

Renata BAŽOK¹, Bogdan CVJETKOVIĆ¹, Zvonimir OSTOJIĆ², Klara BARIĆ²,
¹Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet, Zavod za poljoprivrednu zoologiju
²Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet, Zavod za herbologiju
rbazok@agr.hr

REVOLUCIJA I EVOLUCIJA KEMIJSKE METODE ZAŠTITE BILJA

SAŽETAK

Suzbijanje štetnih organizama na uzgajanim biljkama staro je kao i poljoprivredna proizvodnja. Do sredine 20. stoljeća kemijska su se sredstva sporadično primjenjivala, a suzbijanje se zasnivalo na primjeni nekemijskih metoda suzbijanja. U radu je ukratko prikazana povijest zaštite od štetnih organizama. Revolucionarni razvoj kemijske metode zaštite bilja koji je otpočeo s razvojem prvih pesticida (DDT, 2,4-D i drugi) pridonio je „zelenoj revoluciji“ i omogućio osiguranje dostatnih količina hrane za rastuće svjetsko stanovništvo. Usporedo s revolucionarnim razvojem kemijskih sredstava za zaštitu bilja u radu je prikazana i evolucija spoznaja o njihovoj toksičnosti i nepovoljnu utjecaju na čovjeka, okoliš i neciljane organizme. Prikazane su skupine insekticida, fungicida i herbicida koje su se razvijale tijekom vremena te dolazile na tržište kao zamjena. Gledajući duže razdoblje, evolucija kemijske metode zaštite bilja ogleda se u nekoliko specifičnih promjena koje uključuju: (I) smanjenje doza primjene, (II) više ekoloških studija u procesu registracije, (III) smanjenje toksičnosti i poboljšana biorazgradivosti (IV) povećana potražnja za sredstvima za tretiranje sjemena i (V) više studija o socijalnom utjecaju.

UVOD

Štetni su se organizmi na biljkama počeli pojavljivati od davnina. Postojanju biljnih bolesti svjedoče npr. sačuvani ostatci posljednjeg obroka kod Grauballe čovjeka koji je živio oko tri stoljeća prije Krista. Na osnovi nađenih spora u probavnom traktu dokazano je da se hranio biljkama zaraženima patogenim gljivicama. Prije otprilike 10 000 godina ljudi su prešli s nomadskog na sjedilački način života. Tada nomadska plemena postupno napuštaju praksu osiguravanja hrane kroz lov divljih životinja ili skupljanje plodova (bobice voća, sjemenje trava i sl.) te počinju uzgajati biljke kojima se hrane. Ova namjerna manipulacija divljim biljkama da postanu „željeni“ usjevi (izvor hrane) smatra se početkom poljoprivredne proizvodnje. Tijekom sljedećih 8500 godina poljoprivreda se razvijala relativno sporo. Poljoprivrednici širom svijeta kroz pokuse i pogreške počeli su uzgajati bolje biljke. Međutim, problem sa štetnim se organizmima javio se onda kada je čovjek počeo sustavno uzgajati veći broj biljaka iste vrste na jednom mjestu, posebice kada je počeo skladištiti uzgojene

.....

biljke. Istodobno datira i povijest pojave korova kao „nepoželjnih“ biljnih vrsta u željenu usjevu. O tome postoje nalazi iz piramida u Egiptu kao i broje bilješke rimskih i grčkih pisaca. Primjerice, pojava promjena na biljkama uzrokovanih bolestima pripisivala se nadnaravnim silama. Protiv uzročnika parazitskih bolesti čovjek je bio bespomoćan dok se nije dokazao uzročnik. Sa štetnicima je bilo lakše, jer su ih mogli uočiti i prepoznati. Informacije o povijesti korova oskudnesu (Bell, 2015.). Autor to obrazlaže činjenicom da su korovi dugo ručno ili mehanički suzbijani. Ručno suzbijanje korova su uglavnom obavljali žene i djeca.

Prva zabilježena uporaba insekticida bila je u vrijeme Sumerana prije otprilike 4500 godina. Oni su koristili sumporne spojeve za suzbijanje kukaca i grinja. Uporaba ovih spojeva bila je najčešće usmjerena na suzbijanje skladišnih štetnika koji su ozbiljno ugrožavali zalihe hrane. Anorganski sumpor (primijenjen fumigacijom) bio je često korišten u drevnim civilizacijama. Homer je u "Iliadi i Odiseji" pisao o "božanskom čišćenju", odnosno ritualu uporabe sumpora koji pomaže da se riješite ušiju. U prvom stoljeću prije Krista, Rimljani su koristili nekoliko tehnika – spoj napravljen od drobljenih maslina, izgorjela sumpora i soli – za suzbijanje mrava i suzbijanje korova u svojim usjevima. Kinezi su 800. godine nakon Krista koristili arsen pomiješan s vodom za suzbijanje štetnika u polju i u voćnjacima agruma. Poslije je počela uporaba olovnog arsenata ($Pb_3(AsO_4)_2$) i kriolita, (Na_3AlF_6) koji su stanični otrovi, i boraksa ($Na_2B_4O_7$) koji se koristio kao dehidrator u insekticidnim mamcima (Popov i sur. 2003. cit. Oberemok i sur., 2015.). Dugu povijest uporabe imaju i ostali pesticidi, dobiveni iz prirodnih izvora, poput piretruma iz osušenih cvjetova dalmatinskog buhača i/ili nikotinskog ekstrakta iz duhanskih biljaka. U davnoj su prošlosti različite kemikalije rabljene i za suzbijanje korova. Doduše, njihova primjena bila je sporadična, neučinkovita i lišena svake znanstvene osnove. Tako otac botanike Theophrast (327. – 287. pr. Krista) navodi da je mlada stabla moguće suzbiti zalijevanjem korijenja maslinovim uljem. Demokrit (460. – 370. pr. Krista) navodi da je šumu moguće održavati čistom zalijevajući korijen stabala sokom kukute u kojemu su kvašeni cvjetovi lupine. Rimski filozof Cato u 1. stoljeću pr. Krista navodi da je korov moguće suzbiti vodenim ostatkom nakon tiještenja maslina. Rimljani su 146. pr. Krista pljačkajući Kartagu upotrebljavali kuhinjsku sol za uništavanje usjeva. Mnogo godina poslije kuhinjska sol rabljena je kao herbicid i u Engleskoj.

Bolesti žitarica, čiji se uzročnici prenose sjemenom, bile su problem stoljećima. Problem smrdljive snijeti rješavali su čak i prije nego što se dokazao uzročnik, *Tilletia* spp. Uočeno je da ispiranje sjemena u morskoj vodi (1660.) značajno smanjuje infekcije, da bi tek 1880. ispiranje snijetljiva sjemena u toploj vodi ušlo u širu primjenu.

Intenzivnija uporaba kemikalija u zaštiti bilja započela je od sredine 19. stoljeća. U borbi protiv krumpirove zlatice 1871. uspješno je primijenjena

mješavina bakrenog acetoarsenita, tzv. „Pariško zelenilo“ (Alyokhin, 2009.). Pariško zelenilo bilo je široko korišteno posebno za suzbijanje vektora malarije, komaraca roda *Anopheles* u brojnim zemljama diljem svijeta sve do sredine 20. stoljeća (Symes, 1952.; Majori, 2012.). Do 1940-ih godina anorganske tvari, poput natrijeva klorata i sumporne kiseline, ili organske kemikalije dobivene iz prirodnih izvora i dalje su široko korištene u suzbijanju štetnih organizama. Neki pesticidi bili su nusproizvodi proizvodnje ugljena ili proizvodi dobiveni drugim industrijskim procesima. Tako su organske tvari poput nitrofenola, klorofenola, kreozota, naftalena i petrolejskog ulja korištene za gljivice i insekte. Nedostatak mnogih ovih proizvoda bile su velike doze primjene, nedostatak selektivnosti, otrovnost i fitotoksičnost. Dobre učinke na širokolisne korove (gorušicu i repicu) u strnim žitaricama postizalo se primjenom željeznog sulfata (FeSO_4). Zelena galica, kako se još naziva, primjenjivana je od 1901. pa sve do pronalaska organskih hormonskih herbicida. U razdoblju od 1896. do 1945. u zaštiti od korova korištene su brojne anorganske supstancije (različite soli bakra, spojevi arsena, natrija, sumporna kiselina, mineralna gnojiva,). Spojevi arsena, osobito natrijeva sol arsenitriklorida dugo su (posebno u SAD-u) bili u uporabi kao herbicidi sve dok zbog ekotoksikoloških razloga nisu zabranjeni. Mineralna ulja kao herbicidi prvi se put uvode 1911. i dugo su, pa čak i danas, ostali u uporabi. Svojevremeno su mineralna gnojiva (kalcijev cijanamid, kainit i čilska salitra), osim kao gnojiva, služili i za suzbijanje korova u strnim žitaricama i luku.

REVOLUCIJA KEMIJSKE METODE ZAŠTITE BILJA

Godine 1874. austrijski student i kemičar Othmar Tseidler sintetizirao je DDT (diklor-difenil-trikloretan); vjerojatno najpoznatiji kemijski insekticid (Bate, 2007.). Insekticidna svojstva ovog spoja otkrio je 1939. godine švicarski kemičar Paul Müller radeći u to vrijeme u tvrtki J. R. Geigy Ltd. (Davies i sur., 2007.). P. Müller osvojio je 1948. Nobelovu nagradu za medicinu “za otkriće visoke učinkovitosti DDT-a kao kontaktnog insekticida”. Rast sintetičkih pesticida ubrzao se četrdesetih godina prošlog vijeka otkrićem učinaka DDT-a, BHC-a (benzenheksaklorida), aldrina, dieldrina, endrina, klordana, parationa, kaptana i 2,4-D. Ovi su proizvodi bili učinkoviti i jeftini, a DDT je bio najpopularniji zbog učinka na širok spektar štetnika. DDT se naširoko koristio, činilo se da ima nisku toksičnost za sisavce i smanjuje bolesti prenošene kukcima, poput malarije, žute groznice i tifusa. No već 1946. godine zabilježena je otpornost kućne muhe na DDT. Kao što se poslije pokazalo, DDT je bio učinkovit i opasan ne samo za kukce nego i za mnoge druge grupe organizama, poput sisavaca, ptica i gmazova. Također, utvrđeno je da postoji i problem s ostacima u okolišu.

Otkriće i šira uporaba DDT-a omogućila je, uz sva druga znanstvena dostignuća, tzv. Zelenu revoluciju. Zelena revolucija bila je niz inicijativa za

istraživanje, razvoj i prijenos tehnologije između 1940-ih i kasnih 1970-ih. Povećala je poljoprivrednu proizvodnju diljem svijeta, posebno od kraja 1960-ih. Jedan od kreatora pojma zelena revolucija bio je znanstvenik Norman Borlaug. U tom je razdoblju s pomoću novih tehnologija spašeno više od milijardu ljudi od gladi. Nove su tehnologije uključivale razvoj visokorodnih sorta žitarica, širenje infrastrukture za navodnjavanje, modernizaciju poljoprivredne mehanizacije, distribuciju hibridnog sjemena, sintetičkih gnojiva kao i razvoj i širu primjenu sintetičkih sredstava za zaštitu bilja.

Sintetski dušik, zajedno s kamenim fosfatom, pesticidima i mehanizacijom, znatno su povećali prinose usjeva u ranom 20. stoljeću. Povećana ponuda žitarica dovela je i do pojeftinjenja stoke. Nadalje, globalni porast prinosa zabilježen je kasnije u 20. stoljeću kada su kao dio Zelene revolucije uvedene visokorodne sorte običnih zrnastih vrsta žitarica, poput riže, pšenice i kukuruza. Sve opisane tehnologije (uključujući pesticide i sintetički dušik) razvijena svijeta počele su se primjenjivati u većem ili manjem opsegu u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama. Iako je engleski ekonomist i demograf Thomas Malthus u svojoj nadaleko poznatoj teoriji iz 1798. (Paunović, 2008.) predvidio da Zemlja neće moći podržati svoje rastuće stanovništvo, tehnologije poput Zelene revolucije omogućile su svijetu da proizvede višak hrane.

