

Genotoksičnost naravnih kemikalij

Genotoxic properties of natural chemicals

Borut POLJŠAK¹

POVZETEK:

Zakonodaja, ki ureja področje zdravstvene ekologije, je usmerjena k minimiranju vnosa sintetičnih spojin, ki jih človeško telo dobi iz vode, zraka in hrane. Večino kemikalij človek vnese v svoje telo s hrano. Od tega je 99,9 % kemikalij, ki jih človek zaužije, naravnega izvora. Zakonodaja večino tveganj opredeljuje z vnosom sintetičnih kemikalij: to je preko vode, zraka in živil. Zelo nizke vrednosti sintetičnih kemikalij, ki jih ljudje vnašamo v telo z ostanki pesticidov z vodo in hrano predstavljajo le majhen prispevek k nastanku rakastih obolenj. Predpostavljamo, da je problematika vnosa naravnih genotoksičnih snovi in njihovo tveganje za zdravje ljudi premalo raziskano področje.

KLJUČNE BESEDE:

genotoksičnost, rak, prehrana, naravni pesticidi

ABSTRACT:

The regulations regarding the field of health – ecology is dealing with synthetic compounds intake minimisation entering human body by drinking water, breathing air and food ingestion. However, the great deal of ingested pesticides is of natural origin – compounds naturally present in fruit and vegetable. Synthetic chemicals which enter our bodies as residua in drinking water and food, represent only the minor part of pesticides we ingest and thus do not influence a lot to the cancer incidence. The major part of pesticides (99.9 %) is ingested as naturally present pesticides synthesised by plants themselves. The field of natural pesticides present in food and its impact on health is not researched enough by the mean of risk assessment.

KEY WORDS:

Genotoxicity, Cancer, Food, Natural pesticides

¹ Borut Poljšak
Univerza v Ljubljani,
Visoka šola za zdravstvo, Poljanska 26a,
SI - 1000 Ljubljana, Slovenija
University of Ljubljana,
College of Health Studies, Poljanska 26a,
SI - 1000 Ljubljana, Slovenia
E-mail: borut.poljsak@vsz.uni-lj.si

Gledano v celoti še ni neposrednega dokaza, da sintetični polutanti iz okolja vplivajo na incidenco rakavih obolenj pri človeku.

Najverjetnejši vzroki za nastanek raka so naslednji:

- Kajenje
- Neuravnotežena prehrana
- Kronične infekcije
- Hormonsko neravnovesje
- Staranje celic

UVOD IN OPIS PROBLEMA

Kot kažejo epidemiološke raziskave, imata tako onesnaženost delovnega kot bivalnega okolja le manjši pomen pri celotnem bremenu raka. Večji pomen imajo kajenje, neustrezna prehrana in alkoholizem. Gledano v celoti še ni neposrednega dokaza, da sintetični polutanti iz okolja vplivajo na incidenco rakavih obolenj pri človeku [1]. Nekatere epidemiološke študije so sicer potrdile povezavo med visokimi koncentracijami polutantov okolja in incidenco raka, vendar gre za šibke povezave. Rezultati študij si medsebojno nasprotujejo in v študijah ni vnesene korekcije zaradi vpliva ostalih faktorjev, kot so npr. kajenje, uživanje sadja in zelenjave ter infekcije [2]. Dole in Peto [3] sta ugotovila, da prehrana povzroča do 30 % povečano možnost obolevnosti za rakom (tabela 1).

Tabela 1:

Vzroki za nastanek raka [3].

Dejavniki	Delež vseh smrti za rakom	
	Najboljša ocena (%)	Interval sprejemljivih ocen (%)
Kajenje	30	25-40
Alkohol	3	2-4
Prehrana	35	10-70
Dodatki v prehrani	<1	5-2
Spolno življenje	7	1-3
Poklic	4	2-8
Onesnaženost okolja (voda, zrak, hrana)	4	1-5
Industrijski izdelki	<1	1-2
Zdravila	1	0,5-3
Ionizirajoče sevanje naravnega ozadja in UV	3	2-4
Infekcije	10?	1-?
Neznano	?	?

