



НАУЧНО СТАНОВИЩЕ  
НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ОРГАН ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ  
ОЦЕНКА НА РИСКА ПРИ НАЛИЧИЕ НА ГЛИКОАЛКАЛОИДИ ВЪВ  
ФУРАЖИ И ХРАНИ – КАРТОФИ И ПРОДУКТИ ОТ ТЯХ

**РЕЗЮМЕ**

По искане от Европейската комисия (ЕК), Панелът CONTAM (замърсители) към Европейския орган по безопасност на храните (ЕОБХ / EFSA) е изготвил научно становище за здравните рискове при животни и хора поради наличие на **гликоалкалоиди** (GA /  $\alpha$ -solanine and  $\alpha$ -chaconine) във фуражи и храни, като оценката обхваща ядливите части на картофи, червени и сини домати/патладжани.

При хора, GAs в картофи причиняват **остри отравяния**. При средно тежки случаи, отравянията се проявяват със стомашно-чревна симптоматика – гадене, повръщане и диария. Най-ниското ниво, при което се отчита неблагоприятен ефект (LOAEL) за сумата от налични в картофи GAs / kg телесна маса на ден е **1 mg**, която стойност Панелът CONTAM посочва като **референтна точка за характеризиране на риска при остра експозиция**.

Липсата на доказателства за нежелани здравни ефекти при **хронична експозиция** (в резултат от многократен или дългосрочен прием) на гликоалкалоиди от картофи се компенсира, като получените нива на експозиция се сравняват с граничната експозиция (МОЕ/ margin of exposure), с което се постига статистическа достоверност. Във всички проучвания се посочва, че здравният риск от консумация на храни със съдържание на  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine е **най-висок при деца и помлади хора**, при които експозицията се доближава най-много и до граничната, и до най-високата средна експозиция (P95). **При възрастни хора**, здравни рискове се установяват едва при консумация близка до най-високата, гранична експозиция (P95). **Острата хранителна експозиция** на GAs в картофи е била оценена чрез вероятностен подход и прилагане на коефициенти, изчислени според начина на приготвяне на храни със съдържание на картофи, след което стойностите са били сравнени с граничната експозиция.

**За домати и сини домати/патладжани**, рискът от GAs за човешкото здраве не може да бъде характеризиран, поради липса на данни за специфични прояви при засегнати хора и във връзка с ограничен обем информация за токсикокинетика.

**При животни**, не може да бъде посочена референтна точка, която да послужи за определяне на хронична експозиция. Данни са налични само за  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine в картофи. **При коне, животни отглеждани във ферми и домашни любимци**, рискът от наличие на гликоалкалоиди в картофи не е бил характеризиран, поради недостатъчни по обем и качество данни за съдържание на GAs във фуражи и за потенциални неблагоприятни ефекти при животни.

При **опитни животни**,  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine в картофи, показват ниска бионаличност. В част от опитите са били наблюдавани **видови особености в**

**реактивността:** при хамстери, в сравнение с плъхове е установена по-бърза резорбция, в съчетание със забавена екскреция. Тези и други примери са послужили за да бъде обосновано решението на Панела CONTAM, да не екстраполира данни от опитни животни към други видове животни или към хора, при извършване на оценка.

Поради недостатъчен обем и качество на наличните данни за метаболитния профил на GAs в картофи при опитни животни, **характеризиране не е било възможно и не е извършено.**

## 1. ОЦЕНКА НА РИСКА ПРИ ХОРА

При хора,  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine, претърпяват системна резорбция след поглъщане; установен е относително дълъг серумен полуживот на субстанциите, от което **може да се предположи, че кумулират.** Кръвният клирънс на специфичния агликонов соланидин, е забавен; нивата на соланидини в кръвта при доброволци подсказва, че GAs се хидролизат, но данни за метаболизъм и екскреция, липсват. Липсват и токсикокинетични данни за GAs в червени и сини домати, както и за техни агликони при хора и опитни животни.