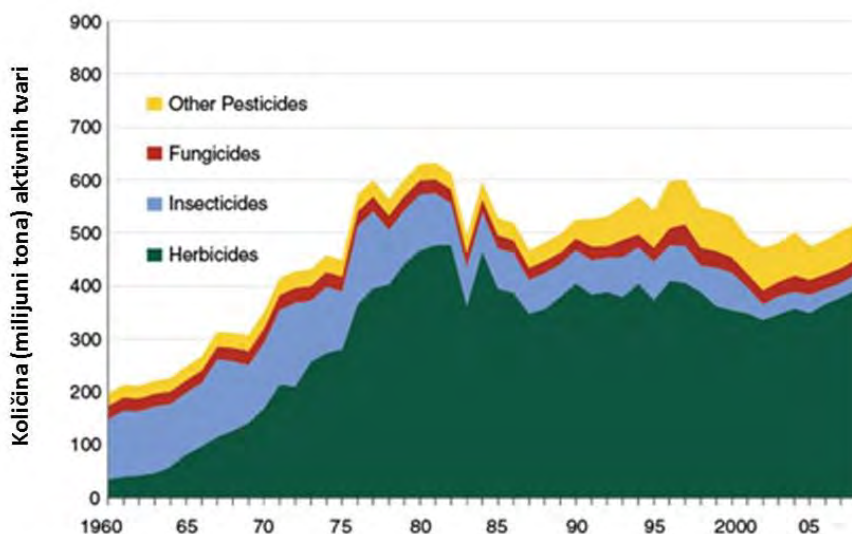
Tijekom većine 1950-ih, potrošači i većina kreatora politika nisu bili pretjerano zabrinuti zbog potencijalnih zdravstvenih rizika prilikom korištenja pesticida. Hrana je bila jeftinija zbog novih kemijskih pripravaka i s novim pesticidima nisu zabilježeni slučajevi da ljudi umiru ili da su ozbiljno povrijeđeni zbog svoje „normalne“ uporabe. Bilo je slučajeva štete od zlorabe kemikalija. No, novi su pesticidi djelovali prilično sigurno, posebno u usporedbi s oblicima arsena koji su ubijali ljude u 1920-ima i 1930-ima.

Koristi od primjene sintetskih sredstava za zaštitu bilja oduševile su poljoprivrednike, ali i znanstvenike diljem svijeta, posebno u razvijenim zemljama. S velikom dozom ironije Kommedahl (1981. cit. Oberemok i sur., 2015.) navodi da se mogu pronaći citati (gotovo poetske prirode) koji kažu:

„Sjajna nova zvijezda, po imenu DDT, zasjala je briljantnim sjajem na nebesima zaštite bilja. Pratili su je neki sjajni sateliti: ditiokarbamati za suzbijanje biljnih bolesti, 2,4-D za suzbijanje korova i DD za nematode. Od početaka poljoprivrede do danas biljke nisu bile tako oslobođene od napada štetnih organizama. U području Sjedinjenih Američkih Država na kojemu su štete od cikada na krumpiru redovite, krumpir nikad nije bio tako zelen u rujnu. Prinosi su znatno povećani, često četverostruko“.

Sukladno takvim razmišljanjima potrošnja je pesticida rasla, a posebno je intenzivan bio porast u razdoblju od 1950-tih do početka 1980-tih godina prošlog stoljeća (slika 1). U tom je razdoblju osobito rasla potrošnja herbicida. Uporaba herbicida rezultirala je manjim troškovima proizvodnje zbog manjih troškova rada i samim tim boljom ekonomskom isplativosti poljoprivredne

proizvodnje.



Slika 1. Dinamika potrošnje kemijskih sredstava na 21 kulturama u SAD-u u razdoblju od 1960. do 2008. (izvor: Nehring i sur., 2014.)

Već je 1962. u svojoj knjizi *Silent Spring* Rachel Carson istaknula brojne probleme povezane s ozbiljnim narušavanjem ekosustava koji su izazvani nekontroliranom i prekomjernom uporabom pesticida. Problemi na koje su od tada znanstvenici počeli upozoravati odnosili su se ponajprije na brz razvoj rezistentnosti štetnih organizama, poremećaj prirodne ravnoteže uzrokovane uništavanjem prirodnih neprijatelja i/ili odstranjivanjem konkurentskih vrsta, što vodi pojavi novih problema i povećanoj štetnosti prije toga malo štetnih organizama, povećanim ostacima pesticida u okolišu i negativnim toksikološkim učincima na čovjeka i neciljane organizme. Posebno nepovoljna svojstva određenih pesticida uključuju visoku perzistentnost i sposobnost bioakumulacije (što se posebno odnosi na organske veze klora) i nedostatak selektivnog djelovanja. Ovaj posljednji čimbenik povezan je uglavnom s kontaktnom toksičnošću uglavnom insekticida, što je kod ovih organizama uzrokovano visokim koeficijentom toksičnosti. I vodeni su organizmi vrlo osjetljivi na pesticide, jer su zbog svoje prirode "osuđeni na" stalni kontakt s različitim kemijskim tvarima u svom životnom okruženju tijekom cijelog razdoblja razvoja. Treba imati na umu i međusobne odnose organizama u biocenozi, što u slučaju smanjenja biološke raznolikosti uzrokovanog kemijskim postupkom može značiti smanjenje dostupne hrane za neke od njih. Također je značajan sve veći dokaz selekcije među štetnim organizmima koja dovodi do razvoja rezistentnosti, što postaje glavni uzrok neučinkovitosti kemijske metode suzbijanja.

Izraz „Integrated Pest Management“, odnosno integrirano suzbijanje štetnih organizama (Intergrirana zaštita bilja, IZB) prvi su put upotrijebili Smith i van dan Bosch (1967.), a 1969. ovaj je termin službeno priznat od Nacionalne akademije znanosti Sjedinjenih Američkih Država. IZB se od tada koristi u poljoprivredi kao odgovor na rastuće spoznaje o negativnim nuspojavama prekomjerne uporabe pesticida. Integrirana zaštita bilja osnova je integrirane proizvodnje (IP). IP ima agroekološki pristup, ona polazi od ideje da je poljoprivredno gospodarstvo agroekosustav. IP se fokusira na upravljanje ekološkim procesima i njihovim interakcijama unutar poljoprivrednog gospodarstva i povezanog konteksta (krajolik i regija), da bi se optimizirala uporaba unutarnjih resursa poljoprivrednog gospodarstva, minimizirala potreba za vanjskim ulaganjima i da bi se izbjegao ili umanjio učinak poljoprivrednih praksa na izravno okruženje i na buduće generacije. Također, IP se temelji na sistemskom pristupu, uzima poljoprivredni sustav kao osnovnu cjelinu: pun potencijal agroekološkog pristupa može se ostvariti samo ako se iskoriste sve interakcije među različitim elementima uzgoja. IZB se temelji na ideji da poljoprivrednici mogu upravljati štetnim organizmima, koristeći sredstva za zaštitu bilja samo kad je to nužno. Ova praksa utrla je put razvoju više ciljanih i ekološki prihvatljivih proizvoda. Osim toga, s poboljšanim istraživanjima, industrija pesticida počela je razvijati učinkovitije proizvode koji su učinkoviti s nižim dozama.

Prema nekim navodima, od uvođenja IZB-a počinje „era zaštite okoliša“ u zaštiti bilja (Cornell.edu, 2020.). Znanstvena istraživanja i zakonodavna regulativa od tog vremena usmjerena su na smanjenje negativnog utjecaja kemijske metode zaštite bilja na čovjeka i okoliš, no taj razvoj teče vrlo sporo i niz godina bio je vidljiv samo u novim strožim propisima povezanim s registracijom novih pesticida i posljedično tome stavljanjem na tržište novih pesticida koji se primjenjuju u nižim dozama i imaju bolja ekotoksikološka svojstva.

Ako se analiziraju toksikološka svojstva insekticida koji su dolazili na tržište u različitim fazama razvoja poljoprivrede, očigledno je da se razvoj odvija u smislu smanjenja otrovnosti (tablica 1).

Tablica 1. Razvoj insekticida smanjene otrovnosti

Insekticid	Oralna LD50(mg d.t./kg)	Početak uporabe
Nikotin	50-60	1690.
Rotenon	132-1500	1840-te
Pariško zelenilo	22	1880-te
Olovni arsenat	150	1890-te

DDT	113	1930-te
Karbaril	246-283	1950-te
Klorpirifos	96-270	1970-te
Cipermetrin	250	1970-te
Imadaklopid	450	1990-te
Indoxakarb	687-1867	2000-te

EVOLUCIJA KEMIJSKOG SUZBIJANJA ŠTETNIKA

Između svih grupa sredstava za zaštitu bilja zoocidi koji su namijenjeni suzbijanju štetnih organizama životinjskog podrijetla (insekticidi, akaricidi, nematocidi, rodenticidi i limacidi) odlikuju se najvećom toksičnošću za ljude i neciljane organizme. To nije neobično s obzirom na to da su fiziološki procesi štetnih organizama (kukaca, grinja, nematoda, glodavaca i puževa) vrlo slični fiziološkim procesima čovjeka i neciljanih organizama. Prvi insekticid koji se počeo široko upotrebljavati, DDT, prvi je došao pod povećalo znanstvenika i šire javnosti jer su njegova svojstva toksičnosti, negativnog djelovanja na prirodne neprijatelje (što je posljedica širokog spektra), kumulacije u masnom tkivu te potencijacije u lancima ishrane u početnim fazama njegove primjene bila nedovoljno poznata i/ili zanemarena. Od otkrića DDT-a do danas insekticidi i akaricidi dopušteni na tržištu smjenjivali su se. Razvoj novih aktivnih tvari događao se tijekom niza godina. Paralelno s registracijom novih proizvoda odvija se i njihova klasifikacija prema kemijskoj pripadnosti koja je u početku bila osnova za klasifikaciju insekticida. Poslije je kao osnovni kriterij za klasifikaciju postavljen mehanizam djelovanja insekticida.

Nekoliko je kemijskih grupa insekticida koje su postupno uvedene na tržište i koje su obilježile pojedina razdoblja. Zbog već opisanih razloga, novouvedene aktivne tvari morale su zadovoljavati sve strože kriterije za registraciju. Grupe insekticida koje su ostavile najveći trag na tržištu aktivnih tvari insekticida, a koje su zbog različitih (ponajprije toksikoloških, ali i ekotoksikoloških razloga) gotovo izbačene iz uporabe ili im je uporaba ograničena su: klorirani ugljikovodici, organofosforni insekticidi i neonikotinoidi.

Klorirani ugljikovodici (OC insekticidi)

Skupina kloriranih ugljikovodika razvrstava se u tri podskupine: (1) diklordifeniletani (DDT, dikofol, metoksiklor i pertan), (2) klorirani ciklodieni (aldrin, dieldrin, endrin, endosulfan i heptahlor), i (3) heksheklorocikloheksani (BCH, klordan, lindan, mireks i toksafen). Prema mehanizmu djelovanja

.....

klorirani su ugljikovodici nervni otrovi, razvrstavaju se u skupine 2A i 3B. Njihova insekticidna svojstva otkrivena su u vrijeme kada je proučavanje biokemijske toksikologije bilo u povojima. Međutim, metabolizam DDT-a ubrzo je otkriven nakon što se na njega pojavila otpornost 1947. godine. Sličnosti u djelovanju DDT-a i prirodnih piretrina te unakrsna otpornost kod kukaca omogućili su da se prepozna da DDT-a djeluje na natrijev kanal u membrani živčane stanice. Jedno od karakterističnih, nepovoljnih svojstava DDT-a je njegova sposobnost bioakumulacije u prehrambenom lancu. Na primjer, primjena DDT-a u okolini jezera Michigan dovela je do ostataka DDT-a u jezerskoj vodi od 0,000003 mg/kg, u malim rakovima ostatci su bili 0,04 mg/kg, u malim ribama 0,5 mg/kg, u grabežljivim ribama 2 mg/kg, a u grabežljivim pticama 25 mg/kg. Primjena DDT-a rezultirala je velikim smanjenjem populacije grabežljivih ptica na kraju prehrambenog lanca (Banaszkiewicz, 2010.).

Osim DDT-a široko su korišteni još bili dikofol, aldrin, dieldrin, endrin, endosulfan, lindan i toksafen. Ubrzo je otkriveno da je lindan biorazgradljiv. Svojstva ciklodienskih insekticida i otkriće da se aldrin pretvara u njegov stabilni epoksid dieldrin, doveli su do stava da su ti insekticidi inertni (Jaraydaj i sur., 2016.). Sve aktivne tvari iz ove skupine odavno su zabranjene u svim razvijenim zemljama. Većina insekticida iz skupine kloriranih ugljikovodika brzo je i učinkovito zamijenjena insekticidima iz drugih skupina, poglavito organofosforinim insekticidima i karbamatima, a poslije i piretroidima. Najduže su na tržištu ostali lindan i endosulfan. Lindan se u RH-u u posljednjim godinama njegove primjene koristio isključivo kao zemljišni insekticid, a endosulfan je zbog svojeg dobrog insekticidnog i akaricidnog djelovanja imao primjenu u ratarskim kulturama (suzbijanje repičina sjajnika) i vinogradima (suzbijanje grinja šiškarica).