Najverjetnejši vzroki za nastanek raka so naslednji:

- Kajenje: krivec za nastanek tretjine rakastih obolenj (kajenje v 90 % povzroča pljučnega raka).
- Neuravnotežena prehrana: povzroča tretjino rakastih obolenj (prehrana, v kateri primanjkuje sadja in zelenjave).
- Kronične infekcije, predvsem v nerazvitem svetu.
- Hormonsko neravnovesje: pogojeno predvsem z načinom življenja.
- Staranje celic.

Neuravnotežena prehrana in hormonsko neravnovesje

Energijsko bogata hrana povzroča debelost in mnogi hormoni, ki so udeleženi v razvoju debelosti, so pomembni tudi za iniciacijo in promocijo tumorjev. Npr. spolni hormoni: pri bolnikih z anoreksijo in podhranjenostjo se lahko razvije neplodnost oz. zakasnitev v puberteti, medtem ko pride pri osebah s preseženo telesno težo do pretirane ekskrecije spolnih hormonov povezane z rakom dojke in raki reproduktivnega sistema.

Raziskave kažejo, da je vsebnost maščob in skupen vnos energije povezan z nastankom raka na debelem črevesju in nastankom raka dojke. Poskusi z restriktivnimi dietami na živalih kažejo, da manjši vnos maščob in omejen vnos energije bistveno zmanjša verjetnost pojavljanja rakastih obolenj. Mehanizmi niso popolnoma jasni. Možni dejavniki, ki povečajo možnosti obolenj pri prekomernem uživanju maščob so:

- povečana produktivnost reaktivnih kisikovih zvrsti, ki je povezana z oksidacijo lipidov [4],
- sprememba v regulaciji hormonskega mehanizma,
- neposreden vpliv na celične procese, ki sodelujejo pri sintezi deoksiribonukleinske kisline (DNK) in popravljanju napak DNK.

Medtem, ko ima rastlinska hrana veliko vlaknin (upočasnitev prebave, več časa imamo občutek sitosti) – posledično zaužijemo manj kalorij in veliko zaščitnih snovi. Pomanjkanje nekaterih makrohranil, kot so folna kislina, niacin, selen, cink, vitamini b-kompleksa, bistveno vplivajo na pojav napak na DNK in kromosomih [5]. Pri ljudeh, ki uživajo premalo sadja in zelenjave pride do pomanjkanja folne kisline in posledično do povečanja uracila v DNK, kar povzroča poškodbe kromosomov [6].

OSTALI (PREMALO RAZISKANI) DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK RAKA

Kisik in z njim povezano staranje celic

Obolevnost za rakom je delno povezana z normalnim procesom staranja. Zaradi dihanja prihaja v mitohondrijih do "uhajanja" reaktivnih kisikovih spojin, kot so OH^\cdot , $\text{O}^{2-\cdot}$ in H_2O_2 . Te molekule, ki so mutagene in poškodujejo celične organele ter deoksiribonukleinsko kislino, dnevno nastajajo v človeških celicah. Ocenjuje se, da človeška celica metabolizira dnevno 10^{12} molekul kisika, s tem proizvede 3×10^9 molekul vodikovega peroksida na uro, kar vodi v nastanek 2×10^4 oksidativnih poškodb DNK dnevno za posamezni človekov genom.

Kronična vnetja

Kronična vnetja povzročijo tretjino rakastih obolenj, predvsem v nerazvitem svetu zaradi neurejenih sanitarno-higienskih razmer. Bele krvničke in ostale fagocitne celice imunskega sistema uničujejo bakterije, parazite in z virusi infektirane celice tako, da izločajo močno reaktivne in s tem mutagene kisikove spojine. Te spojine sicer uničijo patogene mikroorganizme in preprečijo akutno smrt zaradi sepse, vendar istočasno povzročajo oksidativne poškodbe DNK, mutacije, ki vodijo v iniciacijo

Raziskave kažejo, da je vsebnost maščob in skupen vnos energije povezan z nastankom raka na debelem črevesju in nastankom raka dojke.

