



Информация относно оценката на риска от N-нитрозамини в храната

През октомври 2022 г. Европейският орган за безопасност на храните (ЕОБХ) предостави на академичните среди и широката общественост с цел получаване на обратна връзка, своето проектно становище относно оценката на нитритите и нитрозамините в храните и потенциалната опасност от тях. Становището беше изготвено по искане на Европейската комисия.

Пред списание *Food Ingredients First*, говорител на ЕОБХ сподели: „Оценката заключава, че е много вероятно хранителното излагане на нитрозамини да е над нивото, което би могло да гарантира здравето на всички възрастови групи от населението“.

Въпреки че нитритите и нитрозамините са разрешени като хранителни консерванти, още след становището на ЕОБХ от 2017 г., касаещо безопасността на нитратите и нитритите, компаниите производители проактивно полагат усилия за тяхното ограничаване (1)

В началото на 2023 г. Панелът по замърсители в хранителната верига (CONTAM) на ЕОБХ публикува на сайта си научното становище относно рисковете за човешкото здраве, свързани с наличието на N-нитрозамини (N-NA) в храната (2). Становището оценява токсичността на N-NA за животни и хора, оценява хранителната експозиция на населението на Европейския съюз на N-NA, а също и рисковете за човешкото здраве, дължащи се на прогнозната експозиция чрез храната. За присъствие в храната са изследвани общо 32 вида нитрозамини. Панелът CONTAM идентифицира и характеризира опасностите за всички тях. Въпреки това, до този момент, действителното присъствие на измеримото им количество в храната е доказано за ограничен брой от тези съединения. Поради това характеристиката на риска е ограничена до 10 канцерогенни N-NA, срещани се в храната (TCNA), т.е. N-нитрозодиметиламин (NDMA), N-нитрозометилетиламин (NMEA), N-нитрозодиетиламин (NDEA), N-нитрозодипропиламин (NDPA), N-нитрозодибутиламин (NDBA), N-nitrosomethylaniline (NMA), N-нитрозосаркозин (NSAR), N-нитрозоморфолин (NMOR), N-нитрозопиперидин (NPIP) и N-нитрозопирилодин (NPYR).

Нитрозамините са реакционни продукти на нитрозиращи агенти като нитрити или азотни оксиди и вещества на аминокиселинна основа като вторични амини и могат да се образуват в различни храни в процеса на обработка, в присъствието на тези реагенти. Открити са N-NA, напр. в сушени месни продукти, преработена риба, бира и други алкохолни и безалкохолни напитки, сирене, соев сос, масла, преработени зеленчуци, както и в майчината кърма. Топлинната обработка също провокира поява и увеличава нивата на N-NA в храната, което намира потвърждение главно при месни и рибни продукти. Опити при животни показват, че NDMA, NDEA, NPYR, NHTZ и NPRO се

Amber Green White

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<https://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg

тел. 02/ 427 30 56

усвояват лесно и напълно и се разпространяват главно в черния дроб, но и в други органи. Данните за усвояване и разпределение на други нитрозамини са оскъдни. Повечето N-NA претърпяват окисление (от цитохромите P450-ензими, които функционират като монооксидази), което е ключов етап в биоактивирането.

Неметаболизирани N-NA и техните стабилни метаболити (напр. глюкурониди) се екскретират бързо, основно чрез урината. За NTCA, NMTCA, NHPRO, NPRO, NSAR и NMA, екскрецията с урината представлява до 90% от приложените доза. Отделянето чрез жлъчката (жлъчния сок) Билиарната екскреция се счита за маловажна и е документирана за NDMA, NDEA, NDPA, NPYR и NDPheA. NDMA, NDEA, NDBA. NDPA преминават и през плацентата.

Генетичните полиморфизми на CYP могат, поне отчасти, да обяснят големите междуиндивидуални вариации в биотрансформацията на определени N-нитрозамини, наблюдавани при *in vitro* проучвания.

Повечето проучвания върху ДНК съединения в човешки тъкани не идентифицират конкретно N-NA като техен източник. Не е ясно също до каква степен експозицията на N-NA отразява тяхното ендогенно образуване или това се случва чрез храна/вода.

При краткосрочни проучвания за токсичност NDMA, NDEA, NMOR и NPIP проявяват ефект на изразена хепатотоксичност, намалено наддаване на телесно тегло и оцеляване на използваните при опитите животни.

Генотоксичните свойства на ацикличните летливи NDMA, NMEA, NDEA и NDPA са установени и задълбочено изследвани както *in vitro*, така и *in vivo*. След метаболитно активиране, тези N-NA индуцират генни мутации както в бактерии, така и в клетки на бозайници *in vitro*.