При **многократни дози** GAs (проучване при плъхове), в началото на опитите, не са наблюдавани специфични ефекти – намаляване на телесната маса и промени в масата на черния дроб. При хамстери тези симптоми се проявяват на 5-я ден при доза 100 mg  $\alpha$ -solanine or  $\alpha$ -chaconine/kg bw (телесна маса) за ден, докато мишките показват признаци след седмица при 416.6 mg  $\alpha$ -solanine или 409 mg of  $\alpha$ -chaconine/kg bw. **Соланидинът** (агликонът на  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine), причинява абсолютно и относително увеличаване на масата на черния дроб при 190.9 mg/kg bw на ден, което показва, че **агликоните водят до различни ефекти, които може да имат по-интензивен характер в сравнение с GAs.**

Гликоалкалоидите в домати –  **$\alpha$ -томатинът и неговият агликон томатидин,** не оказват ефект при плъхове при 200-дневна експозиция, при доза 20 mg / kg телесна маса на ден. При по-високи дози,  $\alpha$ -томатинът намалява абсорбцията на холестерол, като в същото време се увеличава екскрецията на фекален стерол и копростанол. Едно- и двуседмично третиране на мишки с  **$\alpha$ -соласонин**, който се съдържа в сини домати, увеличава прираста с 424,4 mg / kg телесна маса на ден, докато **неговият агликон солазодин**, намалява прираста, причинява дегенерация на стомашните жлези и предизвиква токсични ефекти на черния дроб при 160 mg / kg телесна маса на ден.

С цел установяване на ефектите върху развитието, са били проведени проучвания при хамстери, подложени на експозиция с  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine и техния агликон, като експозицията е започнала в началото на бременността и е траела ден-два. Резултатите са анализирани в последните гестационни седмици и включват проверки за ефекти при централната нервна система: установена е изразена **екзенцефалия, енцефалоцеле и анофталмия.** Тези малформации са наблюдавани при наличие на гликоалкалоиди в картофи, в дози от 165 mg/kg телесна маса на ден. При агликона, те се появяват при 115 mg/kg телесна маса на ден.

Тези проучвания са послужили за определяне на ниво, при което не се наблюдават неблагоприятни ефекти (**NOAEL**) и на най-ниското ниво, при което се наблюдава неблагоприятно въздействие (**LOAEL**). Като признаци за неблагоприятни

ефекти се посочва намалена постнатална преживяемост на новородени плъхове Holtzman, което най-вероятно се дължи на **намалено количество мляко при лактаращите майки**. Женските плъхове са били експонирани по време на бременността с 3,6 mg  $\alpha$ -solanine / kg телесна маса на ден. Данни за нежелани ефекти са установени и при проучвания на **фертилитета при мъжки кучета** след експозиция със solasodine (агликон в сини домати), при дози 80 mg/kg телесна маса на ден, в продължение на 1 месец: установено е намаляване на лумена на опашката на надсеменника, намаляване масата и понижаване височината на епитела; намалял е и броят на сперматозоидите. Същите ефекти са наблюдавани при **маймуни Rhesus**, изложени на 100 mg / kg телесна маса на ден, в продължение на 5 месеца.

Поради недостатъчен обем и качество на данните за токсични ефекти на GAs върху възпроизводството, **генотоксичният потенциал** на  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine както и на съответствения агликон соланидин, не е оценен. Същото се отнася и до GAs в сини домати и съответният им агликон  $\alpha$ -solamargine.

Липсват дългосрочни проучвания за хронична токсичност и канцерогенност на GA в картофи, домати или сини домати, както и за съответните агликони.

### **Остри токсични ефекти при хора**

Експозицията на  $\alpha$ -соланин и  $\alpha$ -chaconine се проявява със стомашно-чревна **симптоматика**, с различна тежест: повръщане, диария и коремна болка, които възникват при прием на 1 mg / kg телесна маса или повече; съпровождащи симптоми: сънливост, апатия, обърканост, слабост, нарушено зрение, учестен и слаб пулс и ниско кръвно налягане. Възможно е част от признаците да са следствие от дехидратация след повръщане и диария. При тежки случаи се съобщава за парализа, дихателна и сърдечна недостатъчност, кома и смърт. **Дози в диапазона от 3–6 mg TGAs (Total GAs/(Общо GAs)/ kg телесна маса от картофи се приемат за потенциално смъртоносни при хора.**

Предполага се, че при хора съществува индивидуална чувствителност към  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine.

