрязненной территории // Химизация в сельском хозяйстве. – 1995. – № 5. – С. 15–17.
21. *Борткевич Л.* Ионизирующее излучение и иммунодефициты. Ядерная энциклопедия. – М., 1996.
22. *Буглович С.Ю., Дублецкая М.М.* Химические вещества и качество продуктов. – Минск: Ураджай, 1986.
23. *Булдаков Л.А.* Медицинские последствия радиационных аварий / Чернобыль. Вчера, сегодня, завтра... – М., 1994. – С. 61–94.
24. *Булдаков Л.А., Демин С.Н., Калистратова В.С. и др.* Влияние техногенной радиации на здоровье людей // Тезисы докладов 3-го съезда по радиационным исследованиям. – Пушино, 1997.
25. *Вальтер А.И., Касаткина О.А., Петренко А.Е.* К методике анализа нитрозаминов в пищевых продуктах // Гигиена и санитария. – 1996. – № 6. – С. 49–50.
26. *Васильев В.П., Панченко Ю.В., Воронов С.А.* Снова о трансжирах // Продукты & ингредиенты. – 2006. – № 6(26). – С. 76–77.
27. *Векірчик К.М.* Мікробіологія з основами вірусології: Підручник. – К.: Либідь, 2001. – 312 с.
28. *Войткевич С.А.* Эфирные масла, ароматизаторы, консерванты. Ограничение в использовании. – М.: Пищевая промышленность, 2000. – 95 с.
29. *Волощенко О.И., Медяник И.А.* Гигиена и токсикология бытовых химических веществ. – К.: Здоров'я, 1983. – 144 с.
30. *Габович Р.Д., Припутина Л.С.* Гигиенические основы охраны продуктов питания от вредных химических веществ. – К.: Здоров'я, 1987. – С. 199–237.
31. *Галаган О.О.* Ландшафтно-геохімічні дослідження міграції важких металів у лісостепових ландшафтних комплексах України // Український географічний журнал. – 1993. – № 2. – С. 32–35.
32. *Галимова Г.Я., Соловьева Н.А.* Отчет по проекту “Муслимовский синдром”, 1994. – 88 с.
33. *Гальперин Ю.М., Лазарев П.И.* Пищеварение и гомеостаз. – М.: Наука, 1986. – 304 с.
34. *Гармаш Г. А.* Содержание свинца и кадмия в различных частях картофеля и овощей, выращенных на загрязненной этими металлами почве // Химические элементы в системе почва-растение. – Новосибирск, 1982. – С. 105–110.
35. *Гейвин О., Уэддинг Л.М.* Консервированные продукты. Принципы контроля термической обработки, подкисления и оценки герметичности тары // Институт переработчиков пищевой продукции. – Washington, 1995. – С. 7–14, 61–65, 107–117.
36. *Гжегоцький М.Р.* Експрес-метод регламентації ксенобіотиків в атмосферному повітрі для умов хімічних аварій // Лікарська справа. – 1997. – № 3. – С. 13–16.
37. *Гжегоцький М.Р.* Проблема диференціації фізіологічних і токсикологічних реакцій організму на дію ксенобіотиків // Acta medica Leopoldensia. – 1995. – Т. 1. – № 1. – С. 30–33.
38. *Гжегоцький М.Р.* Фізіологічно-гігієнічні основи нормативного захисту населення в умовах хімічних аварій // Acta medica Leopoldensia. – 1996. – Т. 2. – С. 45–48.
39. *Гжегоцький М.Р.* Фізіологічно-гігієнічні основи хімічної безпеки людини у звичайних та екстремальних умовах: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.02.01 / Інститут медицини праці АМН України. – К., 1998. – 33 с.
40. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Принципы оценки безопасности пищевых добавок и контаминантов в продуктах питания. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1991. – 160 с.
41. Гістологія з основами гістологічної техніки: Підручник / За ред. В.П. Пішака. – К.: КОНДОР, 2008. – 400 с.
42. *Голиков С.Н.* Гомеостаз и химическая патология // Всесоюзная конференция по токсикологии: Тезисы докладов. – М., 1980. – С. 79.
43. *Голиков С.Н.* Избирательное и общее в механизмах токсического действия химических веществ // Актуальные вопросы общей и корабельной токсикологии. – СПб., 1994. – С. 57–59.
44. *Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А.* Общие механизмы токсического действия. – Л.: Медицина, 1986. – 280 с.
45. *Гонський Я.І., Максимчук Т.П.* Біохімія людини: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с.
46. Государственные доклады “Охрана окружающей среды и здоровье населения РФ”. – М.: Зеленый мир, 1992–1998.
47. *Гофман Д.* Радиационный канцерогенез. Ядерная энциклопедия, 1996.
48. *Грачева И.Н., Жукова Г.Ф., Ковельман И.Р., Пименова В.В., Точилкин А.И.* Флуоресцентный метод определения канцерогенных N-нитрозаминов с применением N-(8-метокси-5-хинолинсульфонил) азиридина // Журнал аналитической химии. – 1986. – Т. 41. – № 2. – С. 356–359.
49. *Грейб Р.* Эффект Петко: влияние малых доз радиации на людей, животных и деревья. – М., 1994. – 200 с.
50. *Гудзь О.В.* Принципы подбора консервантов для косметической продукции / Институт пищевой химии и технологии НАН Украины. – К., 2000.
51. *Гудзь О.В., Яловенко Е.И.* Димол-П – новый консервант для косметических средств // II Международная научно-практическая конференция “Биологически активные вещества и новые продукты в косметике”: Тезисы докладов. – М., 1997. – С. 5–6.
52. *Давыдова С.Л., Паренаго О.М.* Экологические проблемы в химии нефти. – М.: Нефтехимия, 1999.
53. *Давыдова С.Л., Тагасов В.И.* Тяжелые металлы как супертоксиканты XXI века: Учеб. пособие. – М.: Издательство Российского университета дружбы народов, 2000. – 138 с.
54. *Давыдова С.М.* О токсичности ионов металлов. – М.: Знание, сер. “Химия”, 1990.
55. Державний гігієнічний норматив ГН 6.6.1.1-130-2006 “Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr у продуктах харчування та питній воді”.

56. Державні санітарні правила і норми захисту продовольчої сировини та продуктів харчування від забруднення нітросолями. – К., 2001.
57. Димань Т.М., Гончаренко В.І. Генетично модифіковані джерела харчових продуктів // Хлебопекарское и кондитерское дело. – 2007. – № 6. – С. 20–23.
58. Добровольский В.В. Ландшафтно-геохимические критерии оценки загрязнения почвенного покрова тяжелыми металлами // Почвоведение. – 1999. – № 5. – С. 639–645.
59. Донченко Л.В. Безопасность пищевой продукции: Учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. / Л. В. Донченко, В.Д. Надикта. – М.: ДеЛи принт, 2005. – 539 с.
60. Доценко В.Н. Профилактика и диагностика лучевых заболеваний в период пуска и освоения атомного производства на ПО “Маяк”. Медицинская радиология и радиационная безопасность. – М., 1995.
61. Дубініна А., Малюк Л., Селютіна та ін. Токсичні речовини у харчових продуктах та методи їх визначення: Підручник. – К.: ВД Професіонал, 2007. – 384 с.
62. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. – М.: Высшая школа, 1986. – 448 с.
63. Екотрофологія. Основи екологічно безпечного харчування: Навч. посібник // За ред. Т.М. Димань, М.М. Барановського, Г.О. Білявського. – К.: Лібра, 2006. – 304 с.
64. Закон України “Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні генетично модифікованих організмів” від 21 травня 2007 р., № 1103-V, м. Київ.
65. Зеленин К.Н. Комплексоны в медицине // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7. – № 1. – С. 45–50.
66. Зербино Д.Д., Постишиев Ю.А. Хроническое воздействие свинца на сосудистую систему // Архив патологии. – 1990. – № 7. – С. 70–73.
67. Значення раціонального харчування для підтримки здоров’я молоді / О.В. Кузьмінська, М.С. Червона. – К.: Державний інститут проблем сім’ї та молоді, Український ін-т соціальних досліджень, 2004. – Кн. 4. – 128 с. – (Сер. “Формування здорового способу життя молоді”).
68. Зульфигаров О.С., Юрченко В.В., Каширина Н.В., Стадничук Н.А. К вопросу определения N-нитрозаминов в пищевых продуктах // Проблемы харчування. – 2004. – № 2(3). – С. 64–67.
69. Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию: Учеб. пособие. – СПб.: Химиздание, 1999. – 144 с.
70. Казан Ю.С., Сасинович Л.М., Овсєнко Г.Л. Использование корреляционного анализа показателей токсичности и кумуляции для гигиенического нормирования пестицидов в воздухе рабочей зоны (с применением ЭВМ) // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1972. – № 8. – С. 21–25.
71. Казан Ю.С., Штабський Б.М. Проблема изучения и оценки комбинированного действия ксенобиотиков // Токсикологический вестник. – 1996. – № 5. – С. 2–9.
72. Казаков Е.Д., Кретович В.Л. Биохимия зерна и продуктов его переработки. – М.: Агропромиздат, 1989.
73. Карплюк И.А., Волкова Н.А., Окунева Л.А., Гоголь А.Т., Рыбакова К.Д. Изучение мутагенного действия пищевых красителей тартразина и индигокармина // Вопросы питания. – 1984. – № 2. – С. 58–61.
74. Кишковский З.Н., Скурихин И.М. Химия вина. – М.: Агропромиздат, 1988.
75. Клар Э. “Бензопирены” Полициклические углеводороды: Пер. с англ. – М., 1971. – Т. 1–2.
76. Книга о вкусной и здоровой пище / Под ред. И.М. Скурихина. – М.: Агропромиздат, 1990.
77. Кованова Э.К. Актуальные вопросы косметологии и перспективы ее развития. – М., 1984. – С. 47.
78. Костоковский Я.Л., Меламед Д.Б. Канцерогенные N-нитрозамины. Образование, свойства, анализ // Успехи химии. – 1988. – Т. 55. – № 4. – С. 625–655.
79. Костоковский Я.Л., Меламед Д.Б., Покровский А.А. Разделение и флуориметрическое определение N-нитрозаминов // Журнал аналитической химии. – 1978. – Т. 33. – № 4. – С. 808–811.
80. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія: Підручник / Пер. з рос. – К.: Вища школа, 1995. – 423 с.
81. Крутошикова А., Угер М. Природные и синтетические сладкие вещества: Пер. со словацк. – М.: Мир, 1988. – 120 с.
82. Кудряшева А.М., Шокина Л.И. Пищевые добавки и продовольственная безопасность // Пищевые ингредиенты. – 2000. – № 1. – С. 4–8.
83. Кузубова Л.И. Токсиканты в пищевых продуктах. – Новосибирск, 1990. – 126 с.
84. Лавров И.Е. Генетически модифицированные продукты. – М.: АСТ; СПб: Сова, 2007. – 156 с.
85. Ладанівський Р.І., Кокот В.Р., Мартинова О.С. Медико-гігієнічні проблеми генної інженерії та модифікованої продукції. – Львів: Сполом, 2004. – 96 с.
86. Ластухін Ю.О., Воронов С.А. Органічна хімія: Підручник для вищих навчальних закладів. – Львів: Центр Європи, 2006. – 864 с.
87. Ластухін Ю.О. Хімія природних сполук: Навч. посібник. – Львів: Національний університет “Львівська політехніка”, 2005. – 560 с.
88. Лепіхова С.В., Голінько О.М., Стадничук Н.О. Визначення легких N-нітрозамінів методом тонкошарової хроматографії // Проблеми харчування. – 2005. – № 4 (http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2005.htm).
89. Лисин В.С., Юсфин Ю.С. Ресурсо-экологические проблемы XXI века и металлургия. – М.: Высшая школа, 1998.
90. Лосев К.С., Анишчева М.Д. Экологические проблемы России и сопредельных территорий. – М.: Ноосфера, 2000.
91. Мазохина-Поринякова Н.Н. Подавление возбудителей ботулизма в пищевых продуктах. – М, 1989. – С. 8–29, 35–66.
92. Мазур И.М., Малдованов О.М., Шишов В.М. Инженерная экология. – М.: Высшая школа, 1996. – Т. 1, 2.
93. Макаров В.А. Ветеринарно-санитарная экспертиза. – М., 1992. – С. 9–23.
94. Макаруч Т.Л., Подрушняк А.Е., Коваль А.В. Проблемы качества и безопасности новых масложировых продуктов // Проблеми харчування. – 2003. – № 1 (www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2003/n03_1_7.htm).
95. Махольц Р., Лєверєнц Х.Й. Токсикология пищевых продуктов. – Берлин, 1989. – 664 с.