Pri ljudeh, ki uživajo premalo sadja in zelenjave pride do pomanjkanja folne kisline in posledično do povečanja uracila v DNK, kar povzroča poškodbe kromosomov

pri procesu nastanka raka. Tudi posamezni virusi lahko povzročijo nastanek mutacij na molekuli DNK.

Sintetični in naravni pesticidi

Napačna je trditev, da se bodo z zmanjšanjem reziduov pesticidov in njihovih metabolitov v hrani, zmanjšala z dieto povezana rakasta obolenja. Sadje in zelenjava pomembno doprineseta k preprečevanju rakastih obolenj. Zmanjšana uporaba pesticidov bo povzročila manjšo količino pridelka, kar bo povzročilo dvig cen sadja in zelenjave. Tako bo ta vrsta živil postala nedostopna revnejšemu sloju prebivalstva. Povečano zaužitje sadja dokazano vpliva na zmanjšanje rakastih obolenj, kardiovaskularnih bolezni in katarakto [7].

Delež izpostavljenosti sintetičnim kemikalijam predstavlja le majhen odstotek napram ostalim mutagenim faktorjem. Kar 99,9 % kemikalij, ki jih ljudje zaužijemo, je naravnega izvora. Celotna zaužita količina sintetičnih pesticidov je majhna v primerjavi s količino pesticidov, ki jih rastline proizvajajo same in jih človek vnese v telo pri vsakodnevem hrnjenju [7,8]. Te pesticide rastline proizvajajo same zaradi lastne obrambe pred plesnimi, insekti in ostalimi herbivori. Količina proizvedenih pesticidov je različna glede na posamezno vrsto rastline.

Ocenjuje se, da človek zaužije okoli 1.500 mg naravnih pesticidov dnevno, kar je 10.000 krat večja količina kot jo dobi iz sintetičnih pesticidov [9,14]. Delež kemikalij, ki so ocenjene kot kancerogene prikazuje tabela 2.

Tabela 2:

Delež kemikalij, ki so ocenjene kot kancerogene [9].

	Razmerje	Delež (%)
1 Testirane kemikalije na podganah in miših	350/590	59
1.1 Naravne kemikalije	79/139	57
1.2 Sintetične kemikalije	271/451	60
2 Testirane kemikalije na podganah ali miših	702/1348	52
2.1 Naravne kemikalije	37/71	52
2.1.1 Toksini plesni	14/23	61
2.1.2 Kemikalije v praženi kavi	21/30	70

Povečano uživanje sadja dokazano vpliva na zmanjšanje rakastih obolenj, kardiovaskularnih bolezni in katarakto [7]. Antioksidanti v sadju in zelenjavi vzpodbudno delujejo na imunski sistem in nevtralizirajo genotoksične snovi v sadju in zelenjavi. National cancer institute (ZDA) priporoča dnevno zaužitje petih obrokov sadja in zelenjave. Tudi priporočila Ministrstva za zdravje RS so podobna. Mikroelementi in antioksidanti v sadju in zelenjavi imajo antikancerogeno delovanje. Tabela 3 prikazuje rezultate epidemioloških študij povezave med uživanjem sadja in zelenjave ter znižano incidenco raka.

National cancer institute (ZDA) priporoča dnevno zaužitje petih obrokov sadja in zelenjave.

Tabela 3:

Pregled rezultatov epidemioloških študij, ki so iskale povezavo med uživanjem sadja in zelenjave ter znižano incidenco raka [10].