Unatoč zabranama koje u razvijenom svijetu vrijede niz godina, još je prema podacima iz 2004. godine (FAO, 2005), 40 % svih korištenih insekticida u svijetu bilo iz skupine kloriranih ugljikovodika. Zbog njihove niske cijene, širokog spektra i stalne potrebe za suzbijanjem štetnika, ti su insekticidi bili još uvijek među najviše korištenima u nerazvijenim zemljama Azije (Gupta, 2004.). Prema najsvježijim podacima FAO-a (FAOSTAT, 2020) danas se više gotovo ne bilježi primjena tih insekticida. Iz podataka o toksikološkim osobinama, ponašanju u okolišu i biokemijskim učincima odabranih aktivnih tvari iz skupine kloriranih ugljikovodika (tablica 2) razvidno je da ih je odlikovala visoka otrovnost i izrazita perzistentnost u okolišu. Biokemijski učinci ovih djelatnih tvari izrazito su negativni te se može zaključiti da je njihova zabrana bila rezultat proširenih znanstvenih spoznaja do kojih se dolazilo tijekom godina njihove uporabe.

Tablica 2. Toksikološke osobine, ponašanje u okolišu i biokemijski učinci odabranih aktivnih tvari iz skupine kloriranih ugljikovodika (prilagođeno prema Jarajay i sur., 2016.).

Aktivna tvar	Otrovnost		Ponašanje u okolišu** /poluživot	Biokemijski učinci	
	Organizam / put prodora (O, D, I*)	LD ₅₀ (mg/kg)		Organizam	Učinak
DDT	Štakor/ O	113-130	VP/ 2-15 godina	Miš	Izaziva tumore jetre, promjene jetre, uključujući hepatocelularnu hipertrofiju, marginaciju i stvaranje liposfera.
	Štakor/ D	2510		Ptice	Dovodi do stanjivanja ljuske jaja.
	Miš/ O	150-300		Ribe	Učinci na funkciju membrana i enzime, poremećen razvoj i ponašanje.
	Svinja/O	300		Štakor Reptili, ribe i sisavci	Izaziva neurotoksičnost.
	Zec/ O	400			Izaziva suženje očiju, pojačano lučenje pljuvačke, anoreksiju, bradikardiju, bol u trbuhu, hiperaktivnost, anksioznost, depresiju i povraćanje.
Dikofol	Štakor/ O	684-1495	SP/ 60 dana	Štakor	Izaziva smanjenje tjelesne težine i akutnu neurotoksičnost.
	Zec/ O	1810		Pas	Inhibira ACTH (adrenokortikotropin).
	Zec/ D	2,1			
Dieldrin	Štakor/O	46	VP/ 9 mjeseci	Čovjek***	Neurotoksični, reproduktivni, razvojni, imunološki, genotoksični, tumorigeni učinci, mučnina, povraćanje, trzanje mišića i aplastična anemija.
	Miš/ O	38-77			
	Zec/ O	45-50			
	Krava/ O	25			
Aldrin	Miš/ O	44	VP/ 4-7 godina	Miš, štakor, svinja, zec i pas***	Izaziva konvulzije, gubitak tjelesne težine, depresiju, povećanu razdražljivost, lučenje pljuvačke i smrt.
	Pas/ O	65-95			
Lindan	Štakor/O	88-270	VP/ 15 mjeseci	Čovjek	Izaziva oštećenja jetre, bubrega, živčanog i imunog sustava (inducira raka ovih organa), neurotoksičnost i reproduktivnu toksičnost.
	Miš/ O	59-246		Štakor	Mijenja gensku ekspresiju jetre i hepatotoksičnost.
Endo sulfan	Štakor/ O	18-220	SP/ alfa izomer 35 dana, beta	Čovjek	Smanjuje broj bijelih krvnih stanica i migraciju makrofaga. Štetni učinci na humoralni i
	Štakor D	74			

		izomer 150 dana		stanično posredovani imunosni sustav. Utječe na kvalitetu sjemena, broj spermatozoida, stanice spermatogonija, morfologiju sperme i druga oštećenja muških spolnih hormona. Uzrokuje oštećenje i mutacija DNA.
Zec/ D	200-359		Štakor	Imunosupresija, neurološki poremećaji, urođena oštećenja pri porodu, kromosomske nepravilnosti, mentalna zaostalost, umanjena sposobnost učenja i gubitak pamćenja.
Patka/ O	33			

*O - oralno, D - dermalno, I - inhalacijski; **VP - visoko perzistentan; SP - srednje perzistentan; *** vrijedi za aldrin i dieldrin

Organofosforni insekticidi (OP)

Organofosforni insekticidi (organofosfati – OP) spojevi su koji se proizvode spajanjem alkohola i fosforne kiseline. Prvi put su bili korišteni 1930. godine, a Njemačka ih je vojska koristila u vojne svrhe. Prva komercijalizirana djelatna tvar OP insekticida bila je paration. U ovu se skupinu ukupno ubraja 65 aktivnih tvari (IRAC, 2020.), od kojih neke od njih nikada nisu bile dopuštene za uporabu u RH-u. Svi imaju zajednički mehanizam inhibicije kolinesteraze (prema mehanizmu djelovanja ubrajaju se u 2B skupinu) i mogu izazvati slične simptome, iako postoje neke razlike unutar grupe. Budući da dijele isti mehanizam, izlaganje istom OP insekticidu na više načina ili višestrukim OP insekticidima može dovesti do ozbiljne aditivne toksičnosti. OP insekticidi koristili su se u poljoprivredi, kućama, vrtovima i veterinarskoj praksi; međutim, u proteklom je desetljeću velikom broju aktivnih tvari zabranjena uporaba. Samo je u Hrvatskoj prije 30-ak godina (Virić Gašparić i Bažok, 2018.) na tržištu RH-a bilo registrirano 135 pripravaka na osnovi 44 aktivne tvari OP insekticida, a danas su na tržištu RH-a dopuštene samo četiri aktivne tvari od kojih se na tržištu nalazi sedam pripravaka. Još do prije pet godina unatoč ograničenjima korišteni su u više od 50 % pripravaka (Dyro, 2016.). U ožujku 2020. nastupila je zabrana klorpirifosa i klorpirifos-metila na tržištu EU-a, a to su u posljednjih 10 godina bili najprodavaniji OP insekticidi.

Varijacije u toksičnosti unutar ove skupine jako su velike, stoga je i njihovo uklanjanje s tržišta išlo postupno. OP insekticidi učinkovito se apsorbiraju udisanjem i gutanjem. Dermalna penetracija i nakon toga sistemski apsorpcija variraju ovisno o specifičnim aktivnim tvarima. Postoji značajna razlika u relativnoj apsorpciji kod različitih načina prodora. Na primjer, oralni je LD₅₀ parationa kod štakora između 3-8 mg/kg, što je jako toksično, i u osnovi je ekvivalentno dermalnoj apsorpciji s LD₅₀ od 8 mg/kg. S druge strane, oralna

toksičnost fosadona je mnogo niža od dermalne pa je za štakora oralni LD₅₀ od 1500 mg/kg, a dermalni LD₅₀ iznosi 120 mg/kg. Općenito, više je vjerojatno da će vrlo toksične molekule imati višu dermalnu toksičnost. Tablicom 3 prikazana je otrovnost i područje primjene 10 odabranih najviše korištenih aktivnih tvari iz skupine organofosfornih insekticida.

Tablica 3. Otrovnost i područje primjene 10 odabranih najviše korištenih aktivnih tvari iz skupine organofosfornih insekticida

Djelatna tvar	LD ₅₀ (mg/kg)	Otrovnost (skupina)	Karenca (dani)	Toleranca
Paration	5-10	I	21 voće, nelisnato povrće; 35 lisnato povrće, v. loza, ratarski usjevi osim uljane repice	0.5 za povrće i voće 0.1 za ostalo
Diazinon	17-214	II	21 voće i povrće, v. loza, krumpir, duhan; 42 masline, agrumi, ratski usjevi	0.5 voće i povrće 0.1 ostalo
Fenitrothion	500 – 673	II	28 duhan, voće; 35 v. loza, kupusnjače; 42 rat. usjevi	0.002 mlijeko, 0.5 mliječni proizvodi, 0.03 mast, meso i mesne prerađevine, 0.2 rajčice, 0.4 ostalo
Pirimifos metil	2000	II (zatvoreni prostor) IV (otvoren prostor)	7 rajčica, krastavci, paprika u polju ili stakleniku; 14 voće, ostalo povrće, duhan; 28 žitarice, šeć. repa; 42 ulj. repica	1 voće, povrće 0.005 ostalo, 4 žito 0.005 prerađevine žita
Klorpirifos	135	II	21 voće, krumpir; 28 šeć. repa; 42 ostali ratski usjevi	0.05 za sve
Klorpirifos- metil	1240	III	Klorpirifos-metil 14 v. loza, krumpir, kupusnjače; 21 voće	Klorpirifos-metil 0.5 voće, 0.1 povrće
Foksim	2000 (za tretiranje biljaka) 1880 (za tretiranje	IV	35 ratski usjevi, krumpir; 42 uljana repa; 91 mrkva	0.05 mrkva

tla)				
Malation	1375	IV	7 krastavci; 14 ostalo povrće i krmno bilje; 21 voćke, v. loza, lisnato povrće; 35 rat. usjevi	3.0 žito 1 proizvodi žita 0.5 ostale namirnice
Fosalon	135	III	14 krumpir; 28 voćke, krmno bilje; 35 šeć. repa, grah, grašak; 42 ulj. repica, duhan.	2 voće 0.5 uljarice 0.2 ostalo
Dimetoat	150	II	14 duhan; 21 voće; 28 v. loza, povrće; 42 rat. usjevi, maslina; 63 luk	1 povrće, voće 0.5 ostalo

Generalno gledajući, znanstveni dokazi podupiru tvrdnju da je kronično izlaganje OP insekticidima povezano s većim rizikom za razvoj bolesti, uključujući rak. Stoga su nastojanja EU-a da se uporaba OP-a smanji i bolje kontrolira opravdana (Eleršek i Filipič, 2011.). Primjer tih nastojanja je i nedavna zabrana klorpirifosa i klorpirifos-metila u EU-u. Klorpirifos, je neurotoksični insekticid koji regulira razvoj. Bio je jedan od najčešće korištenih insekticida u Europi. S obzirom na to da ga je sve više dokaza povezano s ozbiljnim zdravstvenim poremećajima, uključujući poremećaj hormonalnog sustava i utjecaj na razvoj dječjeg mozga, dana 31. siječnja 2020. došlo je do njegove zabrane u EU-u. Interesantno je da je u Sjedinjenim Američkim Državama klorpirifos zabranjen za uporabu u kućama od 2001. Postupak zabrane klorpirifosa za uporabu u poljoprivredi u SAD-u započeo je 2015., ali je zaustavljen u svibnju 2017. promjenom administracije nakon izbora predsjednika Donalda Trumpa. To je zaustavljanje naišlo na veliko protivljenje zato što je u suprotnosti sa zaključcima znanstvenika Agencije za zaštitu okoliša (EPA) koji su otkrili da ta klorpirifos može potencijalno uzrokovati značajne zdravstvene posljedice. Savezna država Havaji u lipnju je 2018. prva zabranila uporabu klorpirifosa protivno odluci donesenoj na saveznoj razini. Primjer SAD-a je očigledan primjer upletanja politike u znanstveno utemeljene odluke povezane s tržištem sredstava za zaštitu bilja.

Neonikotinoidi

Optimizacijom prvog sintetičkog nitrometilenskog insekticida nitiazina (Soloway i sur., 1978., cit. Kagabu, 1999.) nastala je nova grupa insekticida: neonikotinoidi. Nitiazin se pokazao vrlo otrovnim za kukce, a malo otrovnim za sisavce, no nije našao komercijalnu primjenu zbog fotolabilnosti. Djeluje na isti receptor kao i nikotin, iako kemijski nisu slični. To je zaintrigiralo grupu istraživača iz Japana koja je iz nitiazina i nikotina razvila imidaklopid, neonikotinoid s jakom insekticidnom aktivnošću (Shiokawa i sur., 1986., cit. Kagabu, 1999.). Nakon imidakloprida uslijedio je razvoj ostalih analoga: nitenpirama, acetamiprida, tiametoksama, tiakloprida, klotianidina i

dinotefurana.