96. Меламед Д.Б. Определение N-нитрозаминов в пищевых продуктах, предназначенных для длительного хранения // Вопросы питания. – 1979. – № 5. – С. 57–61.
97. Меламед Д.Б., Костюковский Я.Л. N-нитроамины в молочных продуктах // Вопросы питания. – 1980. – № 4. – С. 70–71.
98. Меламед Д.Б., Костюковский Я.Л. Анализ N-нитроаминов в продуктах растительного происхождения // Вопросы питания. – 1978. – № 6. – С. 64–68.
99. Методические указания по разработке режимов стерилизации и пастеризации консервов и консервированных полуфабрикатов, вырабатываемых предприятиями Украины. – К., 1998.
100. Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах, внешней среде: Справочное издание / Под ред. М.А. Клисенко. – М.: Колос, 1983.
101. Моссэ И.Б. Радиация и наследственность: Генет. аспекты противорадиационной защиты. – Мн.: Университетское, 1990. – 208 с.
102. Мудрый И.В. Определение суммарной суточной нагрузки поверхностно-активных веществ на организм человека // Гигиена и санитария. – 1998. – № 3. – С. 35–37.
103. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 222 від 23.07.96 р.
104. Несмеянов А.Н., Беликов В.М. Пища будущего. – М.: Педагогика, 1985.
105. Нефедов И.Ю., Нефедова И.Ю. Наследственные последствия облучения одного и обоих родителей: научные и социальные исследования. – Пушкино, 1997. – 230 с.
106. Нечаев А.П., Сандлер Ж.Я. Липиды зерна. – М.: Колос, 1975.
107. Нечаев А.П., Траубенберг С.Е., Кочеткова А.А. и др. Пищевая химия. – СПб.: ГИОРД, 2004. – 640 с.
108. Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Ботулизм. – Л.: Медицина, 1985. – С. 15–19, 37–41.
109. Опополь Н.И. Об особенностях токсического воздействия нитратов, содержащихся в растительных пищевых продуктах // Вопросы питания. – 1991. – № 6. – С. 15–20.
110. Панченко Ю.В., Стецишин Ю.Б., Воронов С.А., Васильев В.П. Пищевые красители // Продукты & ингредиенты. – 2008. – № 10 (52), № 11 (53). – С. 92–94/96–97.
111. Павлоцкая Л.Ф., Дуденко Н.В., Эдельман М.М. Физиология питания. – М.: Высшая школа, 1989.
112. Пащенко Я.В., Накисько С.Г. Некоторые методические подходы к изучению буферности почв к тяжелым металлам // Вісник ХДАУ. – 1999. – № 1. – С. 214–217.
113. Пересічний М.І., Пятницька Т.А., Якименко Д.М. Раціональне харчування в умовах іонізуючої радіації. – К.: Либідь, 1992. – 200 с.
114. Пономарьов П.Х., Сирохман І.В. Безпека харчових продуктів та продовольчої сировини: Навч. посібник. – К.: Лібра, 1999. – 272 с.
115. Попельняк Я.Ю. с соавт. Поражение нервной системы при ботулизме // Медицина. – 2000. – С. 12–15, 31–37, 114–129.
116. Постанова Кабінету Міністрів України № 12 від 4 січня 1999 р., внесені зміни в постанову № 342 (342-2000-п) від 17.02.2000, № 1140 (1140-2000-п) від 21.07.2000, № 1656 (1656-2000-п) від 08.11.2000, № 674 (674-2001-п) від 21.06.2001, № 143 (143-2004-п) від 11.02.2004.
117. Постановление Европейского Парламента и Совета 94/35 ЕЕС относительно подсластителей, применяемых в продуктах питания. Code of Federal Regulations/ Food and Drugs/ 21 parts 170 to 199 (параграф 189.135).
118. Проект единой позиции ЕЕС, принятой Советом с целью принятия Постановления 89/107 ЕЕС Европейского Парламента и Совета относительно тех пищевых добавок, которые не являются красителями и подсластителями.
119. Пругар Я., Пругарова А. Избыточный азот в овощах. – М., 1990. – 127 с.
120. Пьетро Вольпе. Биохимия клеточного цикла. – М.: Мир, 1979. – 95 с.
121. Радчук Н.А. Ветеринарная микробиология и иммунология. – М., 1991. – С. 41–45.
122. Расследование, диагностика и лечение пищевых отравлений нитратами и нитритами: Метод. указания. – М., 1987. – 20 с.
123. Рубенчик Б.Л., Костюковский Я.Л., Меламед Д.Б. Профилактика загрязнения пищевых продуктов канцерогенными веществами. – К.: Здоров'я, 1983. – 158 с.
124. Руководство по ветеринарно-санитарной экспертизе и гигиене производства мяса и мясных продуктов // Под ред. профессоров М.П. Бутко, Ю.Г. Костенко. – М., 1994. – С. 24–35.
125. Санитарные правила по применению пищевых добавок, утв. 29.09.1978 № 1923-78.
126. Санитарные правила по применению пищевых добавок, утв. МЗ Украины 23.07.1996 г. № 222.
127. Селицкий Г.Д., Стоянов Б.Г., Алчанян Л.В. Проблема аллергии в токсикологии. – М., 1982. – С. 64–67
128. Силаева Г.П., Кочеткова А.А., Колеснов А.Ю. Трансгенные пищевые продукты: риск и перспективы // Пищ. промышленность. – 1999. – № 10. – С. 14–15.
129. Скурихин И.М., Нечаев А.Р. Все о пище с точки зрения химика: Справ. издание. – М.: Высшая школа, 1991. – 288 с.
130. Смелов Н.С., Цветкова Г.М., Чатыгин Т.В., Ивлева Е.А., Каламкерян А.А., Гурдус О.М., Лебедева М.В., Пугачева Л.А. // Советская медицина. – 1967. – № 9. – С. 81–85.
131. Смирнов А.Л., Пател Д. Консерванты для продуктов личной гигиены // Вторая Международная научно-практическая конференция “Биологически активные вещества и новые продукты в косметике”: Тезисы докладов. – М., 1997. – С. 22–24.
132. Смоляр В.Е. Ионизирующая радиация и питание. – К.: Здоров'я, 1992. – 176 с.
133. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. – К.: Здоров'я, 1989. – 150 с.
134. Смоляр В.І., Петрашенко Г.І. Свинец в харчових продуктах та раціонах // Проблеми харчування. – 2007. – № 4. – С. 1–7.
135. Смоляр В.І., Циганенко О.І., Петрашенко Г.І. Нітрати, нітрити та нітрозоаміни у харчових продуктах і раціонах // Проблеми харчування. – 2007. – № 3 (http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2007/n07_3_5.htm).
136. Соломина М. Трансизомеры ненасыщенных жирных кислот в пищевых жирах / Продукты & ингредиенты. – 2006. – № 1 (21). – С. 60–61.
137. Стецишин Ю.Б., Воронов С.А., Васильев В.П. Визначення мікотоксинів у харчових продуктах: Методичні вказівки. – Львів: Вид-во Нац. ун-ту “Львівська політехніка”, 2009. – 28 с.