### **Механизъм на действие на GAs**

Смята се, че GAs образуват трайни комплекси с  $3\beta$ -хидроксистероли от мембранните структури, което води до нарушаване на целостта им. Предполага се, че това обуславя признаците на отравяне (гадене, повръщане и диария). GAs инхибират ацетилхолинестеразата (**AChE**) и серумната бутирилхолинестераза (**BuChE**) чрез обратим, конкурентен механизъм.

При високи дози,  **$\alpha$ -томатинът** образува комплекс с холестерола или други стерини в лумена на червата. В този си вид, комплексите не се резорбират, поради което холестеролът се усвоява значително по-слабо, който ефект е установен при опитни животни (гризачи).

Панелът CONTAM смята, че данни за остра токсичност при гризачи не следва да се използват за определяне на референтна точка за остра експозиция при хора с GAs в картофи. Като референтна точка е определена стойността на LOAEL от **1 mg TGAs / kg телесна маса за ден в картофи**, а определянето е станало въз основа на данни за хора (епидемиологични проучвания и данни от проучвания с доброволци). Наличните данни за остра токсичност са оценени като недостатъчни за определяне на

**ориентировъчна стойност на база здравни критерии / health-based guidance value.** Вместо това, Панелът прилага „гранична експозиция“ (MOE – margin of exposure), за да оцени възможния здравен риск при остра хранителна експозиция с TGAs в картофи.

**Има предположение, че основните симптоми се дължат на локално дразнене на стомашно-чревната лигавица, а не толкова на инхибиране на активността на AchE.** Този извод води до разбирането, че разликите в токсичните прояви/реакции на организма се дължат по-скоро на индивидуални различия в токсикодинамията<sup>1</sup>, а не толкова в токсикокинетиката<sup>2</sup> на съответна субстанция. При стойности на **МОЕ<sup>3</sup> по-високи от 10 се приема, че здравен риск не съществува.**

Експерименталните данни за токсичност при многократно дозиране са недостатъчни, което не позволява определяне на референтна точка за хронична експозиция за GAs в картофи. Няма намерени данни, които да показват, че здравният риск при хора е обвързан с многократно или продължителна (хронична) експозиция с GAs в картофи. Данни за възникване на риск са налични само при  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine в картофи. За преработени храни почти липсват данни.

EFSA не е получила данни за наличие на GA и техните агликони в домати и патладжани.

Тъй като данните за наличие на **GAs** в картофи не покриват всички категории храни, които са предвидени в Базата данни за потреблението/ Consumption Database, Панелът CONTAM е взел решение, експозицията да бъде оценявана на база наличните данни за непреработени първични суровини / raw primary commodities (RPC), при което се вземе предвид общото потребление. Стойностите за наличие на GAs в „пресни“ и „стари“ картофи са били обединени, като е взета **средната стойност на горна граница (UB) на сумата от  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine в „пресни“ и „стари“ картофи е 51,2 mg / kg, а при P95 - 116,8 mg/kg. Минималната и максималната отчетена концентрация е съответно, 1.1 mg/kg и 276.6 mg/kg.**

Острата хранителна експозиция на TGA в картофи е изчислена с помощта на вероятностен подход, като са включени само дните, при които храненията (хранителните събития) са се състояли само от „стари“ картофи. Поради липса на данни за наличие на GAs в домати и патладжани, те не са включени в оценката на експозицията.

Съобщава се, че механична и термична преработка на картофи намалява съдържанието на GA в крайния продукт, както следва: обелването намалява съдържанието на GA с 25–75%, кипене във вода и бланширане на белени картофи – с 5–65%, пържене в масло на белени картофи – с 20-90%. Печенето на белени картофи в микровълнова и в конвенционална фурна може да доведе до намаляване на GA, съответно с 3–45% и с 20–50%.

**Химичната природа на продуктите от разграждането на GA не е известна.** За оценка на експозицията, факторите за обработка на основните етапи на преработка на храни: белене и топлинна обработка са били приложени към данните за едно

<sup>1</sup> Токсикодинамия – биологичен отговор на организма спрямо субстанцията.

<sup>2</sup> Токсикокинетика – ADME – абсорбция, разпределяне, метаболизъм и екскреция.

<sup>3</sup> Тази стойност отчита екстраполиране от LOAEL към NOAEL (прилага се коефициент 3) и индивидуални различия в токсикодинамията (прилага се коефициент 3.2).