Danas skupinu neonikotinoida čini sedam djelatnih tvari koje su se pokazale vrlo učinkovite i jedinstvene u načinu djelovanja (Čačija i Bažok, 2011.). U kukca ulaze oralno ili dermalno, odnosno imaju želučano i kontaktno djelovanje. Ciljno je mjesto njihova djelovanja središnji živčani sustav kukca (Tomizawa i Casida, 2003.). Prema kemijskoj strukturi i načinu djelovanja neonikotinoidi su slični nikotinu. Uzrokuju pobuđivanje živčanih stanica što dovodi do paralize i smrti. Djeluju agonistički na nikotinske acetilkolinske receptore u središnjem živčanom sustavu kukaca i sisavaca (Tan i sur., 2007.), imitirajući acetilkolin. Ti su receptori ionski kanali, a njihovo otvaranje uzrokuje promjenu u koncentracijama natrija i kalija, što stvara živčani impuls (Tomizawa i Casida, 2003.). Vezanje acetilkolina na receptore izaziva podraživanje živčane stanice, potom ga acetilkolinesteraza razgradi i nestaje podražaj. Budući neonikotinoidi i nisu supstrati acetilkolinesteraze, rezultat je njihova djelovanja neprekidna stimulacija receptora koja dovodi do paralize i uginuća kukca (Schroeder i Flattum, 1984., cit. Buckingham i sur., 1997.). Za razliku od nikotina koji ima izvrsnu sposobnost vezivanja i ulaska u kukca, neonikotinoidi uglavnom slabije prodiru kroz kutikulu. No kada uđu u tijelo oralno, imaju veći afinitet vezanja na ciljna mjesta od nikotina (Tomizawa i sur., 1999.). Neonikotinoidi zbog specifičnog mehanizma djelovanja ne pokazuju unakrsnu rezistentnost s konvencionalnim insekticidima poput piretroida, karbamata i organofosfornih insekticida (Tomizawa i Casida, 2003.). Odlikuju se visokom insekticidnom aktivnošću i odlični su sistemici u biljci. Smatrali su se sigurnima za okoliš jer nisu postojani u tlu te su nisko otrovni za sisavce (Wollweber i Tietjen, 1999.). Danas se neonikotinoidi koriste diljem svijeta u suzbijanju štetnih kukaca s usnim ustrojem za bodenje i sisanje te grizenje i žvakanje (Elbert i sur., 1991., cit. Elbert i sur., 2001.). Primjenjuju se folijarno te tretiranjem tla i sjemena. Doze primjene značajno su niže od doza OP insekticida. Dok se njihova primjena diljem svijeta uglavnom dopušta, dana 27. travnja 2018. države članice Europske unije donijele su odluku o zabrani tri najčešća neonikotinoida (klotianidin, imidakloprid i tiametoksam) za sve poljoprivredne usjeve na otvorenom. Ovo je epilog priče koja je počela 2008. godine kada je došlo do trovanja pčela u području uz rijeku Rajnu u Francuskoj i Njemačkoj. Razlog je bilo zanošenje prašine sa sjemena kukuruza tretiranoga imidaklopridom na cvjetove uljane repice. Prašinu koja je sadržavala insekticide odrasle su pčele prilikom sabiranja peluda uljane repice skupljale i odnosile u košnicu. Nakon velikih šteta zbog kojih je plaćena i nadoknada pčelarima, proizvođači sredstava za tretiranje sjemena unaprijedili su postupak tretiranja sjemena, uvedene su nove zakonske norme u vezi s otprašivanjem s tretiranog sjemena i uvedena obveza nadogradnje pneumatskih sijačica da bi se spriječilo otprašivanje. Usporedno s tim aktivnostima proizvođača i zakonodavaca, pokrenuta su brojna znanstvena istraživanja kojima je cilj bio utvrditi letalni i

.....

subletalni učinak neonikotinoidea na pčele. Rezultati su pokazali da subletalne doze neonikotinoidea (koje nisu na taj način bile istraživane dok su neonikotinoide dobivali dozvolu za primjenu) imaju negativan utjecaj na nervni sustav pčela i mogu dovesti do konfuzije, te pčele teško pronalaze košnicu. To je bio pokazatelj da se negativan učinak ovih insekticida na pčele mora podrobnije istražiti. No većina istraživanja do tog vremena provedena je u laboratorijima, a istraživanja u prirodnim uvjetima nisu bila provođena. Nakon provedenih dodatnih istraživanja provedene su tri opsežne studije (EFSA 2018a, EFSA, 2018b i EFSA, 2018c) u kojima su obrađeni rezultati brojnih istraživanja i u kojima se analiziraju potencijalni rizici kod uporabe na svim do tada dopuštenim kulturama. Pritom su za folijarnu uporabu analizirani sljedeći rizici: (I) rizik od rezidua u peludu i nektaru; (II) zanošenje na netretirane biljke; (III) rezidua u izvorima voda. Za primjenu tretiranjem sjemena istovremeno su analizirani rizici koji se odnose na (I) rizik od sistemične translokacije tretiranom biljkom te mogući ostatci u nektaru i polenu (odnosi se na tretiranu biljku i biljke koje slijede u plodoredu); (II) rizik od kontaminacije zanošenjem prašine (rizik za rubove polja i susjedne usjeve) i (III) rizik od korištenja vode s mogućim ostacima insekticida. Utvrđeni su rizici za tri vrste organizama, medonosnu i solitarnu pčelu i bumbare. Na temelju toga zabranjene su tri aktivne tvari, imidakloprid, tiametoksam i klotianidin. Ostala dva neonikotinoidea koji imaju dozvolu u RH-u, tiakloprid i acetamiprid i dalje su na tržištu RH-a. No vrlo je vjerojatno da će i njihova uporaba uskoro doći pod povećalo.

Trendovi u razvoju insekticida

Velik broj znanstvenih otkrića povezanih s toksikološkim i ekotoksikološkim profilom pojedinih aktivnih tvari uz razvoju svijesti stanovništva o mogućim štetnim posljedicama primjene insekticida doveo je do nove vrlo stroge regulative EU-a u vezi sa sredstvima za zaštitu bilja. Sve to može se opisati kao evolucija insekticida, a njezina je posljedica veliko smanjenje broja dopuštenih djelatnih tvari zoocida. Prema Virić Gašparić i Bažok (2018.) u razdoblju od 1987. do 2018. došlo je do smanjenja broja aktivnih tvari za 40 % i broja pripravaka za 50 %. Neki smatraju da je smanjenje broja dopuštenih insekticida dovelo do velikih problema u proizvodnji. No analiza Virić Gašparić i Bažok (2018.) pokazuje i povećanje, odnosno uvođenje na tržište 12 novih mehanizama djelovanja. Zbog načina na koji se danas izdaju dozvole za primjenu (a one su vrlo precizne, navode pojedine vrste štetnika koje određeno sredstvo suzbija na točno navedenoj kulturi) događa se da nema registriranih insekticida za određene namjene. Neki pripravnici imaju vrlo ograničene dozvole (samo za jednu ili dvije kulture), pa je evidentan problem pokrivenost potreba, odnosno činjenica da je za velik broj štetnika dozvoljena samo jedna djelatna tvar ili dvije djelatne tvari koje djeluju istim mehanizmom djelovanja. Postavlja

se pitanje što će se dogoditi ako se zabrane one djelatne tvari koje pokrivaju potrebe za suzbijanjem štetnika na velikom broju kultura? Nedostatak adekvatnog insekticida mogao bi ugroziti opstanak proizvodnje. Svjesni svih tih problema znanstvenici provode brojna istraživanja i nastoje pronaći nove načine suzbijanja štetnika. Nova rješenja ne zasnivaju se samo na otkrićima novih aktivnih tvari, jer je njih u posljednje vrijeme sve manje, nego se sastoje u kombiniranju više različitih metoda (neizravnih i izravnih pesticidnih i nepesticidnih), posebice od provedbe nekih bioloških ili biotehničkih mjera (konfuzija, suzbijanje na velikim površinama, ljepljive ploče, prirodni neprijatelji, i dr.).

EVOLUCIJA PRIMJENE FUNGICIDA

Već 1807. pokusima je potvrđeno da bakrov sulfat djeluje na gljivu *Tilletia* spp., ali tek je nakon 66 godina bakrov sulfat (1873.) ušao u širu primjenu kao sredstvo za tretiranje sjemena. Bakrov karbonat u obliku prašiva za tretiranje sjemena počeo se primjenjivati od 1910. Uporaba formaldehida u poljoprivredi datira od 1896. godine. Od tada se počeo koristiti za tretiranje sjemena, a zatim samo za dezinfekciju supstrata, kljajališta, oruđa i ambalaže kada je 1975. godine ukinuta njegova primjena.

PRIPRAVCI ZA TRETANJE SJEMENA

Godine 1912. dokazano je da živin klorid-sublimat (Hg Cl_2) suzbija smrdljivu snijet, a nakon toga i da suzbija prašnu krastavost (*Spongospora subterranea*) na sjemenskom krumpiru.

Nešto poslije korišteni su živin klorid-kalomel (Hg_2Cl_2) i živin oksid (HgO). Bayer patentira organski vezanu živu kao sredstvo za tretiranje sjemena i 1926. godine pod nazivom Ceresan, zatim Uspulun, dolaze na tržište i u Hrvatsku. Nakon toga patentiran je velik broj živinih spojeva: 1. fenil merkuri acetat (1914.); 2. etil merkuri klorid (1929.); 3. metoksi etil merkuri klorid (1930.); 4. etil merkuri fosfat (1933.); 5. metoksietil merkuri silikat (1935.); 6. metil merkuri dicianamid (1938.); 7. metil merkuri oksinat (1956.); 8. metil merkuri propionat (1964.). Pojavljuju se i pripravci sa živinim spojevima s lindanom, $\text{Cu}+\text{lindan}$, $\text{Cu}+\text{DTT}$, zbog proširenja spektra na štetnike u tlu. Međutim, pojavljuju se formulacije živa+bakrov oksid, živa +TMTD, benzen sa smanjenom količinom žive kao toksičnije komponente u pripravku. Heksaklorbenzen i pentaklorbenzen sami ili u kombinaciji sa živom primjenjivali su u se nekoliko godina, ali su ubrzo iz toksikoloških razloga povučeni. Unatoč pojavi žive i kombinacija sa živom u razdoblju od 1920. od 1930. godine veću primjenu nalazio je bakrov karbonat nego živa. Nakon 1930. god. prevladava primjena živinih pripravaka u obliku prašiva. U međuvremenu kod fungicida na osnovi

žive uvedene su toksikološki povoljnije formulacije, pa su pripravci formulirani kao močivo prašivo, tekuće koncentracije, „slurry”, uz to i s manjim postotkom aktivne tvari. Od 1965. unatoč povoljnijim formulacijama žive koriste se toksikološki prihvatljivije aktivne tvari (tiram, ciram, mankozeb, kaptan, quintozen, guazatin, fentin acetat, dithianon, maneb, heksaklorobenzene, klorhidroksikinolin i dr.).

Postupno se registriraju sistemični fungicidi (karboksini 1967.), benzimidazol-karbamati, IBS ili njihove kombinacije (fubertodazol+imazalil+tridimenol) i (imazalil+ propikonazol +tiabendazol), koji suzbijaju i prašnu snijet (*Ustilago* spp.). Živa je u Europi postupno sišla sa scene, a kod nas je zabranjena tek 1990/91. godine. Trenutačno je za tretiranje sjemena registrirano 12 a.t. (biksafen, difenkonazol, fudioksonil, fluopiram, fluksapiroksad, ipokonazol, metalaksil-M, protiokonazol, sedaksan, tebukonazol; tritikonazol i kaptan), koji pojedinačno ili u kombinacijama dolaze na tržište kao pripravci za zaštitu sjemena.

FUNGICIDI ZA ZAŠTITU NADZEMNIH DIJELOVA BILJKE

Nakon otkrića mikroskopa započela su istraživanja gljivica, pa i fitopatogenih. Međutim, dokaz da su gljivice uzrok bolesti kod biljaka uslijedio je poslije, kada je Antun de Bari dokazao da je *Phytophthora infestans* uzročnik krumpirove plijesni. Bolesti koje su se pojavile u Europi, krumpirova plijesan (1845.), pepelnica vinove loze (1845.), plamenjača vinove loze (1878.) upisane su crnim slovima u povijest ljudskog roda jer su uzrokovale neimaštinu, migracije, a u Irskoj i pomor stanovništva. Nakon pojave pepelnice i plamenjače na vinovoj lozi počela je primjena jednostavnih kemijskih spojeva elementarnog sumpora i bakra u obliku soli.

Sumpor i spojevi

Djelotvornost sumpora na pepelnicu breskve dokazana je pokusima (Robertson 1824.), a masovna primjena u vinogradarstvu za zaštitu od pepelnice (*E. necator*) uslijedila je 1848. Najprije se koristio elementarni sumpor za zaprašivanje, sam ili u kombinaciji s zinebom ili TMTD ili bakrom. Formulacija se pojavila 1855. (Bequerel, 1855.). Koristio se kao močivo prašivo i kao pasta, zatim kao SC i WG formulacije. Sumpor je našao primjenu i kao kalcijski polisulfid (1880.) poznat pod nazivom kalifornijska juha i barijum polisulfid. Kalcijski polisulfid koristio se za zaštitu voćaka (*Venturia* spp., *Podospaera leucotricha*, *Taphrina deformans*) i vinove loze (*Erysiphe necator*) te kao akaricid i insekticid (*Quadraspidiotus perniciosus*). Koristio se kao fungicid i proizvodio industrijski. Proizvodio se industrijski i bio prisutan na našem tržištu kao i barijum polisulfid.