138. *Стецишин Ю.Б., Панченко Ю.В., Воронов С.А., Васильев В.П.* Гидроколлоиды в производстве майонезов, соусов и кетчупов // *Продукты & ингредиенты*. – 2007. – № 10 (41). – С. 8–10.
139. *Стецишин Ю.Б., Панченко Ю.В., Воронов С.А.* Ваниль, ванилин и этилванилин – применение в пищевом производстве // *Продукты & ингредиенты*. – 2006. – № 11 (31). – С. 24–27.
140. *Стецишин Ю.Б., Панченко Ю.В., Воронов С.А., Васильев В.П.* Микотоксины в пищевых продуктах и продовольственном сырье // *Продукты & ингредиенты*. – 2008. – № 8 (50), № 9 (51). – С. 112–114/110–112.
141. *Техническая биохимия* // Под ред. *В.Л. Кретовича*. – М.: Высшая школа, 1973.
142. *Тимченко В.К.* Маргарин. Современные требования // *Продукты & ингредиенты*. – 2006. – № 2 (22). – С. 38–39.
143. *Торвальд Ю.* Век криминалистики: Пер. с нем. // Под ред. *Ф. Решетникова*. – М.: Прогресс, 1990. – 323 с.
144. *Трахтенберг И.М.* Ртуть в окружающей среде – гигиенические и экологические аспекты. – К.: Вища шк., 1992. – 232 с.
145. *Трахтенберг И.М.* Основные показатели физиологической нормы человека (руководство для токсикологов). – К.: ИД Авиценна, 2001. – 370 с.
146. *Тутельян В.А.* Генетически модифицированный источник пищи: оценка безопасности и контроль. – М.: РАМН, 2007. – 443 с.
147. *Фатеев А.И., Мірошніченко М.М., Биндич Т.Ю.* Особливості міграції важких металів з орного шару зональних ґрунтів України // *Вісник ХДАУ*. – 1999. – № 2. – С. 99 – 100.
148. Химический состав пищевых продуктов. Справочные таблицы / Под ред. *М.Ф. Нестерина и И.М. Скурихина*. – М.: Пищ. пром-сть, 1979. – 228 с.
149. Химический состав пищевых продуктов. Т. I. Справочные таблицы содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности пищевых продуктов / Под ред. *И.М. Скурихина и М.Н. Волгарева*. – М.: Агропромиздат, 1987.
150. Химический состав пищевых продуктов. Т. III. Справочные таблицы содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности блюд и кулинарных изделий / Под ред. *И. М. Скурихина и В. А. Шатерикова*. – М.: Легкая и пищевая промышленность, 1984.
151. Химический состав пищевых продуктов. Т. II. Справочные таблицы содержания аминокислот, жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов и углеводов / Под ред. *И.М. Скурихина и М.Н. Волгаре*. – М.: Агропромиздат, 1987.
152. *Хоменко А.* Смертельный маргарин – страшилка для взрослых // *Газета “Сегодня”*. – 1999. – № 257.
153. *Цапко Е.В., Макачук Т.Л., Щуцкая Т.А.* Гигиенические аспекты применения пищевых добавок // *Проблеми харчування*. – 2003. – № 1.
154. *Циганенко О.И. и др.* О путях снижения содержания нитратов в продуктах питания // *Гигиена и санитария*. – 1991. – № 5. – С. 38–42.
155. *Циганенко О.И.* Нитраты в харчових продуктах. – К.: Здоров’я, 1990. – 55 с.
156. *Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Щербань Н.Г., Мясоедов В.В., Пивень В.И., Зайцева О.В., Богданова И.В.* Структурно-метаболические механизмы формирования

- нарушений клеточного и гуморального иммунитета под воздействием детергентов в связи с проблемой охраны водных экосистем. – Харьков: Полисинтез, 2001. – 415 с.
157. *Черкасский Б.Л.* Инфекционные и паразитарные болезни человека. – М., 1994. – С. 33–47, 54–56.
158. *Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Соколова Н.А. и др.* Богулизм: патогенез, клиника, лечение. – Саратов: Изд-во Саратовского Университета, 1991. – С. 19–25, 34–39, 78–99.
159. *Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р.* Анализ связей между гигиеническими нормативами ксенобиотиков в различных средах // *Токсикологический вестник*. – 1996. – № 6. – С. 13–16.
160. *Штабский Б.М.* К проблеме адаптации в теоретической биологии и гигиене // *Научные основы современных методов гигиенического нормирования химических веществ в окружающей среде*. – М., 1971. – С. 76–83.
161. *Штабский Б.М.* Квалиметрическая оценка кумуляции ксенобиотиков в токсикологических исследованиях // *Гигиена и санитария*. – 1993. – № 3. – С. 77–79.
162. *Штабский Б.М.* Модели в токсикологии // *Вестник АМН СССР*. – 1991. – № 2. – С. 12–16.
163. *Штабский Б.М.* О так называемых недействующих дозах токсических веществ // *Гигиена и санитария*. – 1968. – № 12. – С. 84–86.
164. *Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р.* Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. – Львів: Наутилус, 1999. – 308 с.
165. *Штабский Б.М., Каган Ю.С.* К оценке кумулятивных свойств химических веществ по индексу и стандартизованному коэффициенту кумуляции // *Гигиена и санитария*. – 1974. – № 3. – С. 65–67.
166. *Щеглов Н.Г.* Технология консервирования плодов и овощей. – М.: Палеотип, 2002. – С. 28–49.
167. *Эйхлер В.* Яды в нашей пище. Взрывная волна токсикантов окружающей среды в пищевых цепях: избранные аспекты, факты и аргументы: Пер. с нем. – М.: Мир, 1985. – 180 с.
168. *Яйцев С.В., Привалов В.А.* Клиническая манифестация радиойодиндуцированного рака щитовидной железы // Сб. “Экология и состояние здоровья детей Челябинской области”. – Челябинск: ЧГМА, 1998.
169. “Eau de toxines” An investigation of chemicals in 36 eaux de toilette and eaux de parfum Greenpeace International 2005 (www.greenpeace.org).
170. Agricultural Western Australia Wool Program web site www.agric.wa.gov.au/wooldesk/chemresi.html.
171. *Alam M.J. Konway, H.S. Chen, C. Meyers.* The cigarette smoke carcinogen benzopyrene enhances human papillomavirus synthesis. *J Virol.* 2008. – № 82(2). – P. 1053–1058.
172. *Albert R.E., Miller M.L., Cody T.E., Barkley W. and Shukla R.* (1991). Cell kinetics and benzo(a)pyrene-DNA adducts in mouse skin tumorigenesis. In: *Progress in Clinical and Biological Research*. -V. 369. Chemically Induced Cell Proliferation: Implications for Risk Assessment, Proceedings of the Chemically Induced Cell Proliferation Conference, Austin, Texas. – 1989. – P. 115–122. Wiley-Liss, New York.

173. American Council on Science and Health, *Cancer in the United States: Is There an Epidemic?* New York, 1978.
174. ATSDR (1990b). *Toxicological Profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*, December. Prepared by Clement International Corporation for the ATSDR, USDHHS, PHS, CDC. ATSDR/TP-90/20. ATSDR, CDC. Atlanta, Georgia.
175. *Ames B.N., Magaw R., Gold L.S.* Ranking possible carcinogenic hazard // *Science*. – 1987. – V.236. – № 4. – P. 271 – 280.
176. *Baca Z.M., Alexander P.* Importance for radio-protection of the reaction of cells to sulphhydryl and disulphide compounds // *Nature*. – 1964. – V. 203. – № 4941. – P. 162.
177. *Bechor R., Zlotogorski A., Dikstein S.* *J.appl.Cosmetol.* – 1988. – V.6. – № 3. – P. 123–128.
178. *Benedetti M.S.* Biotransformation of xenobiotics by amine oxidases. *Fundam. Clinic. Pharmacol.* – 2001. – V. 15. – P. 75–84.
179. *Brekke O.L., Sinnhuder R.O., Peplinski A.J., Wales J.H., Putnam G.B., Lee D.J. & Ciegler A.* Aflatoxin in corn, Ammonia inactivation and bioassay with rainbow trout, *Appl. Environ. Microbiol.* – 1977. – V. – 34. – P. 34–37.
180. *Brune H., Deutsch-Wenzel R.P., Habs M., Ivankovic S. and Schmahl S.* (1981). Investigation of the tumorigenic response to benzo(a)pyrene in aqueous caffeine solution applied orally to Sprague-Dawley rats. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 102(2). – P. 153–157.
181. *Buchanan R.L. & Ayres J.G.* Effect of sodium acetate on growth and aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus* NRRL 2999, *J. Food Sci.* – 1979. – P. 128–132.
182. *Bullerman L.B., Lieu, F.Y. & Seiser A.S.* Inhibition of growth and aflatoxin production by cinnamon and clove oils, cinnamic aldehyde and eugenol, *J. Food Sci.* – 1977. – V. 42. – P. 1107–1108.
183. *Byford J.R., Shaw L.E., Drew M.G.B., Pope G.S., Sauer M.J., Darbre* ‘Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells’; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2002. – V. 80. – P.49–60.
184. Bronaugh Robert L. and Maibach Howard I. *Percutaneous Absorption; Drugs – Cosmetics – Mechanisms – Modelling’* 3rd Edition Eds. New York: Marcel Dekker Inc., 1999.
185. CFSAN Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements July 09, 2003.
186. Codex Alimentarius Commission. Report of the Eighth Session of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods. Washington, DC, 7–10 June 1994. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1994 (unpublished FAO document, ALINORM 95/31; available from FAO or WHO).
187. Codex Alimentarius Commission. Report of the first Session of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods. Washington, DC, 27–31 October 1986. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1986 (unpublished FAO document, AUNORM 87/31; available from FAO or WHO).
188. *Codifier L.P., Mann G.E. & Dollear F.G.* Aflatoxin inactivation. Treatment of peanut meal with formaldehyde and calcium hydroxide, *J. Am. Oil Chem. Soc.* – 1976. – 53. P. 204–206.