Като цяло учените са стигнали да следните доказателства:

- доказателства за *in vitro* и *in vivo* генотоксичност на NDMA, NMEA, NDEA, NDPA, NDBA, NDBzA, NMOR, NPIP и NPYR;
- доказателства за генотоксичност, ограничени до *in vitro* проучвания за NDIPA, NMBA, NMA, NMAMBA, NTHZ, NHPYR и NHMTHZ;
- косвени доказателства (получени чрез различни анализи), че NEIPA, NMVA, NDIBA, NEA, NMAMPA, NSAR и NMTHZ могат да проявят генотоксична дейност;
- експериментални и/или косвени доказателства (получени чрез кръстосани и SAR анализи), че NPRO, NHPRO, NTCA, NMTCA, NHMTCА, NOCA, NMOCA и NPIP могат да не проявяват значителна генотоксична дейност; и
- недостатъчна информация за заключение относно генотоксичния потенциал на NDPheA.

За някои от 32-те N-NA няма никакви данни или данните за канцерогенност са ограничени.

- Експертите от Панела на ЕОБХ стигат до заключение, че е налична канцерогенна активност за NEA, NMAMPA, NMAMBA, NTHZ, NMTHZ,

Amber Green White

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<https://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/ 427 30 56



NHMTHZ и NDBzA и липсва канцерогенен потенциал за NTCA, NMTCA, NHMTCA, NOCA и NMOCA.

TD50 са прогнозирани и за NMVA, NEIPA, NMBA, NDIPA, NDIBA и NSAR, чиято канцерогенна активност е известна, но TD50 не са докладвани.

Ефектите на N-NA, показани при високи дози при няколко вида гризачи, показват трансплацентарна карциногенеза, както и токсичност за развитието и репродуктивността. Въпреки това, проучванията често се провеждат с прилагането само на една доза, не покриват няколко критични фази и са малко по брой и качество, което ограничава възможността да се направят заключения относно потенциалните рискове за човешкото здраве. Документираният трансплацентарен трансфер и биоактивирането на N-NA в тъканите на плода, осигурява механично обяснение за трансплацентарните канцерогенни ефекти на NDMA, NDEA, NDPA, NDBA и NPIP при гризачи. Освен това, високият процент на клетъчната репликация в черния дроб на новородени животни повишава чувствителността към канцерогенната активност на N-NA.

Във всички проучвания за връзката между хранителния прием на N-NA и раковите заболявания, се отчитат възможни грешки при подбора на информация. Освен това във всички проучвания, приемът на N-NA е оценен от данни, получени чрез въпросници за честотата и историята на хранене. Въпросниците за приема на храна са несвършени източници за установяване на експозиция и това създава предпоставка за нейната погрешна класификация. Важно е да се отбележи, че въпросниците за честотата на хранене се използват за класифициране според приема на храна или хранителни вещества, но не и за оценяване на абсолютните нива на прием.

Основният начин за проява на канцерогенната активност на N-NA е генотоксичността. Ключовата стъпка е метаболитно активиране чрез α -хидроксилиране и последващо образуване на силно реактивни диазониеви йони, които могат да образуват ДНК-съединения.

В научното становище е направена оценка на хранителната експозиция за следните категории храни: „Алкохолни напитки“, „Кафе, какао, чай и инфузии“, „Риба, морски дарове, земноводни, влечуги и безгръбначни“, „Месо и месни продукти“ и „Подправки, сосове и подправки“. Процентът от ляво цензурирани данни в тези категории храни на ниво 1 от класификацията Foodex 2, варира от 3% до 99%.

Експертите от ЕОБХ отбелязват липсата на данни от практиката или литературата, за която и да е от N-NA за следните категории храни: „Плодове и плодови продукти“, „Плодови и зеленчукови сокове и нектари“ (включително концентрати), „Зърнени храни и продукти на зърнена основа“, „Бобови растения, ядки, маслодайни семена и подправки“, „Мляко“ и млечни продукти“, „Нишестени корени или грудки и продукти от тях, захарни растения“, „Зеленчуци и растителни продукти“ и „Вода и напитки на водна основа“.

Сред петте категории храни, разгледани в оценката на експозицията на храната, категорията „Месо и месо продукти“ е единствената категория, за която са налични данни за всички отделни TCNA.

Amber Green White

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<https://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/ 427 30 56



NDMA е единствената N-NA, за която има налични данни за всичките пет хранителни категории *Foodex 2, ниво 1*¹. Въпреки че непреработеното, сурово месо може да съдържа следи от N-NAs, има доказателства в научната литература, които показват повишено присъствие на N-NA в тези храни след готвене (печене, пържене, грил, микровълнова печка).