Bakrovi spojevi i žive

Nakon pojave plamenjače (*P. viticola*) na vinovoj lozi u našim krajevima (1885.) ubrzo se počela koristiti mješavina modre galice i gašena vapna pod nazivom bordoška juha, koja se dugo priređivala u kućnoj radinosti. Da bi izbjegli dugotrajno otapanje galice u vodi, kao i pripremu bordoške juhe, tvornice su na tržište plasirale sredstvo u obliku praha. Prah je sadržavao bakrov oksidklorid, rjeđe sulfat pomiješan sa spojem koji regulira kiselost pripravka. Između dva rata na naše tržište dolazili su fungicidi pod nazivima Urania, Wacker, Kupferkalk = bakrovo vapno. Poslije 1946. sličan proizvod formuliran je u nas pod nazivom „Sfinks”. Uslijedio je čitav niz industrijskih pripravaka na osnovi bakra, u početku bakrov oksiklorid i hidroksidi, a poslije i bakaroksinat (1946.), bakar oksid, bakar karbonat. S vremenom su se mijenjali spojevi s bakrom. Danas su registrirani fungicidi iz skupina: bakrov hidroksid; bakrov hidroks. –Ca-klorid+cink; bakrov hidroks. –Ca-sulfat; bakrov oksid; bakrov oksiklorid; bakrovi spojevi s uljima. Živini pripravci, osim primjene za tretiranje sjemena, koristili su se i za tretiranje jabuka i kruška do početka cvatnje. Fenil merkuri acetat (1914.) prvi je korišten, a posljednje registrirana a.t. bila je metil merkuri oksinat kojemu je 1956. ukinuta registracija za zaštitu jabuka i krušaka.

Ditiokarbamati

Fungicidna svojstva ditiokarbamata otkrivena su 1931. godine. Nakon te spoznaje uslijedile su sinteze ditiokarbamatske kiseline s metalima cinkom, manganom, magnezijem, željezom. Iz toga se razvila vrlo važna skupina organskih fungicida s površinskim djelovanjem, ali je široka praktična primjena u nas uslijedila tek poslije Drugog svjetskog rata. Tako su nastali ditiokarbamati i njima srodne a.t. tiram (1931.), ferbam (1931.), cineb (1946.), ciram (1946.), maneb (1950.), metiram (1957.), mankozeb (1961.), propineb (1964.), metilmetiram (1966.) i dr. Ta skupina pogubno djeluje na patogene gljivice na više mjesta (*multi side*). Ditiokarbamati suzbijaju parazitske gljivice, u voćarstvu, vinogradarstvu, povrtlarstvu, ratarstvu i cvjećarstvu sveukupno stotinjak fitopatogenih gljivica. Neke od tih a.t. našle su primjenu kao sredstva za tretiranje sjemena. Ta skupina u odnosu na bakar donijela je niz prednosti: mogućnosti miješanja s insekticidima, akaricidima, gnojivima i manji rizik od fitotoksičnosti, pa su se ditiokarbamati mogli primjenjivati na većem broju kultura. Zbog tih prednosti, unatoč sličnom spektru djelovanja, uvelike se potisnuta primjena fungicida na osnovi bakra. U odnosu na fungicide na osnovi bakra nova je skupina kraćeg djelovanja i lakše ju ispiru kiše. Kao kompromis između nedostataka i prednosti javile su se kombinacije bakra i ditiokarbamata (Cu+zineb, Cu+ziram, Cu+ propineb) i ditianona, i zadržale se dugi niz godina u primjeni. Uglavnom su dolazili u WP formulaciji, ali je u kratkom razdoblju bilo

.....

proizvoda u obliku prašiva, npr. cineb, ciram, propineb. Danas su na našem tržištu ostali samo ciram, metiram, mankozeb i tiram.

Ftalimidi i druge nesistemične aktivne tvari

Iza ditiokarbamata otkrivena je nova skupina ftalimidi s aktivnim tvarima: kaptan (1949.), folpet (1952.), kaptafol (1962.) s višestrukim (*multi side*) djelovanjem. Ftalimidi se koriste za suzbijanje bolesti voćaka i vinove loze. Folpet se zbog izraženih postranih utjecaja na pepelnicu i sivu plijesan pokazao zahvalnim partnerom u kombinaciji s fenilamidima i drugim sistemcima koji se koriste u zaštiti vinograda. U takvim kombiniranim fungicidima proširio se spektar djelovanja i odložio pojavu rezistentnosti na sistemičnu komponentu. Kaptafol+folpet koristio se za zaštitu vinove loze, napose protiv sive plijesni. Kaptan se i danas koristi i za suzbijanje bolesti voćaka i vinove loze. Kod nas je bio šire registriran za suzbijanje uzročnika bolesti koji se prenose sjemenom na većem broju kultura. Sada je registriran samo za suzbijane bolesti sjemenskog kukuruza.

U tome razdoblju pojavilo se nekoliko nesistemičnih aktivnih tvari s višestrukim djelovanjem. U skupini su navedeni neke koje su kod nas bili u prometu: dinokap (1946.); dinokap (1950.) fentin acetat (1957.); fentin hidroksid (1960.); binapakril (1960.); ditianon (1962.); hinometoat (1962.); klortalonil (1964.); dikofluanid (1965.); tolilfluand (1971.); nitrotal-izopropil (1975.). Od njih su na našem tržištu jedino ostali ditianon i meptildinokap. Ditianon sam ili u kombinacijama primjenjuje se u zaštiti voćaka i vinove loza. Meptil-dinokap toksikološki je povoljniji sljedbenik dinokapa. On je izraziti erisificid, a primjenjuje se u vinogradarstvu i povrčarstvu.

SISTEMIČNE AKTIVNE TVARI

Otkriće sistemskih fungicida bila je nova kvalitativna promjena. Pojedinačni sistemici javljali su se kao npr. Pirazofos—(1965.) erisificid uskog spektra djelovanja ili karboksini (1967.) za tretiranje sjemena. Međutim, veću primjenu u praksi doživjele su skupine: benzimidazol-karbamati, fenilamidi, dikarboksimid, Inhibitora biosinteze ergosterola (IBS); Inhibitori citohroma bc1 (kompleks III); inhibitori kvinona. (IC bc1); inhibitora sucinat dehidrogenaze.

Premda su i neki od fungicida s površinskim djelovanjem pokazivali kurativno djelovanje kod nekih uzročnika bolesti, kod sistemskih fungicida kurativni je efekt mnogo intenzivnije izražen.

Benzimidazol-karbamati

Vrijeme intenzivne primjene sistemika povezano je s otkrićem i primjenom benzimidazol-karbamata, ubrajajući tu i tiofanate koji razgradnjom prelaze u benzimidazol. Ta skupina suzbijala je gljivice iz više taksonomskih skupina, s

.....

iznimkom gljivica iz razreda Oomycetes. Iz te skupine prvi se javio a.t. tiabendazol (1960.). Mijenjajući radikale patentirani su: benomil (1966.); karbendazim (1967.); tiofanat-meti (1967.); tiabendazol (1987.), i dr. Zbog dokazane rezistentnosti danas se vrlo malo koriste. U nas su još registrirani tiofanat-metil i tiabendazol, karbendazim.

Fenilamidi

Fungicidi iz skupne fenilamida suzbijaju isključivo gljivice iz razreda Oomycetes. Po kemijskom sastavu podijeljeni su u nekoliko podskupina, od kojih su u nas registrirani acilalanini metalaksil (1977.) i benalaksil (1981.). Obadvije skupine suzbijaju iste uzročnike bolesti. Iz te skupine niz godina koriste se u nas metalaksil-M, benalaksil, premda ima još a.t. koje su bile na našem tržištu, kao npr. furanil (1977.), ofurak (1978.), oksadiksil (1983.). Fenilamidi imaju izraženo uzlazno i slabije silazno kretanje. Odlikuju se preventivnim i stopirajućim djelovanjem. Jedan sat nakon primjene nalaze se u listu i kiša ih ne ispiru. U promet dolaze najčešće u kombinacijama s fungicidima koji djeluju višestranu. Dokazana je unakrsna rezistentnost unutar skupine fenilamida, pa je njihova primjena u silaznoj putanji. Međutim, valja napomenuti, da je u to vrijeme otkrivena još jedna skupina etil fosfanata (1977.) koja se u biljci kreće uzlaznim, ali i silaznim tokovima. Ta a.t. zadržala se na tržištu do sada bez pojave poljske rezistentnosti. U tu skupinu spadaju i soli fosfonske kiseline. Istodobno ili u sukcesiji otkrivene su nove skupine fungicida koje suzbijaju gljive iz reda Oomycetes. Osim Cu-fungicida, ditiokarbamata i ftalimida u nas su registrirane a.t. iz raznih kemijskih skupina i različita načina djelovanja, kako slijedi: cimoksanil (1976.); propamokarb (1978.); dimetomorf (1988.); fluazinam (1992.); aziksistrobin (1996.); ciazofamid (2001.); fenamidon (2001.); zoksamid (2001.); iprovalikarb (2002.); bentalikarb (2003.); mandipropamid (2005.); fluopikolid (2006.); amisulbrom (2007.).

Dikarboksimidi

Do otkrića botricidnog djelovanja dikarboksimida koristili su se fungicidi koji suzbijaju plamenjaču vinove loze, na osnovi folpeta, kaptafola, folpet+kaptafol, metil-metirama, diklofluanida (1965.), toliifluanida (1971.). Te a.t. smanjivale su zaraze od gljivice *Botrytis cinerea*. Međutim, dikarboksimidi [vinklozolin (1974.), iprodion (1974.), procimidon (1976.) i dr.], bili su daleko učinkovitiji od prethodno korištenih. Diklozolin (1967.) nedugo je iza registracije kod nas povučen iz prodaje. Iz te grupe poznati su klozolinat (1980.), metomeklan (1984.). Dikarboksimidi uz sivu plijesan suzbijaju gljivice iz srodnih rodova *Monilinia*, *Sclerotinia*, i dr. Kao najučinkovitije a.t. u borbi protiv sive plijesni vrlo su se često koristili, a posljedica višegodišnje uporabe bila je pad djelotvornosti koja je dokazana rezistentnošću 1991. godine unutar grupe dikarboksimida. Umjesto dikarboksimida sada su registrirani pripravci na

.....

osnovi novih aktivnih tvari dimetomorf +folpet (1993.), fludioksonil (1993.), ciprodinil (1994.), ciprodinil+fludioksonil, fenheksamid (1998.), pirimetanil (1998.), boskalid (2002.); fluopiram (2008.).

Inhibitori biosinteze ergosterola (IBS)

U skupinu Inhibitora biosinteze ergosterola (IBS) ubraja se veliki broj aktivnih tvari koje se razlikuju po kemijskoj strukturi, spektru djelovanja ali i riziku od pojave rezistentnosti. Suzbijaju velik broj mikoza na sjemenu, ratarskim kulturama, voćkama, vinovoj lozi, povrću, cvijeću, ali ne djeluju na gljivice iz razreda Oomycetes. IBS svrstan je u podskupine poznate pod nazivima: 1. piperazini, 2. piridini, 3. pirimidini, 4. imidazol, 5. imazalil, 6. triazoli, 7. morfolini, 8. piperidini, 9. spiroketal-amini, 10. hidroksianilidi. U nas je iz podskupine 1. piperazina bio registriran tiforin (1969.). 2. Iz podskupine piridina bio je registriran pirifenoks (1986.) za suzbijanje pepelnice na vinovoj lozi; 3. Pirimidini također su bili zastupljeni u nas s fenarimolom (1975.), nuarimolom (1975.); 4. Od imidazola u nas su primjenjivani: trifumizol (1986.) imazalil (1972.), prokloraz (1977.); 5. Imazalil se prvotno koristio za zaštitu sjemena žitarica, a sada je registriran za zaštitu plodova agruma nakon berbe. Prokloraz (1977.) i danas je prisutan na našem tržištu, a koristi se za zaštitu žitarica. 6. Triazoli čine najbrojniju podskupinu. Prema FRAC-u u zaštiti bilja koristi se 25 aktivnih tvari. U nas je trenutačno registrirano 14 a.t., i to: triadimenol (1977.); propikonazol (1979.); tebukonazol (1980.); flutiafol (1983.); penkonazol (1983.); miklobutanil (1986.); ciprokonazol (1986.); difenkonazola (1988.); fenbukonazol (1988.); tetrakonazol (1988.); epoksikonazol (1990.); protiokonazol (2002.); ipkonazol (2004.); metkonazol (1994.). Ipak valja napomenuti da su u nas bili registrirani brojni triazoli koji su pridonijeli rješavanju biljnih bolesti: triadimefon (1973.); bitertanol (1978.); flusilazol (1983.); dinikonazol (1983.); etakokonazol (1979.); heksakonazol (1986.). Premda su morfolini prije registrirani za zaštitu ječma, registracijom prvih triazola počela je u nas intenzivna zaštita žitarica od bolesti. Svrstani su u skupinu srednjeg rizika na rezistentnost. 7. Od morfolina kod nas su bili u prometu dodemorf (1956.), tridemorf (1969.) na ječmu i pšenici. Fenpropimorf (1980.) ostao je u nas u uporabi u kombinaciji s epoksikonazolom za zaštitu pšenice ječma. 8. Iz skupine Piperidini koristi se jedini fenpropidin u kombinaciji s propikonazolom za zaštitu žitarica. 9. U skupini spiroketal-amini nalazi se samo jedna a.t. spiroksamin, a koristi se u kombinaciji s tebukonazolom za zaštitu pšenice i ječma. 10. Hidroksianilid Fenheksamid suzbija *Botrytis* na mnogim kulturama i *Monilia* vrste na koštićavim voćkama. Triazoli su svrstani u skupinu s malim do srednjim rizikom za rezistentnost. U nas je rezistentnost zabilježena na triadimenol.