Mesto nastanka raka	Delež raziskav, ki dokazujejo korelacijo med povečanim uživanjem sadja in zelenjave in zmanjšano incidenco raka
Pljuča	24/25
Ustna votlina	9/9
Grlo	4/4
Želodec	17/19
Trebušna slinavka	9/11
Maternica	7/8
Mehur	3/5
Kolorektalni	20/35
Dojke	8/14
Jajčniki	3/4
Prostata	4/14
Skupno	129/172

Gensko spremenjeni organizmi

Človek lahko z genskim manipuliranjem vpliva na povečanje odpornosti rastlinskih vrst pred nadležnimi insekti. Toda na takšne rastline bi morali biti še posebej pozorni, saj se je izkazalo, da se je gensko spremenjeni zeleni povečala koncentracija psoralena iz $800 \cdot 10^{-9}$ na $6.200 \cdot 10^{-9}$ (ppb – parts per billion; delež na miliardo) [11]. Furanokumarini (psoraleni) povzročijo spremembe na koži po zunanji ali notranji uporabi in ob izpostavljenosti UV sevanju.

Pitje kave

Poglejmo si primer pražene kave. Kava vsebuje več tisoč spojin. Testirali so jih le 30 %. Ugotovljeno je bilo, da ima ena skodelica kave toliko vrst možnih kancerogenih snovi (naravno prisotnih), kolikor jih v enem letu zaužijemo s hrano, ki je bila obdelana s sintetičnimi pesticidi (tabela 4).

Tabela 4:

Naravno prisotne spojine v praženi kavi [12].

Kancerogene	Acetaldehid, benzaldehid, benzen, benzofuran, benzo(a)piren, kofeinska kislina, katehol, 1,2,6-dibenzantracen, etanol, etilbenzen, formaldehid, furan, furfural, vodikov peroksid, hidrokinon, limonen, stiren, toluen, ksilen.
Nekancerogene	Akrolein, bifenil, holin, eugenol, nikotinamid, nikotinska kislina, fenol, biperidin.
Neopredeljene	Kofein.
Netestirane kemikalije	~1000 kemikalij.

Kava vsebuje več tisoč spojin. Testirali so jih le 30 %. Ugotovljeno je bilo, da ima ena skodelica kave toliko vrst možnih kancerogenih snovi (naravno prisotnih), kolikor jih v enem letu zaužijemo s hrano, ki je bila obdelana s sintetičnimi pesticidi.

Raziskave so pokazale, da so številna živila, ki jih pripravljamo s sušenjem, praženjem, kuhanjem in pečenjem na žaru mutageno aktivna.

Kadar je meso termično obdelano, nastajajo v njem heterociklični amini v reakcijah z živalskimi beljakovinami pri visokih temperaturah.

Problem uživanja kave je tudi v prisotnosti kofeina, ki vpliva na celični delitveni cikel. Ko celica zazna, da je prišlo do napake pri prepisovanju baz z DNK, se sprostijo ekscizijski encimi, ki te napake izrežejo in popravijo. Za takšno popravilo je potreben čas. Celica s številnimi proteinskimi kinazami upočasni celični delitveni cikel. Kofein pa povzroči, da se celica med delitvijo izogne varovalnim mehanizmom, ki upočasnijo celično delitev. Zaradi tega pride do delitve celice, še preden so vse baze DNK popravljene. To pripelje do razmnoževanja mutiranih celic in sproži fazo iniciacije pri nastanku raka.

Termično obdelana živila

Po nekaterih podatkih vnesemo s hrano v organizem kar dve tretjini kancerogenih kemikalij. Živila so kompleksne zmesi, ki vsebujejo na stotine kemičnih sestavin, tudi mutagene. Raziskave so pokazale, da so številna živila, ki jih pripravljamo s sušenjem, praženjem, kuhanjem in pečenjem na žaru mutageno aktivna. Reakcije neencimskega rjavenja verjetno izzovejo nastanek mutagenov v toplotno obdelanih živilih. Raztopine ogljikovih hidratov in aminokislin po segrevanju pokažejo mutageno aktivnost [15]. Po toplotni obdelavi nastajajo v različnih skupinah živil naslednje toksične kemikalije: lipidni peroksidi, hidroksi maščobne kisline, policiklični aromatski ogljikovodiki, akrilamid, itd. Količina nastalih oksidiranih spojin je odvisna od temperature, trajanja procesa in količine kisika.