189. *Collins J.F., Brown J.P., Dawson S.V. and Marty M.A.* Risk assessment for benzo(a)pyrene. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* – 1991. – V. 13. – P. 170–184.
190. Commission of the European Communities. The rules governing medicinal products in the European Community, Vol VI. In: Part IV: Note (or guidance on the application of the Annex of Directive 81/852/EEC with a view to the demonstration of the safety of a veterinary medicinal product. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities. – 1991. – P. 103–104.
191. Commission regulation (EC) No 1126/2007 of 28 September 2007 amending Regulation (EC) No 1881/2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs as regards *Fusarium* toxins in maize and maize products // *Official Journal of the European Union*. – 2007. – L 255. – P. 14–17.
192. Commission regulation (EC) № 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs // *Official Journal of the European Union*. – 2006. – L 364. – P.5–24.
193. Commission regulation (EC) No 401/2006 of 23 February 2006 laying down the methods of sampling and analysis for the official control of the levels of mycotoxins in foodstuffs // *Official Journal of the European Union*. – 2006. – L 70. – P.12–34.
194. Compendium of food additive specifications (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Combined specifications from 1st through the 37th meetings, 1956–1990. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1992.
195. Compendium of food additive specifications, addendum 2. FAO Food and Nutrition Paper. – №52. – Add. 2.
196. Compendium of food additive specifications, Addendum I (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)). FAO Food and Nutrition Paper. – 1992. – № 52.
197. *Coughtrie M.W.H., Sharp S., Maxwell K., and Innes N.P.* Biology and function of the reversible sulfation pathway catalyzed by human sulfotransferases and sulfatases. *Chemico-Biol. Inter.* – 1998. – V. 109. – P. 3–27.
198. Council Directive 76/768 EEC on the approximation of laws of the Member States relating to cosmetic products. – August 1993. – 13 p.
199. *Cuero R.G., Lillehoj E.B., Cleveland T.E., & Reine A.H.* Chitosan as a control agent of toxigenic fungal growth and aflatoxin production, *proc. Jpn. Assoc. Mycotoxicol. (suppl.)*. – 1988. – V. 1. – P. 194–198.
200. *Cantwell M.M., Flynn M.A.T., Cronin D. et al.* Contribution of foods to trans unsaturated fatty acid intake in a group of Irish adults/ *J. of Human Nutrition & Dietetics*. – 2005. – V. 18, issue 5. – P.377–385.
201. *Darbre P.D.* Underarm Cosmetics and Breast Cancer; *J. Appl. Toxicol.* – 2003. – V. 23. – P. 89–95.
202. *Darbre, P.D., Byford, J.R., Shaw, L.E., Hall, S., Coldham, N.G., Pope, G.S., Sauer, M.J.* ‘Oestrogenic activity of benzylparaben’; *J. Appl. Toxicol.* – 2003. – V. 23. – P. 43–51.
203. *Darbre P.D., Byford J.R., Shaw L.E., Horton R.A., Pope G.S., Sauer M.J.* Oestrogenic activity of isobutylparaben in vitro and in vivo; *J. Appl. Toxicol.* – 2002. – V. 22. – P. 219–226.
204. *Davis N.D., Currier C.G., and Diener U.L.* Response of corn hybrids to aflatoxin formation by *Aspergillus flavus*, Alabama Agricultural EXPERIMENT STATION, E.V. Smith Research Center, Shorter, Auburn, Alabama, 1984. – P. 3–22.

205. *de Groot A.G., Bruynzeel D.R., Bos J.D., van der Meeren H.L.M., van Joost Th., Jagtman B.A., Weyland J.W.* Arch Dermatol. – 1988. – V. 124. – № 10. – P. 1525–1529.
206. *Devlin J., David T.J.* Tartrazine in atopic eczema // Archives of Disease in Childhood. – 1992. – 67. – № 6. – P. 709–711.
207. *Duffel M.W., Marshall A.D., McPhie P., Sharma V. and Jakoby W.B.* Enzymatic aspects of the phenol (aryl) sulfotransferases. Drug Metab. Rev. – 2001. – V. 33. – P. 369–395.
208. *Dwaratanath C.T., Rayner E.T., Mann G.E. & Dollear F.G.* Reduction of aflatoxin levels in cottonseed and peanut meals by ozonization, J. Am. Oil Chem. Soc. – 1968. – V. 45. – P. 93.
209. *Eisenbrand, G, et al in O'neill, IK, et al* [Eds]; N-nitrosoalknolamines in cosmetics, Lyon: IARC, 1991.
210. Evaluation of certain food additives and contaminants (Forty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. – 1993. – № 837.
211. Evaluation of certain food additives and contaminants (Thirty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. – 1990. – № 789.
212. Evaluation of certain food additives and contaminants (Thirty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. – 1991. – № 806.
213. Evaluation of certain food additives and contaminants: 33-th report of the Joint FAO/WHO Expert Committee of Food Additives. – Geneva: WHO, 1989. – 64 p.
214. Evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants (Thirty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. – 1992. – № 828.
215. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fortieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. – 1993. – № 832.
216. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Forty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. – 1995. – № 851.
217. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 815, 1991.
218. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 788, 1989.
219. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. – 1990. – № 799.
220. FDA acts to provide better information to consumers on trans fats. Rockville (MD): US Food and Drug Administration. (accessed 2005 Sept 7).
221. *Feuell A.J.* Aflatoxin in groundnuts IX, Problems of detoxification, Trop. Sci. – 1966. – V. 8. – P. 61.
222. *Fennema O.R.* Food Chemistry. – N.Y.: Marcel Dekker. Ink, 2007. – 1140 p.
223. *Fiddler W., Pensabene J.W., Fagan I.C., Thorne E.I., Piotrowski E.G., Wasserman A.E.* The Role of Lean and Adipose tissue on the formation of nitrosopyrrolidine in fried bacon // Journal of Food Science. – 1974. – V. 39. – № 5. – P. 1070–1071.
224. Food Agriculture Organization of the United nations, Recommended Practices for the Prevention of Mycotoxins, Rome, 1979. – P. 53–55.
225. *Gardner David F., Utiger Robert D., Schwartz Sorell, Witorsch Raphael.* Effects of oral erythrosine (2',4',5',7'-tetraiodofluorescein) on thyroid function in normal men // J. Toxicol. and Appl. Pharmacol. – 1987. – 91. – № 3. – P. 299–304.
226. *Gautam D., Sinha R.C., Milne D.B.* Interaction of ponceau 4R with copper and effect feeding ponceau 4R in iron metabolism // J. Food Sci. and Technol. – 1986. – 23. – № 6. – P. 303–307.
227. Goodman Gilman, Rall T.W., Nies A.S., and Taylor P., eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* – 8th edn. Elmsford, NY: Pergamon Press, 1990.
228. Guide to specifications — General notices, general analytical techniques, identification tests, test solutions, and other reference materials. FAO Food and Nutrition Paper. – 1991. – № 5. – Rev. 2.
229. *Hayes J. D., and D. J. Pulford.* The glutathione S-transferase supergene family: Regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. – 1995. – V. 30. – P. 445–600.
230. *Heath R.J., Shapiro M. A., Oison E., Rock Co.* Broad spectrum antimicrobial biocides target the Fabe component of fatty acid synthesis. J Biochem. – 1998. – V. 273 (46). – P. 30316–20.
231. *Hitokoto H., Morozumi S. Wauke T., Sakai S. and Ueno* Inhibitory effects of condiments and herbal drugs on the growth and toxin production of toxigenic fungi, Mycopathologia. – 1978. – V. 66. – P. 161–165.
232. *Hodgson E., and Goldstein J.A.* Metabolism of toxicants: Phase I reactions and pharmacogenetics. In Introduction to Biochemical Toxicology. – 3rd ed. / E. Hodgson and R.C. Smart, eds. – New York: Wiley, 2001. – P. 67–113.
233. *Hodgson Ernest.* A textbook of modern toxicology. – 3rd ed. – 2004 by John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey. Inc. – 557 p.
234. *Hu F.B., Stampfer M.J., Manson J.E., Rimm E., Colditz G.A., Rosner B.A., Hennekens C.H., Willett W.C.* Dietary Fat Intake and the Risk of Coronary Heart Disease in Women / N Engl J Med. – 1997. – V. 337. – № 21. – P. 1491–1499.
235. ILSI report: trans fats need more research // INFORM: Int/News Fets, Oils and Relat/Mater. – 1995. – V. 6. – № 11. – P. 1215–1216.
236. International Agency for Research on Cancer, Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Some N-Nitroso Compounds. – 1978. – V. 17. – P. 77–82.
237. *Jennings A., Schwarts S., Balter N., Gardner D., Witorsch R.* Effects of oral erythrosine (2',4',5',7'-tetraiodofluorescein) on the pituitary-thyroid axis in rats // J. Toxicol. and Appl. Pharmacol. – 1990. – V. 103. – № 3. – P. 549–559.

238. Jones R.K., Duncan H.E., & Hamilton P.B. Planting date, harvest date, and irrigation effects on infection and aflatoxin production by *Aspergillus flavus* in field corn, *Phytopathology*. – 1981. – V. 71. – P. 810–816.

239. Hayes K.C. and Hegsted D.M. Toxicity of the Vitamins”, in National Academy of Sciences, “Toxicants Occurring Naturally in Foods. – 2nd ed. – Washington: D. C, 1973. – P. 235–253.

240. Kabata-Pendias A., Pendias H. Biogeochemistry of Trace Elements. Warsaw: Wyd. Nauk PWN, 1999.

241. Kathon CG – консервант для косметической продукции и средств гигиены. www.interdisp.spb.ru/kathonCG.htm.

242. Koukouritaki S.B., Simpson P., Yeung C.K., Rettie A.E. and Hines R.N. Human hepatic flavin-containing monooxygenases 1 (FMO1) and 3 (FMO3) developmental expression. *Pediatric Res.* – 2002. – V. 51. – P. 236–243.

243. Shargel L. and Yu A., eds. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. – 4th edn. – Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1999.

244. La Prade J.C., Bartz J.A., Norden A.J., Demunyk T.J. Correlation of peanut seed coat wax accumulation with tolerance to colonization by *Aspergillus flavus*, *Proc. Am. Peanut Res. Educ. Assn.* – 1973. – V. 5. – P. 89–94.

245. Langendorff Я., Langendorff M. Chemical radiation protection and the c-AMP mechanism // *Int. J. Rad. Biol.* – 1971. – V. 19. – № 5. – P. 493.

246. Lawton M.P., Cashman J.R., Cresteil T., Dolphin C.T., Elfarra A.A., Hines R.N., Hodgson E., Kimura T., Ozols J., Phillips I.R., Philpot R.M., Poulsen L.L., Rettie A.E., Shephard E.A., Williams D.E. and Ziegler D.M. A nomenclature for the mammalian flavin-containing monooxygenase gene family based on amino acid sequence identities. *Arch. Biochem. Biophys.* – 1994. – V. 308. – P. 254–257.