Inhibitori citohroma bc1 (kompleks III) - vanjski inhibitori kvinona

Inhibiraju mitohondrijalno disanje kod gljiva, poznati su i pod nazivom strobilurini. Aktivne tvari iz skupine IC bc1 suzbijaju gljive iz svih taksonomskih razreda Oomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes i gljive bez poznatog savršenoga stadija starog naziva Fungi imperfecti. Razlike postoje unutar skupine u pogledu visine učinkovitosti i primjene koncentracije, pa su tako i pozicionirani u dozvolama za primjenu. Aktivne tvari otkrivene su ovim redoslijedom: krezoksimetil (1996.); azoksistrobin (1997.); a zatim su slijedile sljedeće a.t. trifloksistrobin (2000.); pikoksistrobin (2001.); piraklostrobin (2002.); dimoksistrobin (2003.), a sve se nalaze na našem tržištu. U tu skupinu svrstan je i famoksadon (1998.) koji dolazi u kombinaciji s cimoksanilom i registriran je samo za plamenjače. Neki se inhibitori ponašaju kao pravi sistemici, a drugi su definirani kao „kvazi sistemici“ (translaminarno).

Pripadaju skupini visokog rizika u pogledu rezistentnosti.

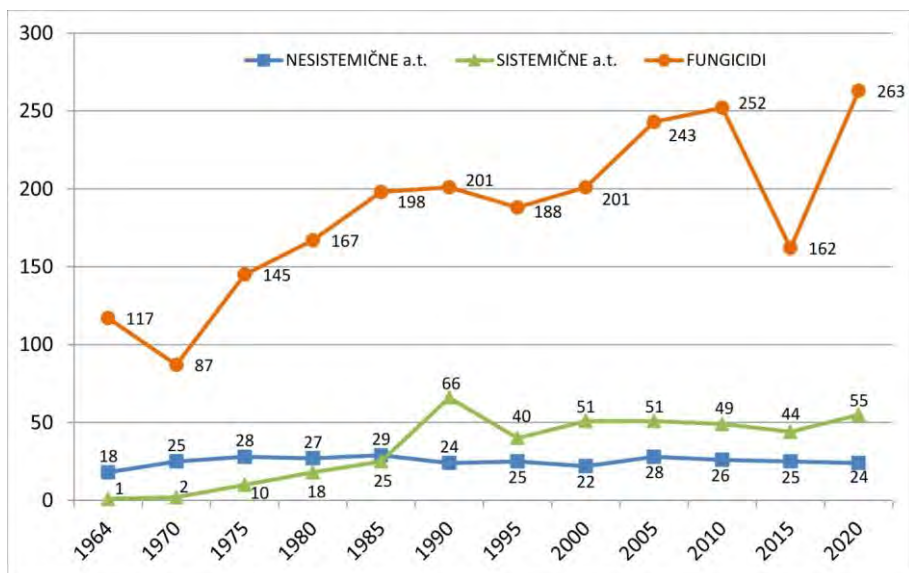
Inhibitori sucinat dehidrogenaze (kompleks II)

Nedugo nakon strobilurina otkrivena je skupina inhibitora sucinat dehidrogenaze (kompleks II). Prvi je otkriven boskalid (2003.) koji se ubrzo našao na našem tržištu, kao dobra dopuna paleti botriticida. Zatim su otkriveni isopirazam (2008.), fluopiram (2012.), fluksapiroksad (2012.), benzovindiflupir (2013.). Sve navedene a.t. našle su primjenu u suzbijanju uzročnika bolesti voćaka, vinove loze, žitarica, napose povrća. To su translaminarni sistemici sa srednjim do visokim rizikom za pojavu rezistentnosti. U ovom pregledu komentirane su skupine s brojnijim aktivnim tvarima. Brojevi u zagradama označavaju godinu kada je aktivna tvar primijenjena u Europi ili godinu njezina patentiranja. Iz toga je vidljiv redoslijed pojave svake aktivne tvari.

Trendovi u razvoju fungicida

Na slici 2 vidljiva je dinamika pojave i brojnost fungicida kroz promatrano razdoblje (1984. – 2020.). U globalu gledano, unatoč oscilacijama u pojedinim razdobljima, vidljiv je trend povećanja broja fungicida. Kroz isto razdoblje dijagrami pokazuju brojnost pojave nesistemičnih i sistemskih aktivnih tvari. Broj nesistemičnih a.t. u posljednjih 50 godina kretao se od 22 do 29, unatoč tomu što je u tom razdoblju desetak a.t. izgubilo dozvolu. Otkrivene su nove koje su upotpunile taj gubitak. U prvim godinama praćenja broj sistemskih a.t. bio je malen jer su se tek počele otkrivati. Otkrićem novih sistemskih a.t. njihov se broj i u nas povećao. U jednom razdoblju više ili manje se broj sistemskih i nesistemskih gotovo izjednačio, nakon čega je broj sistemskih a.t. naglo porastao. To su posljedice novih otkrića i interesa proizvođača da registriraju novu aktivnu tvar. Razlike u broju sistemskih u odnosu na nesistemične aktivne tvari postajao je sve veći u korist sistemskih. Otkriće i uporaba sistemskih pripravaka donijela je niz prednosti, ali njihov nedostatak

postao je i ostao pojava rezistentnosti. Taj fenomen zabilježen je u mnogim zemljama, pa i u Hrvatskoj (benzimidazoli, dikarboksimidi, tetrakonazol, tiofanat-metil i drugi). Neke sistemične aktivne tvari, čak i skupine (benzimidazoli, dikarboksimidi), otišle su iz uporabe zbog pojave rezistentnosti. Unatoč tomu što je broj pripravaka u porastu, činjenica je da će do kraja ove godine izgubiti dozvolu 49 fungicida.



Slika 2. Pregled broja nesistemičnih i sistemičnih aktivnih tvari i fungicida u Hrvatskoj

EVOLUCIJA KEMIJSKOG SUZBIJANJA KOROVA

S gledišta štetnosti korova Gianesi (2009.) navodi: „bez suzbijanja korova ne treba očekivati nikakvu žetvu“. Razvoj industrijskog razdoblja u Europi pratilo je i poboljšanje tehnologije suzbijanja korova, a pronalaskom herbicida potpuno je izostala potreba za manualnim ljudskim radom. Stoga ne čudi izreka američkog herbologa Klingmana „da su herbicidi omogućili školovanje djece a ženi da se više posveti obitelji“ jer su okopavanje korova, taj dosadni, teški i beskonačni posao uglavnom obavljali žene i djeca. Zahvaljujući dušičnim gnojivima i hibridizaciji, a potom i širokoj primjeni pesticida, početkom 90-ih godina prošlog stoljeća u SAD-u je jedan farmer mogao prehraniti 128 ljudi (Zimdahl, 2007.). Autor navodi da se tehničkim i tehnološkim razvojem poljoprivreda sve više industrijalizira, odnosno postaje biznis. Prvi herbicidi organskog sintetičkog podrijetla bili su nitroderivati krezola. DNOC uveden je u Francuskoj 1938. a nešto poslije DNBP, „žuta sredstva“, kako se još zovu, i nakon uvođenja hormonskih herbicida još su neko vrijeme ostala na tržištu.

Otkriće organskih sintetičkih herbicida smatra se početkom intenzivne zaštite bilja od korova. Slučajno otkriće herbicidnog učinka organske supstancije 2,4-D

(2,4 - diklorfenoksiocetna kiselina) početkom 50-ih godina prošlog stoljeća smatra se početkom modernog kemijskog suzbijanja korova. Nakon toga slijede intenzivna istraživanja, te je do danas otkriveno nekoliko stotina herbicidno aktivnih supstancija. Iako se danas na tržištu nalaze pripravci na osnovi 38 različitih kemijskih skupina, ovom ćemo prilikom ukratko opisati samo nekoliko koje su imale revolucionaran značaj u evoluciji suzbijanja korova.

Derivati fenoksikarbonskih kiselina

Kad su nakon Drugog svjetskog rata (1945.) uvedeni u praksu herbicidi 2,4-D i MCPA (2-metil-4-klorfenoksiocetna kiselina), revolucionarno su unaprijedili kemijsko suzbijanje korova. Njihovim otkrićem ustvari započinje era kemijskog suzbijanja korova, a sve je počelo pred rat u Engleskoj, gdje su znanstvenici uporabom biljnih hormona auksina indol octene kiseline (IAA) i naftil octene kiseline (NAA) nastojali povećati prinos poljoprivrednih kultura. Tijekom istraživanja (u Engleskoj i SAD-u istodobno i neovisno jedni o drugima) utvrđeno je da sintetski auksini 2,4-D i MCPA u relativno niskim koncentracijama djeluju kao herbicidi i da uspješno suzbijaju jednogodišnje i višegodišnje širokolisne korove u strnim žitaricama, a pritom ne štete kulturi ako se primijene u propisanom roku. Zbog dobrog učinka na korove, jednostavne primjene i relativno niske cijene, hormonski herbicidi su neposredno nakon uvođenja (1945.) dobro prihvaćeni u praksi i desetljećima su diljem svijeta bili najznačajnija skupina herbicida. Nakon isteka patenta i u Hrvatskoj su tvrtke Serum zavod Kalinovica, a potom i Chromos svojevremeno imali vlastite sinteze ovih herbicida. No ubrzo su zbog ekotoksikoloških razloga prestali sa sintezom. Iz iste skupine poznat je i arboricid 2,4,5-T (trikloroocetna kiselina), otkriven 1944. Desetak godina poslije u praksu su uvedeni MCPP (metoksi klor fenoksi propionska kiselina) (1956.) i 2,4-DP (diklorfenoksi propionska kiselina) (1961.), također sistemski hormonski herbicidi koji su proširili spektar djelovanja na tvrdokorne korove.

Iako po kemijskoj strukturi različiti, dikamba (uveden 1958.), klopirialid (1978.), fluroksipir (1990.) i aminopirialid (2005.) sličnog su mehanizma djelovanja. Za razliku od prethodnih, selektivni su i u nekim širokolisnim kulturama (šećerna repa, uljana repica, kupusnjače, luk).

Hormonski herbicidi izraziti su sistemici. Biljka ih ponajprije usvaja putem lista iako u biljku mogu dospjeti i putem korijena. Translociraju se ascendentno i descendentno i nakupljaju u vršnom i lateralnom meristemu gdje utječu na abnormalnu diobu staničja. Pričuvni pupovi se probude. Dolazi do nesklada između rasta i razvoja. Uslijede deformacije i devijacije pojedinih organa i mlade biljke. S obzirom na to da su sintetski hormoni perzistentniji od prirodnih hormona i nisu pod kontrolom biljke, sve traje duže, odnosno sve dok se biljka, umnažajući novo staničje, ne istroši i propadne. Zbog toga se s pravom kaže da biljka tretirana hormonskim herbicidima „raste u smrt“.

.....

Iako je od uvođenja 2,4-D i MCPA u praksu proteklo 75 godina, još uvijek ti herbicidi jednako kao i ostali predstavnici skupine zauzimaju značajno mjesto u suzbijanju korova, najviše u kukuruzu, strnim žitaricama i šećernoj repi (Barić i sur., 2019.).

Triazini

Prvi komercijalizirani herbicid iz skupine simetričnih triazina, simazin je u zaštitu bilja uvela švicarska tvrtka J. R. Geigy (danas Syngenta) 1956. Kad je uveden simazin, godinama poslije javljali su se novi vrlo uspješni supstituenti diamino simetričnih triazina. Najprije klortriazini, zatim metoksi i na koncu metiltiotriazini. Svi su oni, a posebice atrazin koji je otkriven dvije godine nakon simazina (1958.) imali važnu ulogu u suzbijanju korova u najvažnijim poljoprivrednim kulturama, osobito u kukuruzu. Otkrićem simazina kukuruz je prestao biti okopavinom. Naime, širok spektar djelovanja, visoka gotovo fiziološka selektivnost i višemjesečna rezidualnost simazina omogućili su uzgoj kukuruza bez korova tijekom cijele vegetacijske sezone.