Панелът CONTAM отбелязва, че поради несигурността по отношение на високия дял резултати под LOD/LOQ² и/или само ограниченото наличие на данни, взети под внимание в оценката на експозицията на храната за TCNA, изчисленията на експозицията трябва да се тълкуват предпазливо.

За вещества, които са едновременно генотоксични и канцерогенни, Научният комитет на ЕОБХ е приел, че граница на експозиция (МОЕ) от 10 000 или по-висока не би предизвикало безпокойство от гледна точка на общественото здраве³, ако се основава на BMDL₁₀ (долната граница на референтната доза, свързана с 10% допълнителен риск от неблагоприятен ефект при експонираните опитни животни в сравнение с фоновите нива на риск). BMDL₁₀ (за NDEA) от 10 µg/kg телесно тегло на ден, за повишена честота на чернодробни тумори (доброкачествени и злокачествени тумори комбинирани) при гризачи, е използвана като отправна точка за TCNA в подхода на МОЕ.

Панелът CONTAM изчислява оценката на риска за населението при два възможни сценария (използвайки храна преди и след обработка) и въз основа на получените резултати заключава, че изчислените МОЕ за TCNA са под 10 000 в и двата сценария, а това поражда опасения за здравето. По-ниският фактор на ефективност на NMA, NDPA, NDBA, NSAR, NPIP, NPYR не променят горното заключение.

Несигурността с най-голям принос за потенциално голямото подценяване в стойностите на оценката, е липсата на данни за важни хранителни категории, особено зеленчуци, зърнени храни и мляко и млечни продукти. Идентифицираните несигурности за референтната точка (BMDL₁₀) за NDEA са характеризирани като второстепенни. Токсичността на някои други NNA се счита за по-несигурна поради ограниченията в наличните данни за токсичност.

Препоръките на Панела CONTAM са:

- Запълване на пропуските в ADME на N-NA, свързани с експозицията на хора;
- Да се характеризират напълно пътищата на метаболитно активиране и ДНК съединенията, образувани в човешки и животински тъкани;
- Да се определи относителната мутагенна сила на някои N-NAs, присъстващи в храната, за които не са напълно изяснени генотоксичните/канцерогенните механизми. (напр. NMOR, NPIP, NPYR)

¹ Food classification standardisation – The FoodEx2 system: <https://www.efsa.europa.eu/en/data/data-standardisation>

² LOD limit of detection; LOQ limit of quantification

³ EFSA (European Food Safety Authority), 2005. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. EFSA Journal 2005;3(10):282, 33 pp.

Amber Green White

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<https://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/ 427 30 56



Това включва:

- Използването на системи за метаболитно активиране от човешки произход;
- Характеризиране на ДНК съединения;
- Сравнение на мутационни спектри, получени от цели геномно секвенирани до мутационни сигнатури, присъстващи в човешките ракови заболявания;
- Извършване на епидемиологични проучвания, прилагачи молекулярен подход и одобряващи изследване на връзката между N-NA и рак с контрол на фактори, които водят до грешки в оценката (напр. употреба на лекарства, професионална експозиция, тютюнопушене);
- Стандартизиране на чувствителен аналитичен метод за количествено определяне на канцерогенните N-NA, както летливи, така и нелетливи, в различни хранителни продукти;
- Събиране на данни за N-NA в преработени храни, различни от преработено месо (т.е. сурово месо, зеленчуци, зърнени храни, мляко и млечни продукти, ферментирани храни, мариновани и консервирани, храни с подправки, и др.) и на продукти, приготвени по различни начини, със и без добавка на нитрати и нитрити. Необходими са също така и повече данни за човешкото мляко, за да се направи оценка на експозицията при кърмачета.

Източници:

1. EFSA opens nitrosamines public consultation, findings show dietary exposure above “health concern” level
<https://www.foodingredientsfirst.com/news/efsa-opens-nitrosamines-public-consultation-findings-show-dietary-exposure-above-health-concern-level.html>
2. Risk assessment of N-nitrosamines in food, January 2023, 10.2903/j.efsa.2023.7884
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2023.7884>



Други информации в областта на новите храни, както и оценка на риска по цялата хранителна верига може да намерите на сайта на Центъра за оценка на риска по хранителната верига:
<http://corhv.government.bg/>

Изготвил:

инж. Светлана Савова, главен експерт, дирекция „Оценка на риска по хранителната верига“ при ЦОРХВ

31.03.2023 г.

Amber Green White

гр. София, 1618, бул. ”Цар Борис III” № 136
<https://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/ 427 30 56