247. LeBlanc G.A. and Dauterman W.A. Conjugation and elimination of toxicants: In Introduction to Biochemical Toxicology. – 3rd edn. / E. Hodgson and R.C. Smart, eds. New York: Wiley, 2001. – P. 115–135.

248. Lijinsky William. Chemistry and Biology of N-Nitroso Compounds. – New York: Cambridge University Press, 1992.

249. Rowland M. and Tozer T. N., eds. Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications. – 3rd edn. – Philadelphia: Lea and Febiger, 1995.

250. Madhyastha M.S. & Bhat R.V. *Aspergillus parasiticus* growth and aflatoxin production on black and white pepper and the inhibitory action of their chemical constituents, *Appl. Environ. Microbiol.* – 1984. – V. 48. – P. 376–379.

251. Maher V.M. and McCormick J.J. Mammalian Cell Mutagenesis by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Their Derivatives. In: Polycyclic Hydrocarbons and Cancer. 2. Molecular and Cell Biology // Ed. H.V. Gelboin and P.O.P. Ts'o // Academic Press, Inc., NY. – 1978. – P. 137–160.

252. Mann G.E., Codifier L.P.Jr., Gardner H.K. Jr., Kolton S.P. & Dollear F.G. Chemical inactivation of aflatoxins in peanut and cottonseed meals, *J. Am. oil. Chem. soc.* – 1970. – V. 47. – P. 173.

253. McDougall D.W. and Heath A.B. Dieldrin residues in sheep following contamination by spraying or feeding // *Australian Veterinary Journal.* – 1990. – V. 67. – P. 386–388.

254. Merk Veterinary Manual. 1998. – 8th ed. – Pp. 1013–1015. National Publishing, Inc., Philadelphia. PA Pankey, J.W., Eberhart, R.J., Cuming A.L., Daggett R.D., Farnsworth R.J., McDuff C.K. Uptake on Postmilking Teat Antisepsis. *J. of Dairy Sci.* – 1984. – V. 67. – P. 1336–1353.

255. Mils L.J., Parker G.R. Effect of Soil Cd Addition on Germination of Native Plant Species // *Plant and Soil.* – 1980. – V. 54, № 27. – P. 243–247.

256. Mixon A.C. and Rogers K.M. Peanut accessions resistant to seed infection by *Aspergillus*, *Agron J.* – 1973. – V. 65. – P. 560–562.

257. Mixon A.C. Differences among lines and varieties of corn in susceptibility to damage from invasion by storage fungi, *Phytopathology.* – 1971. – V. 61. – P. 1498–1500.

258. Mixon A.G. Reducing aflatoxin contamination in peanut genotypes by selection and breeding, *J. Am. Oil. Chem. Soc.* 1981. – V. 58. – P. 961A–966A.

259. Moerch K.E., McElfresh P., Wohlman A., & Hilton B. Aflatoxin destruction in corn using sodium bisulfite, sodium hydroxide and aqueous ammonia, *J. Food Prot.* – 1980. – V. 43. – P. 571–574.

260. Muller H.M. A survey of methods of decontaminating mycotoxins, II. Chemical methods and reactions with components of feed stuffs, *Animal Research and development.* – 1984. – V. 19. – P. 7–37.

261. Murdoch R.D., Pollock I., Naeem S. Tartrazine induced histamine release in vivo in normal subjects // *J. Roy. Coll. Physicians London.* – 1987. – V. 21. – № 4. – P. 257–261.

262. Murray S., Flegel K. Chewing the fat on trans fats // *Canadian Medical Association Journal.* – 2005. – V. 173. – № 10. – P. 1158–1161.

263. Mycotoxins. Production, isolation, separation and purification / Ed. by V. Betina. – Amst., 1984.

264. Nelson D.R., Koymans L., Kamataki T., Stegeman J.J., Feyereisen R., Waxman D.J., Waterman M.R., Gotoh O., Coon M.J., Estabrook R.W., Gunsalus I.C., and Nebert D.W. P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics.* – 1996. – V. 6. – P. 1–42.

265. Nelson T.E., Johnson J., Jantzen E. & Kirkwood S. Action pattern and specificity of an exo- β -(1 \rightarrow 3) D-glucanase from Basidiomycetes species QM 806, *J. Biol. Chem.* – 1969. – V. 244. – P. 597–598.

266. Neurath G., Piermann B., Duenger M. Identifizierung von N-Nitroso Verbindungen und asymmetrischen Hydrazinen als 5-Nitro-2-hydroxybenzol-Derivate und Anwendung im Micromabstab // *Chemische Berichte.* -1964. -Bd. 97. -S. 1631-1636.

267. Neurath G., Piermann B., Duenger M. Identifizierung von N-Nitroso Verbindungen und asymmetrischen Hydrazinen als 5-Nitro-2-hydroxybenzol-Derivate und Anwendung im Micromabstab // *Chemische Berichte.* – 1964. – Bd. 97. – S. 1631–1636.

268. NTP. Seventh Annual Report on Carcinogens. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, Technical Resources Inc., Rockville, MD, 1994.

269. Oesch F. and Arand M. Xenobiotic metabolism. In Toxicology, H. Marquardt, S. G. Shafer, R. McClellan, and F. Welsch, eds. New York: Academic Press. – 1999. – P. 83–109.

270. Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system; *Food and Chemical Toxicology.* – 2002. – V. 40. – P. 1807–1813.

271. *Oishi S.* Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. *Food Chem Toxicol.* – 2004. – V. 42(11). – P. 1845–1849.
272. *Grandjean P. ed.* Skin Penetration: Hazardous Chemicals at Work. – London: Taylor and Francis, 1990.
273. *Park D.L., Jemmali M., Frayssinet C., Frayssinet L. & Vvon M.* Decontamination of Aflatoxincontaminated peanut meal, using the monomethylamine: Ca (OH)₂ method, Proc. Int. Symp. Mycotoxins, Sept. 6-8th, 1981 Cairo, Egypt, The General Organization for Govt. Cairo. – 1983. – P. 257–266.
274. *Paulsen J.E. and Alexander J.* Evaluation of parabens in cosmetic products. Norwegian Institute of Public Health, 2003.
275. *Pfannhauser W.* Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in food and on samples of selected vegetables in Austria. *Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene.* – 1991. – V. 82. – P. 66–79.
276. *Plomley J.B., Koester C.J., March R.E.* Determination of N-Nitrosodimethylamine in complex Environmental Matrices by Quadrupole Ion Storage Tandem Mass Spectrometry Enhanced by Unidirectional Ion Ejection // *Analytical Chemistry.* – 1994. – V. 66. – P. 4437–4443.
277. *Plomley J.B., Koester C.J., March R.E.* Determination of N-Nitrosodimethylamine in complex Environmental Matrices by Quadrupole Ion Storage Tandem Mass Spectrometry Enhanced by Unidirectional Ion Ejection // *Analytical Chemistry.* – 1994. – V. 66. – P. 4437–4443.
278. *Pons W.A., Cucullu A.F., Lee L.S., Janssen H.J., & Goldblatt L.A.* Kinetic study of acid catalyzed conversion of aflatoxins B₁ and G₁ to B_{2a} and G_{2a} *J. Am. Oil Chem. Soc.* – 1981. – V. 58. – P. 995A–1002A.
279. *Potter N.N. and Hotchkiss J. H.* *Food Science.* – N.Y.: Chapman&Hall. – 652 p.
280. *Preussmann R., Daiber R., Hengy H.* A sensitive Colour Reaction for Nitrosamine on Thinlayer Chromatograms // *Nature.* – 1964. – V. 201. – №49. – P. 502–503.
281. *Preussmann R., Daiber R., Hengy H.* A sensitive Colour Reaction for Nitrosamine on Thinlayer Chromatograms // *Nature.* – 1964. – V. 201. – №49. – P. 502–503.
282. *R. Bronaugh and Maibach H. eds.* Percutaneous Absorption. – New York: Dekker, 1989.
283. *R. Krieger, ed.* Handbook of Pesticide Toxicology. – 2nd edn. – San Diego: Academic Press, 2001.
284. *Hall R.L.* Naturally Occurring Toxicants and Food Additives – Our Perception and Management of Risks // Proceedings of Marabou Symposium on Food and Cancer, Caslon Press, Stockholm. – 1978. – P. 6–20.
285. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. *FAO Food and Nutrition Paper.* –1990. – № 41/2.
286. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. *FAO Food and Nutrition Paper.* –1991. – № 41/3.
287. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. *FAO Food and Nutrition Paper.* – 1991. – № 41/4.
288. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. *FAO Food and Nutrition Paper.* –1993. – № 41/5.
289. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. *FAO Food and Nutrition Paper.* –1994. – № 41/6.
290. Residues of veterinary drugs in foods. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1985 (*FAO Food and Nutrition Paper.* – № 32).
291. *Ritter J.K.* Roles of glucuronidation and UDP-glucuronosyltransferases in xenobiotic bioactivation reactions. *Chemico-Biol. Inter.* – 2001. – V. 129. – P. 171–193.
292. *Roesyanto-Mahadi I.D., Geursen-Reitsma A.M., von Joost Th., van der Akker Th.W.* Contact Dermat. – 1990. – V. 22. – № 4. – P. 212–217.
293. *Routledge E.J., Parker J., Odum J., Ashby J., Sumpter J.P.* Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1998. – V. 153. – P. 12–19.
294. *Ruiz Miguel, Ingbar Sidney H.* Effect of erythrosine on the metabolism of thyroxine in rat liver // *Endocrinology.* – 1982. – V. 110. – № 5. – P. 1613–1617.
- A. Truswell S., Asp N.G., James W.P.T., and MacMahon B.* Conclusions // Proceedings of Marabou Symposium on Food and Cancer, Caslon Press, Stockholm. – 1978. – P. 112–113.
295. *Sauer D.B. & Christensen GM.* Germination percentage, storage fungi isolated from, and fat acidity values of export corn, *Phytopathology.* – 1968. – V. 58. – P. 1356–1359.
296. *Sen N.P., Claudette D.* A Simple Thin-layer Chromatographic Technique for the Semi-quantitative Determination of Volatile Nitrosamine in Alcoholic Beverages // *The Analyst.* – 1972. – V. 97. – P. 216–220.
297. *Santodonato J., Howard P. and Basu D.* Health and Ecological Assessment of Polynuclear Aromatic Hydrocarbons. *Pathotox Publishers, Inc., Park Forest South, IL.* – 1981. – P. 1176.
298. *Sen N.P., Claudette D.* A Simple Thin-layer Chromatographic Technique for the Semi-quantitative Determination of Volatile Nitrosamine in Alcoholic Beverages // *The Analyst.* – 1972. – V. 97. – P. 216–220.
299. *Serfontein W.J., Hurter P.* A Method for identifying Small Amount of Nitrosamine in Biological Material // *Nature.* – 1966. – V. 209. – № 5029. – P. 1238–1239.
300. *Sigel H., Sigel A. (Eds.)* Methal Iones in Biological Systems. Serie vol. 1–36, Marcel Dekker Inc. New York, Basel, 1966–1998.
301. *Sinha R.K., Gautam D., Zimmerman T., McLeod T.G., Nielsen F.H.* Studies on the effect on ponceau 4R on 59Fe retention in rats and on ponceau 4R-iron interaction // *J. Food Sci. and Technol.* – 1986. – V. 23. – № 6. – P. 307–310.
302. *Sommer N.F. & Fortlage R.J.* Ionizing radiation for control of postharvest diseases of fruits and vegetables, *Adv. Food. Res.* – 1969. – V. 15. – P. 147.
303. Specifications for the identity and purity of certain food additives // *FAO Food and Nutrition Paper.* – 1990. – № 49.
304. *Spreenivasamurthy V., Parpia H.A.B., Srikanta S. and Shankarmurti A.* Detoxification of aflatoxin in peanut meal by hydrogen peroxide, *J. Assoc. Off. Aal. Chem.* – 1967. – V. 50. – P. 350.