хранителното събитие, като при това е получен **коэффициент при обработка на обелени картофи – от 0.25 до 0.75; за повърхностно изпържени и пържени в дълбочина – от 0.1 до 0.8, и за всички други методи на прготвяне – от 0.35 до 0.95.**

Според проучванията, средната стойност на горната гранична експозиция<sup>4</sup> (UB) на TGAs в картофи, варира от 23.3 µg / kg телесна маса на ден при възрастни хора до 174.0 µg / kg телесна маса на ден при малки деца. Експозицията при 95-ия перцентил варира от 78.3 µg / kg телесна маса на ден при възрастни до 535.1 µg / kg телесна маса на ден, при малки деца (822.9 µg/kg телесна маса на ден са в горната граница при доверителен интервал 95% - P95). По този начин се изразява степента на вероятния риск при различни възрастови групи от населението.

Сравняването на LOAEL за TGAs в картофи – 1 mg/kg телесна маса на ден, с прогнозната остра експозиция, показва че **МОЕ при млади хора, поражда опасения за здравето:** наблюдава се най-висока средна и максималната експозиция P95, което е показано при всички изследвания. Друга е картината при **възрастни хора:** при тях, МОЕ дава повод за безпокойство само при консумация на нива, близки до най-високата възможна експозиция (P95).

Панелът CONTAM, въз основа на проучвания по възрастови групи е изчислил среден процент дни, в които се консумират картофи, при които приемът на **TGA за картофи (МОЕ) се е оказал под 10.** Най-големият брой дни от проучването с прием на картофи под МОЕ 10, е изчислен при прохождащи деца (56% от общия брой дни на проучването), последвани от деца (50%). За останалите възрастови групи прогнозният прием (МОЕ) на TGA при същите условия, е бил също под 10.

Рискът за човешкото здраве поради наличие на GAs в **домати и патладжани,** не може да бъде характеризиран поради липса на данни за хранителни събития и ограничена информация за неблагоприятни ефекти при хора и опитни животни.

Панелът CONTAM прави заключенията си, като отчита високата степен на неопределеност/несигурност, която повлиява оценката на риска при остра експозиция на GAs от картофи в храни. Тези обстоятелства може да доведат до **надценяване или подценяване** на риска.

## **2. Оценка на риска от селскостопански животни, коне и домашни животни**

Информацията за токсикокинетиката на GAs е намерена **само за преживни животни.** Според данните се предполага преобразуване на α-solanine и α-chaconine в агликони в търбуха, като се предполага **нисък потенциал на solanidine да премине в краве мляко.**

Не са идентифицирани данни за потенциални неблагоприятни ефекти на GA в картофи при коне, домашни любимци (котки и кучета) или животни отглеждани за ценни кожи. Поради недостатъчен обем данни за неблагоприятни ефекти на GA при преживни животни, прасета, домашни птици, зайци и риби, **не може да се бъде изчислена остра референтна доза.**

<sup>4</sup> Dietary exposure assessment (minimum lower bound–maximum upper bound, (LB–UB)) and the 95th percentile exposure between 11.4 and 270.5 ng/kg bw per day (LB–UB)



Картофите не се отглеждат специално като фураж, но когато предлагането надвишава нуждите при хора, картофи може да се използват като фураж за преживни животни и прасета. Някои странични продукти от преработката на картофи или нишесте се използват като фураж главно при непреливни животни и за домашни любимци.

Данните за GA в картофи във фуражи са недостатъчни, поради което оценка на експозицията не е възможна. Същоно се отнася и за данни за неблагоприятни ефекти при селскостопански животни, коне и домашни любимци: характеризиране на риска е невъзможно.