S još boljim herbicidnim svojstvima (bolja topivost u vodi, usvajanje i listom i korijenom, bolji učinak na višegodišnje korove i kraća perzistentnost) atrazin je nakon uvođenja ubrzo potpuno zamijenio simazin u kukuruzu gdje je sve do zabrane zbog ekotoksikoloških razloga (kontaminacija voda) desetljećima ostao nezamjenjiv. I danas se u mnogim zemljama, osim u Europi, masovno rabi.

Redosljed uvođenja drugih značajnih triazina tekao je ovako: propazin 1957., terbutilazin 1966., cijanazin 1967., ametrin 1960., desmetrin 1962., prometrin 1962., terbutrin 1965. te terbumeton 1966. Iz toga se može zaključiti o važnosti ove skupine herbicida. Desetljećima su bili nezamjenjivi u suzbijanju korova u važnim poljoprivrednim kulturama. Npr. atrazin u kukuruzu, a prometrin u soji, suncokretu i 10-ak važnih povrćarskih kultura. Svi su bili registrirani i u Hrvatskoj. Danas dopuštenje za primjenu ima samo terbutilazin, i to samo u kukuruzu.

Osim simetričnih triazina u Hrvatskoj dopuštenje za primjenu imaju i dva asimetrična triazina. Oba je u zaštitu bilja uvela njemačka tvrtka Bayer. Prvo metribuzin (1972.) koji je i danas vodeći herbicid za suzbijanje širokolisnih korova u soji i krumpiru, a metamitron (1975.) još je uvijek vodeći herbicid u šećernoj repi.

Kloracetamidi

Herbicidi skupine kloracetamida razvila je američka tvrtka Monsanto. Najprije propaklor (1965.), a zatim alaklor (1966.). Nešto poslije (1974.) Ciba Geigy AG stavili su na tržište metolaklor, a nakon toga (2000.) tvrtka BASF razvila je metazaklor. U Hrvatskoj je izvjesno vrijeme imao dozvolu i propizoklor, proizvod mađarske tvrtke Nitrochemia. Po namjeni se u istu skupinu može svrstati i herbicid dimetenamid koji jest amid, ali nije kloracetamid.

Za cijelu skupinu svojstveno je da se herbicidi primjenjuju nakon sjetve, a prije nicanja kulture, ili u ranom postemergence roku, odnosno u vrijeme nicanja korova. Biljka ih usvaja nicajućom stabljikom (koleoptilom). U povoljnim uvjetima (oborine nakon primjene) odlično djeluju na jednogodišnje uskolisne i neke širokolisne korove.

Izuzev metazaklora koji se primjenjuje u uljanoj repici i drugim kupusnjačama, selektivni su u kukuruzu, soji i suncokretu. Spektrom djelovanja odlično se nadopunjuju s triazinskim herbicidima, pa je s njihovom pojavom borba protiv korova u kukuruzu i soji znatno unapređena. Ne štete kulturama koje slijede u plodoredu. Godinama su u kombinaciji s atrazinom u kukuruzu ili s prometrinom u soji, suncokretu i krumpiru, uz glifosat, bili najprodavaniji herbicidi u svijetu. U Hrvatskoj su acetoklor i metolaklor pripadali u „top“ pet najviše korištenih herbicida.

Zbog postroženih ekotoksikoloških propisa EU-a s tržišta su povučeni alaklor, acetoklor i propizoklor, a propaklor je zbog komercijalnih razloga povučen prije.

Aminofosfonati

U ovoj skupini imamo samo dva herbicida, glufosinat i glifosat. Glufosinat je odnedavno povučen s tržišta EU-a. Međutim, herbicid glifosat ima takav značaj da po važnosti zaslužuje zaseban opis. Naime, kao ni jedan drugi herbicid, ima registrirano više od 70 zasebnih namjena. Glifosat je neselektivni herbicid totalnog spektra djelovanja. Iako je otkriven (i odbačen kao neiskoristiv) 1950., dvadeset godina kasnije Monsantoov kemičar J. Franz otkrio je njegovo herbicidno svojstvo, a tvrtka Monsanto obznanila je da raspolaže s herbicidom čudesnih bioloških svojstava (Ostojić i sur., 2018.). U Hrvatskoj, odnosno u bivšoj Jugoslaviji, službena su istraživanja za izdavanje dozvole započeta 1976. a 1978. Round-up je registriran za suzbijanje tvrdokornih višegodišnjih korova na strništu (Maceljski i sur., 1978.). Herbicid glifosat (N-fosfonometil glicin) u Hrvatskoj je prvi put registriran 1978. (četiri godine nakon što je kao komercijalni proizvod Round-up uveden u SAD-u). Danas je u Hrvatskoj na osnovi glifosata za primjenu u različitim kulturama i za različite namjene registriran 21 pripravak. S vremenom mu je dozvola proširena i na druge kulture i za druge namjene. Danas su pripravci na osnovi glifosata u Hrvatskoj registrirani za primjenu u nasadima jezgričavog, koštičavog i lupinastog voća, u maslinama, agrumima, u vinovoj lozi kod podignutih uzgojnih oblika, prije pripreme tla za sjetvu/sadnju usjeva i nasada, za obnovu travnjaka, livada i pašnjaka, na neobrađenim površinama, na željezničkim prugama, za desikaciju uljane repice, na strništu nakon žetve ili berbe prethodnih kultura, za predžetveno suzbijanje korova, u šumskim nasadima, šumskim rasadnicima, za suzbijanje izdanaka nakon čiste sječe, na okućnicama, za suzbijanje akvatičnih korova, na pojasevima uz ceste, kao regulator rasta korova uz ceste, kao

arboricid za suzbijanje drvenastog grmlja i šiblja i za suzbijanje izdanaka na panjevima, na suhozidovima, putovima, stazama, i sl. (Barić i Ostojić, 2020.).

U razdoblju od 2012. do 2017. u Hrvatskoj je prodano 217-300 t glifosata, što čini 12-15 % svih pesticida ili 27-37 % svih herbicida (Barić i sur., 2019.). I u svijetu je glifosat najprodavaniji pesticid. U 2014. prodano je 826 mil. tona a.t. glifosata.

Međutim, u postupku re-registracije glifosata (od svibnja 2012.) došlo je do znatnih odstupanja od koherentne i sljedive procedure, zbog čega je 2017. odobrenje za primjenu glifosata odobreno do kraja 2022. Zbog njegova značaja u praksi se s nestrpljenjem očekuje odluka nadležnih tijela o sudbini glifosata.

Ariloksifenoksi propionati i cikloheksandioni

Njemačka je tvrtka Hoechst 1975. objavila da su pronašli diklofop-metil (Illoxan) visoko učinkovit herbicid protiv uskolisnih korova. Zaštiti bilja od korova pružene su nove mogućnosti koje do tada nisu bile poznate. Njihovim pronalaskom omogućena je borba protiv jednogodišnjih i višegodišnjih korovnih trava nakon njihova nicanja (Ostojić, 1984.). Od prvoga uvedenoga do danas otkriveno je 15-ak novih aktivnih tvari iz ove dvije skupine. Po sufiksu u nazivu djelatne tvari, uvjetno se nazivaju „fop“, „dim“ i „den“ (novija skupina fenilpirazolini) herbicidi. Svima je zajedničko da imaju isti mehanizam djelovanja, da suzbijaju uskolisne korove, da ih korovna biljka usvaja putem lista i da imaju vrlo široku namjenu. Osim fenoksapropa, klodinafopa i pinoksadena (namijenjeni za primjenu u žitaricama) svi (fluazifop, kizalofop, propakizafop, cikloksidim, kletodim) se primjenjuju u velikom broju širokolisnih poljoprivrednih kultura, uključujući ratarske i povrćarske te višegodišnje nasade (Barić i Ostojić, 2020.). Osim tih namjena, posljednjih je godina uvedena i primjena u kukuruzu, ali samo na kultivare tolerantne na cikloksidim. Budući da su uskolisni korovi važna skupina korova koja nanosi velike štete poljoprivredi, razvidna je i važnost te skupine herbicida.

Sulfonilureja herbicidi

Da imaju herbicidni učinak, znalo se još 1966. kad su patentirani određeni sulfonilurea supstituenti koji su iskazivali herbicidni učinak. Iako su otkriveni relativno rano, intenzivna istraživanja otpočela su tek sredinom 70-ih prošloga stoljeća. Prvi herbicid iz ove skupine opisan je 1980., a nakon dvije godine američka tvrtka Du Pont registrirala je klorsulfuron. Intenzivna istraživanja rezultirala su pronalaženjem novih molekula. Tako je Du Pont 1984. registrirao metsulfuron, bensulfuron i klorimuron, a godinu dana poslije švicarska tvrtka Ciba-Geigy (danas Syngenta) triasulfuron, herbicid selektivan u strnim žitaricama. Od tog vremena do danas u svijetu je registrirano nekoliko desetaka herbicida i nekoliko stotina komercijaliziranih pripravaka (Ostojić, 1991.). U Hrvatskoj su danas registrirana 52 pripravka na osnovi 13 različitih djelatnih

.....
tvari (Barić i Ostojić, 2020.).

Kemijska struktura svih sulfonilurea supstituenata sastoji se od tri dijela, arilne skupine, sulfonilurea mosta i heterocikličnog prstena s dušikom. Herbicidna aktivnost ove skupine herbicida zasniva se na inhibiciji enzima acetolaktat sintaza (ALS) koji u meristemskom tkivu katalizira sintezu esencijalnih aminokiselina valina, leucina i izoleucina. Ovisno o biljnoj vrsti, primijenjenoj dozaciji i vremenskim prilikama, tretirane biljke zaostaju rastom, pojačavaju tvorbu antocijana, postupno blijede mlađi listovi, dolazi do kloroze, nekroze tkiva i do potpunog propadanja biljke.

Poljoprivredna je praksa dobro prihvatila ovu skupinu herbicida nakon njegova uvođenja. Deset godina nakon uvođenja u svijetu je tretirano 50 mil. ha žitarica. Već su godinama vodeći herbicidi u svim važnijim poljoprivrednim kulturama (kukuruz, soja, šećerna repa, krumpir i višegodišnji nasadi). Njihovim uvođenjem u praksu kemijske su mjere borbe protiv korova u kukuruzu znatno unaprijeđene. Do njihova otkrića, u kukuruzu nije bilo moguće suzbiti uskolisne korove u kukuruzu nakon njihova nicanja.

Smanjenje dozacije za 50 do 100 puta u odnosu na dotadašnje herbicide, rezultiralo je golemim promjenama u proizvodnji, transportu, primjeni i, što je najvažnije, manjim unosom u okoliš. Važnost je vidljiva i iz podatka da je u 2017. godini ova skupina imala udjel u ukupno tretiranim površinama od 28 % (Barić i sur. 2019.). Međutim, zbog povlačenja velikog broja aktivnih tvari herbicida s tržišta EU-a i zbog toga pretjerane primjene sulfonilurea herbicida u Hrvatskoj (i u svijetu) dokazana je pojava rezistentnosti biotipova divljeg sirka i pelinolisne ambrozije na neke aktivne tvari iz te skupine. Stoga u budućnosti možemo očekivati još veće probleme u području rezistentnosti korova na ovu skupinu herbicida. K tome, uvode se kultivari pojedinih kultura (suncokret, šećerna repa) koji su tolerantni na određene aktivne tvari ove skupine, što će dodatno povećati problem rezistentnosti.