305. *Sutherland B.W., Rail T.W. Menton R.* Adenyl Cyclase. I. Distribution, preparation and properties // *J. Biol. Chem.* – 1962. – V. 232. – P. 1220.
306. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants // WHO Food Additives Series. – 1993. – № 32.
307. Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants // WHO Food Additives Series. – 1993. – № 30.
308. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food // WHO Food Additives Series. – 1993. – № 31.
309. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food // WHO Food Additives Series. – 1994. – № 33.
310. *Tomkins B.A., Griest W.H.* Determination of N-nitrosodimethylamine at Part-per-Trillion Concentrations in Contaminated Groundwaters and Drinking Water Featuring Carbon-Based Membrane Extraction Disks // *Analytical Chemistry.* – 1996. – V. 68. – P. 2533–2540.
311. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants // WHO Food Additives Series. – 1990. – № 26.
312. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants // WHO Food Additives Series. – 1991. – № 28.
313. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food // WHO Food Additives Series. – 1990. – № 25.
314. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food // WHO Food Additives Series. – 1991. – № 27.
315. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food // WHO Food Additives Series. – 1992. – № 29.
316. Toxicological Evaluation of some food colours, thickening agents, and certain other substances / The evaluation contained in this publication were prepared by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives which met in Geneva, 14–23 April. – 1975. – Geneva: WHO, 1975. – 89 p.
317. Trichothecenes – chemical, biological and lexicological aspects // Ed. by *Y. Ueno.* – Tokyo-Amst., 1983.
318. *Tukey R.H. and Strassburg C.P.* Human UDP-glucuronosyltransferases: Metabolism, expression, and disease. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2000. – V. 40. – P. 581–616.
319. *Vaessen HAMG, Jekel AA, and Wilbers AAMM.* Dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicol Environm Chem.* – 1988. – V. 16. – P. 281–294.
320. *Vasiliou V., Pappa A. and Petersen D.R.* Role of aldehyde dehydrogenases in endogenous and xenobiotic metabolism. *Chemico-Biol. Inter.* – 2000. – V. 129. – P. 1–19.
321. *Verrett J.* Eating May Be Hazardous to Your Health, Simon and Schuster. – New York, 1974. – 200 p.
322. *Volmer D.A., Lay J.O., Billedeau S.M., Vollmer D.I.* Detection and Confirmation of N-Nitrosodialkylamines Using Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Coupled On-Line with a Photolysis Reactor // *Analytical Chemistry.* – 1996. – V. 68. – P. 546–552.

323. WHO (2003) Diethyl phthalate. Concise International Chemical Assessment Document 52. WHO, Geneva, ISBN 92-4-153052-9 (LC/NLM Classification: QV612), (www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad52.htm).

324. WWF (2004) Contamination: the next generation – results of the family chemical contamination survey. WWF-UK Chemicals and Health campaign report in conjunction with the Cooperative Bank. WWF (www.wwf.org.uk/filelibrary/pdf/family_biomonitoring.pdf).

325. *Yang C.Y.* Comparative studies on the detoxification of aflatoxins by sodium hypochlorite and commercial bleachers. *Microbiol.* – 1972. – V. 24. – P. 885.

326. *Young K.W., Brown E.V.* A sensitive analysis for nitrosamines // *Analytical Letters.* – 1972. – №5. – P. 293–294.

327. *Underwood E. J.* “Trace Elements”, in National Academy of Sciences, Toxicants Occurring Naturally in Foods, 2nd ed., Washington, D.C., 1973. – P. 43–87.

328. *Zuber M.S., Clavert O.H., Kwolek W.F., Lillehoj E.B & Kang M.S.* Aflatoxin production in an eight-line dialler of *Zea mays* infected with *Aspergillus flavus*, *Phytopathology.* – 1978. – V. 68. – P. 1346–1349.

ТЕРМІНОЛОГІЧНИЙ СЛОВНИК

А

Аберації хромосомні – значні зміни структури хромосом (розриви або втрата хромосомами якої-небудь ділянки).

Акарициди – пестициди для знищення кліщів.

Алергія – результат індивідуальної підвищеної чутливості організму людини до певної речовини (алергену) внаслідок контакту з цією речовиною. Виникає у результаті взаємодії антитіл (імуноглобулінів) і відповідних антигенів.

Альвеола – пухирцеподібні утворення у легенях, де відбувається газообмін.

Анафілактичний шок – одне з найтяжчих ускладнень алергії, що у 10–20 % випадків закінчується летально.

Антибіотики – речовини, які мають здатність чинити вибірково бактеріостатичну або бактерицидну дію на мікроорганізми.

Антигени – чужорідні клітини або молекули, при потрапленні яких у кров людини проти них утворюються антитіла. Антигени, які викликають алергічні реакції, отримали назву алергенів.

Антитіла (імуноглобуліни) – глікопротеїни (білки), що виробляються лімфоцитами у відповідь на потраплення в організм антигенів.

Антропогенного походження токсичні речовини – речовини, утворені внаслідок людської діяльності.

Афіциди – пестициди для знищення личинок гусениць та комах.

Б

Бактерициди – речовини проти збудників бактеріальних хвороб.

Біоконцентрація – нагромадження токсичних речовин у біосубстратах людини і тварин.

Біотики – харчові речовини (макро- і мікронутрієнти) як носії енергії та пластичний матеріал, регулярне надходження яких потрібне для розвитку і підтримання існування організму.

Біотрансформація (метаболізм) – ферментативні реакції перетворення у організмі сполук.

Г

Гаптени – низькомолекулярні сполуки, які потрапляють у їжу і можуть викликати харчову алергію.

Гепатотоксична дія – токсична дія, яка супроводжується ураженням печінки.

Гербіциди – пестициди для боротьби з бур'янами.

Гіперплазія – збільшення кількості клітин унаслідок їх надмірного новоутворення.

Гомеостаз – синонім сталості внутрішнього середовища організму. Поняття про гомеостаз має узагальнювальний характер і охоплює весь спектр процесів адаптації, котрі забезпечують відносну стабільність біологічних систем у мінливих умовах середовища.

Глікопротеїни – білки з молекулярною масою 10000–67000 кДа, що містяться в харчових продуктах.

Гнотобіотні тварини – це тварини зі стерильним кишечником.

Граничнодопустима концентрація (ГДК) – гігієнічний норматив, який обмежує концентрацію сполуки в об'єктах навколишнього середовища чи харчових продуктах на безпечному для здоров'я людей рівні. Визначають у міліграмах на 1 м³ повітря, 1 л води, 1 кг ґрунту (мг/м³, мг/л, мг/кг).

Д

Детоксикація – процес знешкодження чи виведення шкідливих речовин в організмі.

Диспозиція – термін, що часто використовується, щоб описати одночасні ефекти поширення й елімінації (виділення) токсиканту з організму.

Дисгомеостаз – стан порушення внутрішньої рівноваги організму.

Допустима добова доза (анг. acceptable daily intake – ADI) для людини – добова кількість речовини, щоденне надходження якої протягом усього життя не повинно негативно діяти на організм. Визначається в міліграмах на 1 кг маси тіла людини за добу.

Е

Ембріотоксичний ефект – токсичний ефект, який супроводжується ураженням плоду.

Екзогенні сполуки – сполуки, які потрапляють в організм із навколишнього середовища.

Екзотоксини (ентеротоксини) – токсини, які потрапляють в організм із навколишнього середовища, секретуються живими клітинами бактерій.

Експозиція – кількість токсиканту, яка припадає на одну мішень (організм, орган, тканину тощо).

Елімінація – виведення токсиканту з організму.

Ендогенні сполуки – сполуки, що утворюються в організмі.

Ендотоксини виділяються клітинами бактерій при їх руйнуванні.

Ендоцитоз – одна з форм поглинання клітинами великих молекул.

Енцефалопатія – жирове переродження внутрішніх органів.

Епітопи – це частини білкової молекули (антигену), які зв'язуються із специфічними антитілами.

З

Зооциди – пестициди для боротьби з гризунами.