### 3. Препоръки

Високата степен на неопределеност, както беше посочено, изисква натрупване на данни в различни области на проучване на гликоалкалоидите, с оглед **подобряване на условията за оценката на риска при хора, чрез:**

- изследване на наличието на GAs, техни агликонии и други потенциално токсични вторични метаболити в различни сортове картофи, които се предлагат на пазара, както и определяне на критерии за оценка на нови сортове картофи, получени в резултат на експерименти за размножаване, когато се касае за GAs профила им.
- натрупване на данни за наличие на GAs и техните агликонии в преработени продукти от картофи, включително при храни за кърмачета.
- събиране на данни за наличие на GA и техните агликонии в домати, патладжани, и продукти от тях.
- проучвания, с цел набиране на токсикокинетични данни за GAs в картофи, домати и патладжани, както и за съответните им агликонии при опитни животни и хора.
- набиране на данни за токсичност при многократни дози GAs и на техни агликонии в картофи, домати и патладжани, включително данни за репродуктивна токсичност и токсичност на развитието при опитни животни.
- провеждане на проучвания при хора, които да позволят откриване на връзката между хранителна експозиция и биомаркери с неблагоприятните ефекти.

Идентифицирана е и необходимост от подобряване на оценката на риска при животни отглеждани във фуражи животни, коне и домашни любимци, така че да бъде постигнато намаляване на несигурността, което е постижимо чрез натрупване на:

- данни за случаи (хранителни събития) на хранене на животни с картофи със съдържание на GAs и техни агликонии във фуражи.
- резултати от изследвания за фармакокинетика и потенциални неблагоприятни ефекти на фуражни суровини със съдържание на GAs от картофи при животни отглеждани във ферми, коне и домашни любимци.

## ВЪВЕДЕНИЕ

### Предистория и техническо задание

Много растения от семейство *Solanaceae* съдържат гликоалкалоиди; причислени са към категорията „природни токсини“. Растителните гликоалкалоиди са **токсични гликозиди със стероидна структура**, а най-често срещани в хранителните растения са  $\alpha$ -solsnine и  $\alpha$ -chacopone. Функцията им, вероятно, е да служат като

стресови вторични метаболити или фитоалексини, които защитават растенията при нападение от насекоми, гъбички и пр.

Най-широко култивирани култури от семейство *Solanaceae* са патладжани, домати и картофи; нивата на гликоалкалоиди в домати и патладжаните обикновено са значително по-ниски, отколкото в картофи.

Най-важни за безопасността на храните са гликоалкалоидите в картофи. Токсичните стероидни гликозиди в картофи се намират в различни количества в клубени, кора, кълнове, плодове, листа и цветове, като концентрацията им зависи от сорта, зрелостта и от фактори на средата. Концентрациите на гликоалкалоиди са 3–10 пъти по-високи в кората, отколкото в останалата част от плода. Условието на съхранение, особено **светлина и температура**, са отговорни за натрупването на гликоалкалоиди. Съдържанието им се увеличава и на тъмно, но скоростта на синтез е около 5 пъти по-ниска в сравнение със скоростта, с която се синтезират на светло. Увеличаването на соланин в кората се разпознава по цвета: клубените позеленяват, което се свързва със синтеза на хлорофил. Два биохимични процеса са независими един от друг, а общото между тях е че се активират от светлината.

**Горчив вкус или усещане за парене в устата** са сензорните прояви, които придружават симптомите на отравяне с гликоалкалоиди от картофи. Симптомите включват гадене, повръщане, стомашни и коремни спазми, и диария. По-тежки случаи на отравяне може да бъдат придружени с неврологични прояви – сънливост, апатия, безпокойство, треперене, объркване, слабост и нарушено зрение. **Има съобщения за смъртни случаи поради експозиция на гликоалкалоиди в клубени и листа на картофи.**

Картофите и продуктите, получени от тях фигурират в Катола на фуражните суровини<sup>5</sup>.

#### Техническо задание

Европейската комисия е възложила на Европейския орган за безопасност на храните, на основание чл. 29, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 178/2002<sup>6</sup> и чрез Панела CONTAM, да изготви научно становище за рисковете за здравето на животни и хора, свързани с наличие на гликоалкалоиди във фуражи и храни със съдържание на картофи, както и на продукти, получени от тях.

#### Тълкуване на техническото задание

По преценка на Панела CONTAM, становището за картофи следва да обхваща **ядливите части** на растението. Същото се отнася за домати и патладжани. От неядливите части от растенията са разгледани само кълнове от картофи.

<sup>5</sup> Commission Regulation (EU) No 681/2013 of 16 January 2013 on the Catalogue of feed materials. OJ L 29, 30.1.2013, p. 1.