Akrilamid v termično obdelani hrani

Švedski znanstveniki, ki proučujejo prehrano so ugotovili, da vrečka pečenega krompirčka (Chips) vsebuje do 500 krat večjo koncentracijo akrilamida od najvišje dovoljene, ki jo je določila Svetovna zdravstvena organizacija (WHO). Akrilamid nastaja zaradi reakcije med sladkorji (glukoza, fruktoza) in aminokislino asparagin. Akrilamid je bil odkrit v pečenih in ocvrtih škrobovih živilih: pomfrit, čips, piškoti, krhklji, kolački ipd.

Meso in policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH)

Policiklični aromatski ogljikovodiki nastajajo s pirolizo maščob pri toplotni obdelavi zaradi nepopolnega gorenja nad 200 °C. Piroliza maščob nastane ob direktni izpostavljenosti ognju ali ko maščoba kaplja po žaru in se hlapi le-teh absorbirajo v meso. Kadar je meso termično obdelano, nastajajo v njem heterociklični amini v reakcijah z živalskimi beljakovinami pri visokih temperaturah. Heterociklični amini so mutageno aktivni, spodbujajo nastanek prostih radikalov in močno poškodujejo celični genetski material DNK. Raziskave so potrdile, da so te spojine mutagene in kancerogene ter povzročajo razvoj raka na različnih organih: jetrih, mlečnih žlezah, koži, tankem črevesu, debelem črevesu, prostati, mehurju, ledvicah in dvanajstniku.

Hormonska motila

Trditev, da so le sintetične kemikalije hormonski disruptorji, je napačna. Vsakdanja prehrana vsebuje številne spojine z estrogeno aktivnostjo, ki

je lahko do 1000 krat večja od aktivnosti sintetičnih kemikalij. Ravno tako lahko sam življenjski slog spremeni raven endogenih hormonov v telesu. Največ fitoestrogenov je npr. v soji in sojinih izdelkih. Estrogen se nahaja tudi v lanenih semenih, v sončničnih semenih, sezamu, žitih, stročnicah in orehih. Veliko raziskav nakazuje, da fitoestrogeni delujejo antikancerogeno [13].

Testiranje genotoksičnih kemikalij

Ker so naravno prisotne kemikalije del človeške evolucije in ker so sintetične kemikalije novejšega izvora, je zakonodaja usmerjena le v testiranje sintetičnih kemikalij. Testiranje umetnih kemikalij se opravlja pomanjkljivo zaradi visoke cene testiranj in zaradi prevelikega števila novih kemikalij, ki dnevno prihajajo na trg. V ZDA so raziskali možne vnose kancerogenih snovi na povprečnega državljana [12]. Podatki so prikazani v tabeli 5.

Tabela 5:

Razvrstitev možnih vnosov kancerogenih snovi na povprečnega državljana ZDA [1].