I

- Ідіосинкразія** – непереносимість тієї або іншої їжі.
- Імунодефіцити** – кількісні або функціональні дефекти імунної системи.
- Імуноцити** – макрофаги (лімфоцити та моноцити), що належать до основних клітин імунної системи.
- Інсектициди** – пестициди для боротьби з комахами.
- Інтерцелюлярний** – міжклітинний.

K

- Канцероген** – агент, що може викликати або прискорювати розвиток новоутворення, незалежно від механізму (або механізмів) його дії або ступеня специфічності ефекту.
- Канцерогенез** – процес розвитку новоутворень (ракових пухлин).
- Кераноцити** – один з видів клітин шкіри.
- Кон'югація** – ферментативна реакція взаємодії метаболітів I стадії метаболізму з кон'югуючими сполуками.
- Кон'югати** – складні сполуки, утворені у результаті кон'югації.
- Ксенобіотики** – хімічні речовини, дія яких при достатньо високих дозах призводить до токсичного дисгемеостазу.
- Кумуляція** – процес накопичення сполуки в організмі.

L

- Лейкопенія** – зменшення кількості лейкоцитів у крові.

M

- Медіатор** – сполука-посередник у процесі реакції організму на подразнення.
- Меланоїдини** – пігменти, що зафарбовують верхні шари шкіри.
- Меляса** – густа в'язка рідина, що залишається після виділення цукру з буряка.
- Мембрани** – упорядковані білково-ліпідні комплекси, які оточують клітинний вміст (цитоплазматичні мембрани), ядро (ядерні мембрани) тощо.
- Метаболіт** – проміжна сполука у процесі ферментативних перетворень.
- Месенджери** – сполуки, що сигналізують про необхідність проходження певних реакцій.
- Мієлін** – речовина, яка утворює мієлінову оболонку нервових клітин.
- Мікотоксини** – продукти життєдіяльності (метаболіти) деяких нижчих грибів, які здатні токсично діяти на людей і тварин.
- Мікробіоценоз** – динамічна мікроекологічна система.
- Мікросомальні реакції** – реакції, які каталізують ферменти ендоплазматичного ретикулулу.
- Мікросомальні ферменти** – ферменти ендоплазматичного ретикулулу.

- Мікросоми** – пухирці, фрагменти ендоплазматичного ретикулулу.
- Мітохондрії** – одні з органел клітини.
- Мицелій** – вегетативне тіло грибів і актиноміцетів.
- Мутагени** – це сполуки, які впливають на генетичний матеріал клітин і зумовлюють спадковість цих впливів.

N

- Нематоциди** – пестициди для боротьби з круглими червами.
- Нефротоксична дія** – токсична дія на нирки.

O

- Оксигенація** – процес насичення киснем.
- Олігурія** – зменшення добової кількості виділення сечі.
- Органели** – постійні структури клітин.
- Остеомаліяція** – системні захворювання (розм'якшення) кісткової тканини.
- Ототоксична дія** – токсична дія на слуховий апарат.
- Отруєння харчове** (інтоксикація харчова) – хвороба, яка виникає під дією токсину, який продукується мікроорганізмом, що розвивається у продуктах.
- Отрута (токсикант)** – сполука, яка спричиняє випадковий або навмисний шкідливий вплив на живий організм.

P

- Панкреатичний сік** – складна за складом травна рідина.
- Папіломи вірус** – група вірусів, які призводять до утворення папіломатозних утворень на шкірі та слизових оболонках.
- Пасивна дифузія** біологічних молекул – дифузія, яка відбувається через ліпідні мембрани.
- Пестициди** – хімічні речовини, які використовуються як засоби боротьби зі шкідливими з погляду економіки та охорони здоров'я мікроорганізмами, рослинами та тваринами.
- Піноцитоз** – форма поглинання клітинної рідини.
- Пробіотики** – живі мікроорганізми, що при додаванні до харчування сприятливо впливають на баланс кишкової мікрофлори і поліпшують стан здоров'я людини.
- Протеолітичні ферменти** – ферменти, що розщеплюють пептидні зв'язки.
- Постсинаптична мембрана** – мембрана, яка відчуває частину синаптичного контакту, до якої підходять закінчення інших нервових клітин.

R

- Радіопротектори** – речовини, що зменшують або усувають шкідливий вплив радіонуклідів завдяки різним механізмам дії.

Редуктаза – фермент, який виробляють мікроорганізми.

Резорбція – період, що триває від моменту потрапляння токсикантів в організм до моменту досягнення максимальної концентрації в крові.

Ретикулум ендоплазматичний – система каналів та пухирців у клітинах.

Рецептор – молекула на поверхні клітин чи клітинних органел, що специфічно реагує на подразник.

С

Сенсибілізація – зростання чутливості організму до дії подразника.

Соматогенна стадія – стадія гострого отруєння, яку розглядають як хімічну травму, ранню клінічну стадію якої називають токсикогенною.

Стафілококи – рід грампозитивних бактерій.

Стрептококи – рід грампозитивних бактерій.

Т

Тератогени – сполуки, що шкідливо впливають на ріст плоду та розвиток його клітин.

Токсикологія (від гр. *toxikon* – отрута та *logos* – вчення) – наука, яка вивчає властивості отруйних речовин та патологічні зміни в організмі, які спричинені ними.

Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів – це галузь токсикології, що вивчає потрапляння токсичних речовин у продукти харчування і косметичні засоби та їх вплив на системи та органи організму, а також можливість запобігання цьому впливу.

Токсикодинаміка – вивчення з позиції біохімії і фізіології механізму дії токсикантів.

Токсикокінетика – кількісне оцінювання часу перебування токсиканту в тілі протягом різних процесів: абсорбції, поширення і усунення (вивільнення) або очищення (внаслідок метаболізму і/або виділення) токсиканта.

Токсини бактерій – мікробні протеїни (ферменти), які в дуже низьких концентраціях здатні вбивати клітини господаря.

Ф

Фаготип – сукупність бактеріальних штамів з однаковою чутливістю до типового набору бактеріофагів.

Фагоцитоз – процес поглинання інородного тіла клітиною.

Фенілкетонурія – дуже рідкісний (1:15000) генетичний дефект.

Флюороз – хронічне захворювання кісткової тканини, яке характеризується болями в кістках, суглобах, м'язах, деформацією кісток і анкілозами суглобів.

Фунгіциди – пестициди проти збудників грибкових хвороб.

Х

Хіміко-токсикологічний аналіз – сукупність науково обґрунтованих методів, який застосовується на практиці для виділення, ідентифікації та кількісного визначення токсичних речовин.

Хлоракне – запалення сальних залоз.

Ц

Цвілеві гриби – це нижчі еукаріотні одноклітинні або міцеллярні організми.

Цитокіни – клас невеликих пептидів, які регулюють міжсистемні взаємодії в організмі.

Цитопенія – помірне зниження кількості певних формених елементів крові (лейкоцитів, тромбоцитів тощо).

Цитотоксичний ефект – дія, що призводить до загибелі клітини.

ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

- Абсорбція токсикантів 35, 50
Азаперол 209, 210
Азаперон 209, 210
Алкогольдегідрогеназа 67, 76
Алпоміній 122, 126, 128, 136, 140, 148
Алюмініон 127, 140, 141
Альбумін 40, 44, 48
Альдегіддегідрогеназа 67, 70, 77
Альдрін 113, 120
Амідази 61, 74
Амінооксидази 67, 70, 77
Аннато 248
Антибіотики 184, 185, 186, 188, 195, 197, 207, 210, 325
Антибіотики аліциклічної будови 188
Антибіотики ароматичного ряду 188
Антибіотики гетероциклічної структури 188
Антибіотики-поліпептиди 187, 188
Ароматизатори 248, 249, 276, 271, 295
Ароматичні речовини 265, 266
Арсен 16, 26, 52, 122, 126, 136, 140, 149
Аспартам 270, 271
Афлатоксини 215, 216, 217, 219, 220
Ацесульфам 271
Ацетилхолін 56, 107
Ацилювання 82, 84, 85
Бацитрацин 187
Бензилпеніцилін 180, 181
Бензойна кислота 260, 261, 273, 274
Бі-58 114
Біотики 4, 23
Бордоська рідина 117
Борна кислота 262, 263
Ботулізм 6, 12, 18, 19, 219, 221, 233–235
Брильянтовий голубий 282
Британський антилоїзит 127, 128
Бутилгідроксисанізол 263, 264
Бутилгідрокситолуол 263–265
Важкі метали 13, 122, 123, 139, 144_146, 240
Вазелін 284
Винна кислота 255
α-Випромінювання 147
β-Випромінювання 147
γ-Випромінювання 147
Відновлення ксенобіотиків 412
Гексаметилентетрамін 258, 259
Гексахлорциклогексан 112
Гемоглобін 87
Гентаміцин 183, 185
Гідроксилювання 61, 63–66, 111
Гептахлор 104, 110
Гідроліз 61, 73, 77, 82
Гліцин 84, 251
Глутамінова кислота 251
Гомеостаз 3, 9, 21–23, 30, 127, 192, 289, 306
Грамїцидини 175
Гранично допустима концентрація 27–30, 86, 306
Гризін 174
Двоокис сірки 261
ДДВФ 114, 115
ДДТ 4, 24, 75, 104, 105, 108, 109, 110, 113, 118
Депис
Дигідрострептоміцин 174, 182, 185
Диметилдикарбонат, 259
β-Дигідрогептахлор 110
Дисгомеостаз 22, 30, 307
Диметиламіноетанол 272
Диметилдикарбонат 259
Диметилмеркурій 129–130
Дифенілтіокарбазон 128
Дихальна система 31
Дихлофос 4, 104, 113, 119, 120
Діацетил, 252
Діацетоксискирпенол, 199
Діетилфталат, 279, 280, 281
Дільдрін, 110
ДНК, 25, 72, 77, 124, 125, 137, 138, 149, 164, 175, 204, 218, 261, 275
Доза токсиканту, 27
Допустима добова доза, 28, 178, 186, 189, 307
Екзотоксини, 221, 307
Елімінація, 307
Ендотоксини, 5, 221, 222, 307
Ендоцитоз, 55, 307
Епоксидування, 61, 64
Еритрозин, 247
Еритроміцин 64, 179, 186
Естерази 61, 68, 74
Етилмеркурій 116, 129
Жовтий захід 282
Залишкова кількість пестицидів 27
Зеараленон 199, 206
Імідан 115
Імунодефіцит 151, 152, 307
Інтегральні білки 51
Інтоксикація 5, 19, 219, 225–237
Іонізуюче випромінювання 209
Ісландитоксин 199
Кадмій 18, 122, 123, 126–128, 133–136, 140, 141
Казеїн 157
Камфехлор 104, 111
Канцерогени 14, 26, 63, 69, 283
Каптан 111
Каразолол 194
Карбофос 113, 114
Клітинні мембрани 31, 49, 53, 56, 59, 190
Коефіцієнт розподілу 42, 52
Кон'югації з глюкуроновою кислотою 4, 76
Кон'югації з сульфатами 4, 78, 85
Консерванти 258, 273, 275, 276
Косметичні засоби 38, 268, 273, 275, 276, 282, 310
Кротоцин 199
Ксенобіотики 9, 22, 24, 25, 47, 295, 308
Купронафт 117
Куприкол 117
Купритокс 117
Купрум 124, 125, 128, 135
Лактат 133, 255, 256
Лаурилсульфат натрію 271
Левоміцитин 174, 179
Ліндан 104, 112
Ліпопротеїни високої щільності 40
Ліпопротеїни дуже низької щільності 40
Ліпопротеїни низької щільності 40
Лютіоскирин 199
Максимально допустимий рівень залишків токсикантів 29
Малат 255
Малатіон 104
Меркурій 129, 130, 131
Метаболізм 3, 60, 241
Метилдібромоглутаронітрил 275
Метилування 79, 80
Мідний купорос 117
Міжклітинний шлях абсорбції 36
Мікотоксини, 5, 26, 198, 199, 204, 206, 210, 211, 308
Мурашина кислота, 262
Мутагени, 14, 308
Неоміцин, 185
Ніваленол, 199
Нікель, 124, 137, 138
Нітрати 86, 88, 91, 293, 294
Ніттрозаміни 93
Ортофосфатна кислота, 255
Парабени 274, 276
Параметр очищення, 44
Пасивна дифузія 3, 55, 56, 59, 309
Патулін 199, 206
Пеніциламін 128, 129
Пеніциліни 181
Період резорбції 27
Пероксид водно 262
Пестициди 103, 105, 309
Печінка 178, 181, 185, 186, 189, 194
Підпорогова доза 28
Піноцитоз 55, 56, 309
Плюмбум 18, 34, 49, 80, 122, 126–128, 131–133, 136, 142, 148, 261
Поліміксини 187
Поліхлорокамфен 111
Поліциклічні ароматичні вуглеводні 63, 72, 241
Пропіонова кислота 259
Простогландин синтаза 61
Радіонукліди 146, 148, 153, 160, 170
Радіопротектори, 309
Редуктази 61
Рецептори 3, 58
Рівень вмісту залишків 28
Ріогор 113, 114
Рорідин 204
Рубратоксин 199, 207
Сальмонельоз 6, 230, 231, 237
Сахарин 252
Синтетичні мускуси 279
Синтетичні пиретроїди 103
Сорбінова кислота 259, 260, 266, 274
Спородесмін 199
Стафілококи 225, 310
Стрептококи 227, 310
Стрептоміцин 181, 182, 185
Судова хімія 8, 11
Сукцинілхолін 33