<sup>6</sup> Регламент (ЕО) № 178/2002 на Европейския парламент и на Съвета от 28 януари 2002 година за установяване на общите принципи и изисквания на законодателството в областта на храните, за създаване на Европейски орган за безопасност на храните и за определяне на процедури относно безопасността на храните (OJ L 31, 1.2.2002, p. 1–24)

#### **Становището включва:**

а) Оценка на токсичност на GA във фуражи и храни в картофи и продукти от тях при животни отглеждани във ферми и домашни любимци, както и хора, като при това са взети предвид всички токсикологични резултати;

б) Оценка на алкалоидния профил (състав и концентрация) на пробите от храни и фуражи, подадени до EFSA;

в) Оценка на хранителната експозиция на европейското население на GA в храни – тук в картофи и продукти от тях; отчетени са моделите на потребление при определени групи от населението, когато това е било възможно и обосновано;

г) Оценка на хранителната експозиция на животни отглеждани във ферми и домашни любимци на GA в картофи и продукти, получени от тях;

д) Оценка на рисковете за човешкото здраве при европейското население, включително чувствително групи от населението като последица от прогнозната експозиция;

е) Оценка на рискове за здравето на животните в Европа като последица от прогнозната експозиция. Излагането на GA от плевели, със съдържание на GA, се разглежда в настоящото становище само в контекста на случаен прием при животни във ферми.

Когато става дума за GAs в картофи, терминът общ GAs (TGA) се отнася до суровина, съдържаща  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine като основна фракция, без да се посочва наличието на незначителни GAs, като  $\beta$ - и  $\gamma$ -форми на solanine и chaconine. По същия начин, когато се отнася до домати и патладжан, терминът TGA се отнася до GA от съответните видове и форми гликоалкалоиди в тях.

#### **Информация в подкрепа на оценката**

##### **Химия**

GAs са съставени от стероиден агликон и олигозахаридна странична верига, прикрепена към 3 $\beta$ -хидрокси групата на агликона. Определени са различни групи от тях, като за база е взето наличие на токсини, токсичност и структура.

Досега са били изолирани и напълно структурно дефинирани поне 90 от над 300 вида GAs от растителни видове в семейство *Solanaceae*.

Соланинът е един от първите изолирани природни алкалоиди. Доказано е, че в картофи има смес от два гликоалкалоида –  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine, които имат един и същ агликон solanidine.

**Пречистени стандарти на GA са стабилни при температури до 150°C, в алкална среда.** Хидролиза в кисела среда при повишена температура разцепва гликозидните връзки, при което се освобождава агликон и захари. Поради своята **стероидна природа, агликоните** не са разтворими във вода; в непроменен вид / нативни GAs са слабо разтворими ( $\alpha$ -solanine се разтваря във вода в съотношение 25 mg: 1L). GAs, както и агликоните са лесно разтворими в органични разтворители (етанол и метанол).

##### **Аналитичен метод**

Има различни аналитични методи и техники, които се прилагат за определяне на GAs и на техни метаболити: **гравиметричен и колориметричен**. Тъй като не са



достатъчно специфични, напоследък не се прилагат при количествени анализи, но все още са приложими в токсикологията. **Потвърдителни анализи се извършват чрез:** точна хроматография (LC) за разделяне на непроменени / нативни смеси от GAs, като разделянето става или чрез ултравиолет-видима светлина (UV-vis), или чрез масс-спектрометрия (MS). За **скрийнинг** се прилага тънкослойна хроматография (TLC) или ензимносвързан имуносорбентен анализ (ELISA).

С цел надеждно количествено определяне на GAs се изискват **референтни стандарти с висока чистота**, които са разработени за най-често срещаните гликоалкалоиди ( $\alpha$ -solanine,  $\alpha$ -chaconine,  $\alpha$ -tomatine,  $\alpha$ -solasodine,  $\alpha$ -solamargine и съответстващите им агликони/aglycones). **За голяма част от по-рядко срещаните GA (Прил. А), понастоящем липсват налични референтни стандарти.**

### **Картофи**

Картофите (*S. tuberosum*, ssp. *Tuberosum*) са една от най-популярните растителни култури, отглеждани от човека. Освен диви и културни сортове, има и генетично модифицирани вариации. Култивираните видове (в търговската мрежа) съдържат  $\alpha$ -chaconine and  $\alpha$ -solanine, а в дивите разновидности се намира и  $\beta$ -chaconine (не повече от 5%).