Tveganje (HERP)	Povprečna dnevna izpostavljenost	Doza kancerogene spojine	TD ₅₀ (na podganah) (mg/(kg dan))
14	Fenobarbital: ena spalna tableta	Fenobarbital: 60 mg	+
6,8	1,3 butadien: delavci v proizvodnji gume	1,3 butadien: 66 mg	261
6,1	Tetrakloretilen: delavci v kemični čistilnici	Tetrakloretilen: 433 mg	101
4	Formaldehid: poklicna izpostavljenost	Formaldehid: 6,1 mg	2,19
2,1	Pivo: 257 g	Etilni alkohol: 13,1 ml	9110
0,9	Metilenklorid: poklicna izpostavljenost	Metilenklorid: 471 mg	724
0,5	Vino: 28 g	Etilni alkohol: 3,36 ml	9110
0,4	Zrak v stanovanju	Formaldehid: 295 mg	2,19
0,1	Kava: 13,3 g	Kavna kislina: 23,9 mg	297
0,04	Zelena solata: 14,9 g	Kavna kislina: 7,90 mg	297
0,03	Pomarančni sok: 138 g	d-Limonen: 4,28 mg	204
0,02	Gobe (<i>Agaricus bisporus</i> : 2,55 g)	Mešanica hidrazinov	-
0,02	Jabolko: 32 g	Kavna kislina: 3,40 mg	297
0,02	Kava: 13,3 g	Katehol: 1,33 mg	118
0,02	Kava: 13,3 g	Furfural: 2,09 mg	683
0,008	Aflatoksin	Aflatoksin: 18 ng	0,0032
0,006	Kava: 13,3 g	Hidrokinon: 333 mg	82,8
0,005	Korenje: 12,2 g	Anilin: 624 mg	194C
0,004	Beli kruh: 67,6 g	Furfural: 500 mg	683
0,002	DDT	DDT: 13,8 mg	84,7
0,0007	TCDD	TCDD: 120 pg	0,0000235
0,005	Jasminov čaj: 2,19 g	Benzil acetat: 504 mg	-
0,0003	Pivo: 257 g	Furfural: 39,9 mg	683
0,0003	Voda iz vodovoda: 1 L	Kloroform: 17 mg	262
0,0002	Zelena: 7,95 g	8-metoksipsoralen: 4,86 mg	32,4
0,00008	PCB	PCB: 98 ng	1,74
0,00007	Toast (popečen kruh): 67,6 g	Uretan: 811 ng	41,3
0,000001	Lindan	Lindan: 32 ng	-

Testiranje umetnih kemikalij se opravlja pomanjkljivo zaradi visoke cene testiranj in zaradi prevelikega števila novih kemikalij, ki dnevno prihajajo na trg.

Za večino kemičnih snovi danes ne vemo kakšne učinke povzročajo pri človeku, saj niso bile preizkušene. Snovi, za katere je mogoče izdelati celotno oceno škodljivosti je komaj 2 %. Tabela 6 prikazuje delež testiranih kemikalij na različne segmente izdelave ocene tveganja [16].

Tabela 6:

Delež testiranih kemikalij na različne segmente izdelave ocene tveganja [16].

Učinek	Znani podatki (ocena IPCS za leto 1992), delež v %	Znani podatki (ocena ECB za leto 1996), delež v %
Akutna toksičnost	90	90
Sub-akutna toksičnost	30	53
Kancerogeno delovanje	10	Ni podatka
Mutageno delovanje	50	62
Vpliv na plodnost	10	20
Teratogeno delovanje	30	30
Akutno ekotoksično delovanje (test z daphnio ali z ribami)	50	55
Kratkotrajen ekotoksični test		
z algami	5	20-30
Strupenost na kopenske organizme	<5	5

Dolžnost zakonodajne politike je, da izpostavi tista tveganja, ki so najbolj škodljiva za zdravje državljanov z namenom, da reši čim več življenj in zniža stroške zdravljenja.

EPA (Ameriška agencija za varstvo okolja) porabi le 10 % denarja za financiranje biomedicinskih raziskav in do 90 % sredstev za urejanje zakonodajne politike.

ZAKLJUČEK

V življenju smo izpostavljeni številnim škodljivim učinkom na naše zdravje. Dolžnost zakonodajne politike je, da izpostavi tista tveganja, ki so najbolj škodljiva za zdravje državljanov z namenom, da reši čim več življenj in zniža stroške zdravljenja. Vendar je zakonodaja usmerjena v preprečevanje zelo nizkih koncentracij okoljskih polutantov- kemikalij antropogenega izvora, medtem ko analiz genotoksičnih snovi, ki so endogenega izvora v rastlinah, ne opravljamo.

Sodobna tehnika omogoča detekcijo vedno nižjih koncentracij polutantov, vse tja do 10⁻⁶. Temu sledi zakonodaja tako, da znižuje dovoljene koncentracije npr. pesticidov v vodi in živilih. Okoljski polutanti antropogenega izvora doprinesejo le k do 5 % povečani obolevnosti za rakom. Tak način varovanja zdravja je dražji in manj učinkovit, kot je izobraževanje in motiviranje prebivalstva za bolj zdrav način življenja, zmanjševanje kajenja, spodbujanje rekreacije in zdravega načina prehranjevanja, skratka za ukrepe, ki bi lahko bistveno vplivali na znižano izpostavljenost kancerogenim snovem (alkoholu, cigaretnemu dimu) in bistveno vplivali na zniževanje incidence raka. EPA (Ameriška agencija za varstvo okolja) porabi le 10 % denarja za financiranje biomedicinskih raziskav in do 90 % sredstev za urejanje zakonodajne politike.