Trendovi u kemijskom suzbijanju korova

Budući da je integrirana biljna proizvodnja danas standardna proizvodnja, uključuje i integrirani pristup suzbijanju korova. Naime, prema definiciji „integrirana je proizvodnja sustav uzgoja koji podrazumijeva uravnoteženu primjenu agrotehničkih mjera uz uvažavanje ekonomskih, ekoloških i toksikoloških čimbenika pri čemu se kod jednakog ekonomskog učinka prednost daje ekološki i toksikološki prihvatljivijim mjerama.“ Cilj je integrirane proizvodnje ratarskih kultura proizvodnja koja vodi računa o: smanjenju onečišćenja tla, vode i zraka, odnosno čuvanju okoliša i prirodnih staništa, čuvanju i poticanju plodnosti tla; čuvanju i poticanju biološke raznolikosti te poticanju prirodnih mehanizama regulacije te optimalnoj uporabi agrokemikalija s obzirom na nutritivna i toksikološka svojstva hrane. U skladu sa spomenutim, integrirani pristup suzbijanja korova s gledišta primjene

herbicida obuhvaća tri premise. Primjenu herbicida obavljati „samo kad treba“, „samo s čim treba“ i „samo koliko treba“. Primjena herbicida obavlja se samo kad treba, što znači da se herbicidi primjenjuju u kritičnom razdoblju zakorovljenosti te procjenu potrebe primjene herbicida treba uskladiti s intenzitetom zakorovljenosti, vrstom korova i stanjem usjeva jer, ovisno o kompeticijskim sposobnostima usjeva, u određenim se uvjetima usjev može i bez primjene herbicida sam natjecati s korovima ili je kod manjeg intenziteta zakorovljenosti suzbijanje moguće provesti bez primjene herbicida (npr. međuredna kultivacija). Što se tiče primjene herbicida samo s čim treba, odnosi se na važnost pravilnog odabira herbicida. Naime, svaki herbicid ima svoj spektar djelovanja, stoga odabir herbicida treba biti usklađen sa sastavom korovne flore na određenoj njivi. Primjena herbicida samo koliko treba povezana je s istraživanjima na znanstvenoj osnovi. Naime, zasnovana je na činjenici da nije svaki stupanj zakorovljenosti štetan za kulturu i na činjenici da je korove moguće suzbiti dozacijama koje su znatno niže od propisanih (registriranih). To je moguće ostvariti na temelju pravila da *umanjena količina herbicida bolje suzbija korove u ranom stadiju razvoja nego što propisana (puna) doza suzbija odraslije (veće) korove*. Ovom vrlo važnom spoznajom može se ostvariti znatna ekonomska i ekološka ušteda te znatno pridonijeti principu integriranog suzbijanja korova. Primjena smanjenih dozacija herbicida, osim spomenutog, povećava selektivnost herbicida, odnosno umanjuje fitotoksičan učinak herbicida na usjev.

Prema navedenom, prema ciljevima novog Europskog zelenog plana koji predviđa do 2050. Europu bez primjene pesticida, pred našom je strukom velik izazov.

ZAKLJUČCI

Revolucija kemijske metode zaštite bilja koja se ogledala u intenzivnom porastu broja novih aktivnih tvari sredstava za zaštitu bilja i njihovoj povećanoj primjeni pridonijela je tzv. „zelenoj revoluciji“ u razdoblju od Drugog svjetskog rata pa do početka 80-tih godina prošlog stoljeća. Radom na razvoju načela integrirane zaštite bilja uočena je važnost razvoja novih sredstava povoljnijeg ekotoksikološkog profila, ali i alternativnih strategija suzbijanja štetnih organizama. Gledajući kroz duže razdoblje, evolucija kemijske metode zaštite bilja ogleda se u nekoliko specifičnih promjena koje uključuju:

1. Smanjenje doza primjene. Vrlo često danas govorimo o dozi u g/ha umjesto u kg/ha, dozama koje su primjenjivane u prošlosti. Osim što su razvijene aktivne tvari koje se primjenjuju u manjim dozama, značajan pomak bilježi se i u razvoju novih tehnologija koje omogućuju precizno doziranje, ali i u poboljšanim formulacijama SZB-a.

2. Više ekoloških studija u procesu registracije. Studije se provode da bi se

procijenila sudbina sredstava za zaštitu bilja u okolišu (na primjer, degradacija tla) i procijenile potencijalne nuspojave sredstava za zaštitu bilja na čovjeka i neciljane organizme poput oprašivača.

3. Smanjenje toksičnosti i poboljšana biorazgradivost. Uporaba sredstava za zaštitu bilja iz I. skupine otrovnosti gotovo je potpuno napuštena, a istodobno se drastično smanjila uporaba sredstava II. skupine dok se najviše sredstava koje danas primjenjujemo nalazi u III. Skupini, ili nisu razvrstana kao toksična.

4. Povećana potražnja za sredstvima za tretiranje sjemena. Tretmani sjemena provode se sofisticiranim tehnologijama, a uključuju osim insekticida i/ili fungicida razna biološka sredstva, stimulatore rasta, inokulanse i slično.

5. Više studija o socijalnom utjecaju. Javno mnijenje postalo je vrlo važno u donošenju odluka u vezi s provedbom zaštite usjeva. U tom smislu provode se studije koje imaju cilj rješavati društvena pitanja, a komunikacija s potrošačima postala je iznimno važna.

REVOLUTION AND EVOLUTION OF CHEMICAL PEST CONTROL

SUMMARY

Pest control on cultivated plants is as old as agricultural production. Until the mid-20th century, chemical agents were sporadically applied, and suppression was based on the use of non-chemical methods. The paper briefly presents the history of protection against harmful organisms. The revolutionary development of plant protection chemicals, which began with the development of the first plant protection chemicals (DDT, 2,4-D and others), contributed to the "green revolution" and made it possible to provide sufficient food for the growing world population. Along with the revolution of the plant protection products, the evolution of the knowledge about their toxicity and adverse effect on humans, the environment and non-target organisms is presented in the paper. Groups of insecticides, fungicides and herbicides that have evolved over time and have been marketed as a replacement are shown. Looking over the long term, the evolution of the chemical method of plant protection is reflected in several specific changes that include: (i) reduced application doses, (ii) more environmental studies in the registration process, (iii) reduced toxicity and improved biodegradability (iv) increased demand for seed treatments and (v) more social impact studies.

LITERATURA

Alyokhin A. (2009). Colorado potato beetle management on potatoes: current challenges and future prospects. *Fruit, Vegetable and Cereal Science and Biotechnology* 3 (1): 10–19.

.....
Banaszkiewicz, T. (2010). Evolution of Pesticide Use. Contemporary Problems of Management and Environmental Protection, 5:7-18.

Barić, K., Ostojić, Z. (2020). Herbicidi. U: Pregled sredstava za zaštitu bilja u Hrvatskoj za 2020. godinu. Glasilo biljne zaštite, Vol. XX (1-2): 219-290

Barić, K., Pintar, A., Bažok, R. (2019). Analiza potrošnje pesticida u poljoprivredi. U: Određivanje prioriternih područja motrenja podzemnih voda unutar intenzivnog poljoprivrednog prostora (studija, voditelj G. Ondrašek). Hrvatske vode

Bate R. (2007). The rise, fall, rise, and imminent fall of DDT. American Enterprise Institute for Public Policy Research 14 (4): 1–9.

Bažok, R., Lemić, D. (2018). Posljedice zabrane neonikotinoidea za poljoprivrednu proizvodnju Republike Hrvatske. Glasilo biljne zaštite, 18(4): 407-412

Bell, C. (2015). A Historical View of Weed Control Technology. Dostupno na: <https://ucanr.edu/blogs/blogcore/postdetail.cfm?postnum=17593>, pristupljeno 2. 4. 2020.

Buckingham S.D., Lapied B., Le Corronc H., Grolleau F., Sattelle D.B. (1997). Imidacloprid actions on insect neuronal acetylcholine receptors. The Journal of Experimental Biology 200: 2685–2692.

Cornell.edu (2020). The History of Integrated Pest Management. Dostupno na: <https://courses.cit.cornell.edu/ipm444/lec-notes/extra/ipm-history.html>, pristupljeno 31.03.2020.

Čačija, M., Bažok, R. (2011). Neonikotinoidi. Glasilo biljne zaštite XI (4): 277-288

Davies T.G., Field L.M., Usherwood P.N., Williamson M.S. (2007). DDT, pyrethrins, pyrethroids and insect sodium channels. IUBMB Life 59 (3): 151–162.

Dyro F. (2016): Organophosphates: Background, Pathophysiology, Epidemiology. Medscape, dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1175139-overview#a4%3E/>, pristupljeno: 01.04.2020.

EFSA (European Food Safety Authority) (2018a). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance clothianidin considering the uses as seed treatments and granules. EFSA Journal 2018;16(2):5177, 86 pp. EFSA (European Food Safety Authority) (2018b). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance imidacloprid considering the uses as seed treatments and granules. EFSA Journal 2018;16(2):5178, 113 pp.

EFSA (European Food Safety Authority) (2018c). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance thiamethoxam. EFSA Journal 2018;16(2):5179, 72 pp.

Elbert A., Becker B., Hartwig J., Erdelen C. (1991). Imidacloprid – a new systemic insecticide. U: Pflanzenschutz Nachrichten Bayer 44(62): 113-136.

Eleršek, T., Filipič, M. (2011). Organophosphorus Pesticides - Mechanisms Of Their Toxicity. U: Pesticides- The Impacts of Pesticides Exposure (ur. Stoytcheva, M.), InTech Open (dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/pesticides-the-impacts-of-pesticides-exposure> , pristupljeno 31.03.2020.)

FAO (2005). Proceedings of the Asia Regional Workshop, Regional Office for Asia and the Pacific, Bangkok.

Gianessi, L. (2009). Solving Africa's Weed Problem: Increasing Crop Production & Improving the Lives of Women. CropLifefoundation. Dostupno na: <https://ucanr.edu/blogs/blogcore/postdetail.cfm?postnum=17593> (pristupljeno 2. 4. 2020.)

- Gupta, P.K.** (2004). Pesticide exposure—Indian scene. *Toxicology* 198: 83–90.
- IRAC** (2020). The IRAC Mode of Action Classification Online. Dostupno na: <https://www.irc-online.org/modes-of-action/>, pristupljeno 31.03.2020.
- Jarayaj, R., Megha, P., Sreedev, P.** (2016). Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdisciplinary Toxicology*, Vol. 9(3–4): 90–100.
- Kagabu S.** (1999). Discovery of Chloronicotinyl Insecticides. U: *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor* (I Yamamoto, JE Casida, eds), Springer – Verlag Tokyo, 91-106.
- Maceljski, M., Hrlec, G., Ostojić, N., Ostojić, Z.** (1978). Pregled sredstava za zaštitu bilja u Jugoslaviji. *Glasnik zaštite bilja*, 3-4, 65-144.
- Majori G.** (2012). Short history of malaria and its eradication in Italy. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 4 (1): 16.
- Malthus, T.R.** (2008). O načelu populacije. S engleskog prevela (Paunović, J.) Izvori, Zagreb, 172 str.
- Nehring, R. Osteen, C., Wechsler, S.J., Martin, A., Vialou, A., Fernandez-Cornejo, J.** (2014). Pesticide Use in U.S. Agriculture: 21 Selected Crops, 1960-2008. *Economic Information Bulletin*, 124 (dostupno na: https://www.ers.usda.gov/webdocs/publications/43854/46734_eib124.pdf?v=0, pristupljeno 02.04.2020.)
- Oberemok, V.V., Laikova, K.V., Gninenko, Y.I., Zaitsev, A.S., Nyadar, P.M., Adeyemi, T.A.** (2015). A short history of insecticides. *Journal of Plant Protection Research*, vol. 55(3): 221-226.
- Ostojić, Z.** (1984). Fenoksi-fenoksi i fenoksi-piridiloksi nove post-emergence grupe herbicida. *Glasnik zaštite bilja*, 5: 166-172
- Ostojić, Z.** (1991). Sulfonilurea herbicidi. *Glasnik zaštite bilja*, 2: 33-39
- Ostojić, Z., Brzoić, D., Barić, K.** (2018). Status, namjena i potrošnja glifosata u Hrvatskoj i svijetu. *Glasilo biljne zaštite*, Vol. XVIII (6): 531-541
- Perkins, J. H.** (2002). History. In: *Encyclopedia of Pest Management* (ur. Pimentel), Marcel and Dekker, New York: 368-387
- Smith, R. F., van den Bosch, R.** (1967). *Integrated control, u: Pest Control: Biological, Physical, and Selected Chemical Methods* (W. W. Kilgore i R. L. Doult, ur..) Academic Press, New York, p. 295–340.
- Symes C.B.** (1952). Some recent progress in the study of Insecticides and their application for the control of vectors of disease. *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health* 72 (5): 498–514.
- Tan J., Galligan J.J., Hollingworth R.M.** (2007). Agonist actions of neonicotinoids on nicotinic acetylcholine receptors expressed by cockroach neurons. *NeuroToxicology* 28: 829-842.
- Tomizawa M., Casida J.E.** (2003). Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Annu. Rev. Entomol.* 48: 339-64.
- Tomizawa M., Latli B., Casida J.E.** (1999). Structure and Function of Insect Nicotinic Acetylcholine Receptors Studied with Nicotinoid Insecticide Affinity Probes. U: *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor* (I Yamamoto, JE Casida, eds), Springer – Verlag Tokyo, 271-292.

Virić Gašparić, H., Bažok, R. (2018). Tržište zoocida nekad i danas: što se promijenilo u posljednjih 30 godina? Glasilo biljne zaštite, 18(6): 550-557

Wollweber D., Tietjen K. (1999). Chloronicotinyl Insecticides: A Success of the New Chemistry. U: Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor (I Yamamoto, JE Casida, eds), Springer – Verlag Tokyo, 109-125.

Zimdahl, R. L. (2007). Introduction to Chemical Weed Control. In: Fundamental Weed of Science. Academic Press, London: 357 – 394

Pregledni rad