Съществуват четири категории картофи: „за храна“, „за промишлена преработка“, „за производство на нишесте“ и за „други цели“ (Mori et al., 2015). Поради постоянното създаване на нови сортове, всяко изброяване се счита неизчерпателно.

Някои проучвания показват, че съдържанието на GA в обелки и в обелени картофи, се различава слабо. Резултатите от по-съвременни опити показват, че различията в състава може да са съществени (в пъти), в зависимост от начина на отглеждане и от това.

От значение за наличие на GA са условията, при които се прибира реколтата, от сорта, размера на клубените, климата, увреждането на растенията от насекоми, състава на почвата, прилагане или не на торове и от условията на отглеждане. В становището са разгледани и фактори, които обуславят наличието на GA и количеството им, в зависимост от условията на съхранение на реколтата.

### **Домати**

Домати се консумират освен в прясно състояние, и в преработен вид: консервирани, сушени, във вид на сокове, кетчуп, пасти, пюрета, салати, сосове и супи (Friedman, 2002).

**Два са най-често срещаните GAs в домати (*S. lycopersicum*):  $\alpha$ -tomatine и  $\alpha$ -dehydrotomatine, които се намират във всички части на растението (Friedman, 2002).** Първият открит GA, който има фунгицидни и репелентни свойства срещу насекоми е  $\alpha$ -tomatine, който постепенно намалява в плодовете, като в същото време се замества с **ликопен** (Sander, 1956, 1958). Освен  $\alpha$ -tomatine и  $\alpha$ -dehydrotomatine, в плодовете на домати се намират и други GAs: (dehydro) lycopersoside A до H, (dehydro) esculeoside A, B1, B2 и tomatoside A (Moco et al., 2007; Baldina et al., 2016). Някои от тях се намират основно в зрелите плодове, като най-висока е концентрацията на  **$\alpha$ -tomatine, който е маркерната субстанция** (Iijima et al., 2009; Baldina et al., 2016).

Пример за вариациите, наблюдавани за двете най-разпространени GA в култивираните части на домати от растенията, е съставен от Milner et al. (2011) (Таблица 2).

Домати, части на растението	$\alpha$ -tomatine (mg/kg fw <sup>7</sup> )	$\alpha$ - dehydroto matine (mg/kg fw)	$\alpha$ - tomatine (в %)	$\alpha$ - dehydroto matine (в %)
Големи, незрели плодове	144	14	91	9
Малки незрели плодове	465	54	90	10
Корен	118	33	77	23
Каликс	795	62	93	7
Листа	975	71	93	7
Малки стъбла	896	138	87	13
Големи стъбла	465	142	75	25
Цветове	1,100	190	85	15
Стареещи листа	4,900	330	94	6

От таблицата става ясно, че относителното съдържание на два от най-често срещани в домати GAs варира в растителната част от 6% до 25%.

При домати, както и при картофи, наличието на GA зависи от условията на култивиране и от стадия на зреене. Биосинтезът на  $\alpha$ -tomatine и  $\alpha$ -dehydrotomatine се регулира генетично за всяка отделна част на растението – листа, плод и пр. (Kozukue et al., 2004).

При опити с три сорта домати, при които зрелите плодове имат червен, оранжев и жълт цвят е установено, че най-високи концентрации има в млади зелени плодове на **4-я ден** (3100 - 4400 mg  $\alpha$ -tomatine/ kg fw). В следващите етапи от развитието на плода (на **10-я ден**) концентрацията спада до около 700 mg  $\alpha$ -tomatine / kg маса. През същия период диаметърът на плодовете се увеличава от 7 mm на ден 4-20 mm на **20-я ден**. На **30-я ден**, когато плодовете са с диаметър приблизително 30 mm, с маса 20 g и все още са зеленг, концентрациите на  $\alpha$ -tomatine при трите сорта намаляват до 3–6 mg / kg fw.

Неотдавнашно проучване на Tamasi et al. (2019) показва, че  **$\alpha$ -tomatine и dehydrotomatidine** се намират предимно в локуларния гел на домати

<sup>7</sup> fw – fresh weight (маса в прясно състояние)

(непосредствената обвивка на семената), с много по-ниски концентрации в кожата и почти без наличие в пулпата на плода.