Problem zakonodaje je v tem, da omenjene kancerogene in genotoksične snovi v živilih niso regulirane in njihova tveganja na zdravje niso opredeljena, saj mejnih vrednosti za navedena onesnažila v živilih še ni

postavljenih. Države EU imajo izdelane zahteve glede dopustnih aditivov v hrani in glede ostankov pesticidov in drugih kontaminantov.

Odperto ostaja področje genotoksičnih spojin, ki so v živilih bodisi naravno prisotne ali pa nastajajo pri tehnološki obdelavi. Dejstvo je, da nekatere naravne kemikalije ne bi ustrezale zakonskim kriterijem, ki veljajo za sintetične kemikalije (npr. psoralena v zeleni), vendar tega nihče ne upošteva, ker gre za naravno prisotne spojine. Zelo nizke vrednosti sintetičnih kemikalij, ki jih ljudje vnašamo v telo kot rezidua pesticidov z vodo in hrano, predstavljajo le manjšo možnost nastajanja rakastih obolenj.

Dejstvo je, da nekatere naravne kemikalije ne bi ustrezale zakonskim kriterijem, ki veljajo za sintetične kemikalije (npr. psoralena v zeleni), vendar tega nihče ne upošteva, ker gre za naravno prisotne spojine.

LITERATURA

- [1] Ames B, Gold L. Pollution, pesticides and cancer misconceptions. What risk? Oxford: Butterworth Heinemann, 1997: 173-191.
- [2] Ames B, Gold L, Willett W. The causes and prevention of cancer. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 5258-5265.
- [3] Doll R, Peto R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the USA today. J Natl Canc Inst 1981; 66: 1191-1308.
- [4] Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. Toxicology 2002; 181-182: 2219-2222.
- [5] McCall MR, Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? Free Rad Biol Med 1999; 26: 1034-1053.
- [6] Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, Wickramasinghe SN, Everson RB, Ames BN. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 3290-5.
- [7] Ames B, Shigenaga M, Hagen T. Oxidants, antioxidants, and the degenerative disease of aging. Proc Natl Acad Sci USA 1993a; 90: 7915-7922.
- [8] Ames B, Shigenaga M, Gold L. DNA lesions, inducible DNA repair, and cell division: Three key factors in mutagenesis and carcinogenesis. Environm Health Perspect 1993b; 101: 35-44.
- [9] Ames B., Gold L. Chemical carcinogenesis: Too many rodent carcinogens. Proc Natl Acad Sci USA 1990a; 87: 7772-7776.
- [10] Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 1992; 18: 1-29.
- [11] Ames B, Profet M, Gold L. Natures chemicals and synthetic chemicals: Comparative toxicology. Proc Natl Acad Sci USA 1990b; 87: 7782-7786.
- [12] Ames B, Magaw R, Gold L. Ranking possible carcinogenic hazards. Science 1997; 236: 271-280.
- [13] Korošec L. Fitoestrogeni in njihov vpliv na raka – zvezniki ali sovražniki? V: Gašperlin, Lea (ur.), Žlender, Božidar (ur.). Karcinogene in antikarcinogene komponente v živilih. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, Oddelek za živilstvo, 2006, str. 189.
- [14] Ames B, Profet M, Gold L. Dietary pesticides Proc Natl Acad Sci. USA 1990b; 87: 7777-7781.
- [15] Filipič M, Adamič J. Genotoksične kemijske snovi v našem okolju. Kemizacija okolja in življenje-do katere meje? Ljubljana: Slovensko ekološko gibanje, 1997.
- [16] European Chemicals Bureau: <http://ecb.jrc.it/> (20.10.2004).