Сульфадимідин 174
Тартразин 246
Тератогени 14, 310
Тетрацикліни 177, 178
Токсафен 104
Токсикокінетика 13, 310
Токсикологічна хімія харчових продуктів та косметичних засобів 2, 7, 9, 12, 20, 310
Токсична доза 89, 138
Токсоїда Антонова 5, 223
Транспорт токсикантів 32, 40
Триетаноламін 272
Тріхотецени 210
Уротропін 258
Фагоцитоз 55, 310
Фальтан 111
Ферменти 56, 60, 61, 64, 73, 82, 91
Флавіновмісні монооксигенази 61
Флавіновмісні монооксигеназні системи 3, 68
Фолпет 112
Формальдегід 258, 274, 275
Фосмет 115
Фосфамід 113, 114, 116
Фосфогліцерид 49
Фосфорорганічні пестициди 108, 121

Фталан 111
Фталофос 107, 108, 115
Фузаріогенін 199
Фунгіциди 310
Харчові барвники 245
Харчові отруєння 220, 228
Хінін 252
Хлорамфенікол 175, 179
Хлоровінфос 114
Хлорокис купруму 117
Хлорорганічні пестициди 105, 121
Хлорофос 4, 113, 114, 119, 120
Цикламаг 262, 263
Циклооксигеназа 4, 61, 71
Цинк 122, 124, 126, 128, 131, 135, 140, 141, 215
Цистеїн 80, 82, 95, 128, 163
Цитохром P450, 3, 61, 63
Цитрат 255, 259
Частота виявлення пестицидів 28
Червоний 2G 247
Червоний амарант 244
Шкіра 34, 36, 194
Шкірна абсорбція 3, 34
Шлунково-кишковий тракт 14, 23, 31, 32, 34, 46, 137, 207, 220

Книги для навчання і роботи!

Гетьманчук Ю. П., Братичак М. М.
ХІМІЯ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК

Підручник. – 2008. – 460 с.
ISBN: 978-966-553-807-3

Затвердило Міністерство освіти і науки України

Запропоновано поглиблений курс з хімії високомолекулярних сполук, що охоплює класифікацію, будову, номенклатуру полімерів та способи їхнього одержання. В окремих розділах розглянуто отримання високомолекулярних сполук радикальною, йонною і координаційно-йонною полімеризацією та поліконденсацією, а також хімічні реакції полімерів.

Для студентів, аспірантів, викладачів хіміко-технологічних спеціальностей вищих навчальних закладів та наукових працівників.

Братичак М. М., Гетьманчук Ю. П.
ХІМІЧНА ТЕХНОЛОГІЯ СИНТЕЗУ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ СПОЛУК

Підручник. – 2009. – 416 с.
ISBN: 978-966-553-752-6

Затвердило Міністерство освіти і науки України

Запропоновано поглиблений курс з хімічної технології синтезу високомолекулярних сполук. Розглянуто промислові методи одержання полімерів радикальною, йонною і координаційно-йонною полімеризацією та поліконденсацією, а також полімераналогічними перетвореннями природних і синтетичних високомолекулярних сполук. Окремі розділи стосуються синтезу полімерів (олігомерів) з пероксидними групами, нафтополімерних смол та виробництва сполук, які слугують ініціаторами радикальної полімеризації мономерів.

Для студентів, аспірантів, викладачів хіміко-технологічних спеціальностей вищих навчальних закладів та наукових працівників.



Видавництво Львівської політехніки

Книги можна замовити за адресою: вул. Ф. Колесси, 2, корп. 23А, м. Львів, 79000
тел. +380 32 2582146, факс +380 32 2582136, vlp.com.ua, vmr@vlp.com.ua



НАВЧАЛЬНЕ ВИДАННЯ

Воронов Станіслав Андрійович
Стецишин Юрій Богданович
Панченко Юрій Васильович
Васильєв Віктор Петрович

**ТОКСИКОЛОГІЧНА
ХІМІЯ
ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ
ТА КОСМЕТИЧНИХ
ЗАСОБІВ**

Редактор *Ольга Дорошенко*
Коректор *Наталія Колтун*
Технічний редактор *Лілія Саламін*
Комп'ютерне верстання *Наталії Максимюк*
Художник-дизайнер *Уляна Келеман*

Здано у видавництво 09.09.2010. Підписано до друку 19.11.2010.

Формат 70×100¹/₁₆. Папір офсетний. Друк офсетний.

Умовн. друк. арк. 25,5. Обл.-вид. арк. 20,3.

Дод. наклад 300 прим. Зам. 101001.

Видавець і виготівник: Видавництво Львівської політехніки
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 751 від 27.12.2001 р.

вул. Ф. Колесси, 2, Львів, 79000
тел. +380 32 2582146, факс +380 32 2582136
vlp.com.ua, ел. пошта: vmtg@vlp.com.ua



Воронів Станіслав Андрійович, доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри органічної хімії Національного університету "Львівська політехніка". Закінчив хіміко-технологічний факультет Львівського політехнічного інституту. Є головою Спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 із захисту докторських дисертацій, член Комітету з державних премій України у галузі науки і техніки, нагороджений почесним званням «Заслужений діяч науки і техніки України». Під його керівництвом захищено 5 докторських та 18 кандидатських дисертацій.

Науковий доробок – понад 600 друкваних праць. Є співавтором підручника "Органічна хімія" з грифом Міносвіти (видання 2001, 2002, 2006, 2009 років) та навчального посібника "Органічна хімія", 3 наукових монографій.

Наукові інтереси: органічна та біоорганічна хімія, високомолекулярні сполуки, пероксидні сполуки, токсикологічна хімія.



Стецишин Юрій Богданович, кандидат хімічних наук. Закінчив біологічний факультет Львівського національного університету імені Івана Франка. Автор понад шістдесяті наукових публікацій. Двічі отримував грант Президента України для молодих вчених (2007 та 2009 рр.).

Наукові інтереси: токсикологія харчових продуктів, методи виділення токсикантів з харчових продуктів та сировини, дослідження взаємодії токсикантів з полімерними матрицями.



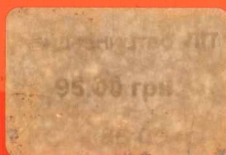
Панченко Юрій Васильович, кандидат хімічних наук, доцент. Закінчив факультет технології органічних речовин Львівського політехнічного інституту. Автор понад ста десяти наукових публікацій.

Наукові інтереси: органічна хімія, пероксидні сполуки, токсикологічна хімія, харчові та біологічно активні добавки.



Васильєв Віктор Петрович, кандидат хімічних наук, доцент. Закінчив факультет технології органічних речовин Львівського політехнічного інституту. Автор понад дев'яноста наукових публікацій.

Наукові інтереси: органічна хімія, пероксидні сполуки, токсикологічна хімія, харчові добавки, технології харчових виробництв.



ISBN 978-617-607-001-6



9 786176 070016 >