#### **Сини домати / патладжани**

Тук се причисляват три култури от *Solanum subgenus Leptostemonum* (Vorontsova et al., 2013). Познати са три културни вида патладжани: Brinjal (*S. melongena* L.), ален патладжан (*S. aethiopicum* L.) и гхома патладжан (*S. macrocarpon*). В становището терминът „патладжан“ се отнася до *S. melongena*, освен ако не е посочено друго.

**За хранителни цели патладжаните се събират неузрели**, имат кратък срок за съхранение. В тях като основни GA се намират  **$\alpha$ -solamargine и  $\alpha$ -solasonine**: двете съединения имат един **агликон – solasodine**, със стероидна структура.

Изследвано е съдържанието на  $\alpha$ -solasonine и  $\alpha$ -solamargine в незрели, зрели и презрели (физиологично зрели) плодове. В търговски неузрели и зрели плодове, съдържанието на TGA е относително ниско (средно съдържание, съответно: 125 и 230 mg/kg суха маса (dw), докато в търговски презрели плодове, съдържанието е значително по-голямо: средно 1937 mg/kg dw). В търговски неузрели и зрели плодове средното съотношение  $\alpha$ -solasonine /  $\alpha$ -solamargine е приблизително 1:2, но то се променя на 1:1 в презрели плодове (Mennella et al., 2012).

#### **Предходни оценки на риска от GAs при хора**

Най-често в литературата от 20-те години на XIX век се срещат твърдения, че ниво от 200 mg TGA/kg при необелени и непреработени картофи, е безопасно. При изследванията на картофи по това време е било установено особено високо съдържание на соланин. Съобщава се за партии със съдържание на соланин от 257-583 mg/kg, които причиняват интоксикации, докато тези ефекти не са докладвани при картофи с нива <200 mg / kg (определени по гравиметричен метод).

**Токсичността на  $\alpha$ -solanine and  $\alpha$ -chaconine е оценена от JECFA<sup>8</sup>**, като при това са оценени токсикокинетични аспекти<sup>9</sup>, като за база са послужили опити с гризачи, епидемиологични данни при хора, както и проучвания с доброволци.

**ЖЕСФА заключава**, че наличните експериментални и епидемиологични данни не позволяват определяне на безопасно ниво на прием. Комитетът докладва, че наличието на  $\alpha$ -solanine and  $\alpha$ -chaconine в картофи нормално е около 20–100 mg / kg. При различни обстоятелства (механични повреди, болести, покълване, преработка и съхранение), тези нива може да са по-високи. **ЖЕСФА счита, че ежедневната консумация на картофи, съдържащи нормални нива на GA, не поражда безпокойство, при условие, че картофите се отглеждат, съхраняват и обработват правилно.**

**През 1990 г.** Шведската национална администрация по храните извършва при „Оценяване на рискове за здравето, свързани с гликоалкалоидите (соланин) в картофи прави почти същите изводи за токсичността на посочения алкалоид, като подчертава, че съединението има малка „ширина на безопасност“, от което следва, че са

<sup>8</sup> Съвместния комитет, съставен между Организацията по храните и земеделието и Световната здравна организация (FAO/WHO) и Експертния комитет по хранителни добавки (JECFA) (JECFA, 1992, 1993).

<sup>9</sup> Кинетика: абсорбция, разпределение, биотрансформация и екскреция, токсичност и тератогенност, предимно

необходими усилия за намаляване на нивата на GA“. Направена е и **препоръка, която се отнася за нови сортове картофи**, при които допустимата средна концентрация на TGA не бива да надвишава 100 mg / kg (Nordic Working Group on Food Toxicology and Risk Assessment, 1990).

**През 2018 г. в резултат на отравяне на семейство в Баден-Вюртемберг (Германия)** с картофи, Германският федерален институт за оценка на риска (BfR) публикува оценка на острата токсичност на GAs в картофи (BfR, [2018a](#), [b](#)). **Небелени картофи и картофи, сварени с обвивката, са станали причина отравянето.** Аналитичните резултати са показали, че картофите съдържат 236 mg TGA / kg (141 mg  $\alpha$ -соланин и 95 mg  $\alpha$ -хаконин на kg картофи). Въз основа на наличните данни за хора в литературата, BfR идентифицира LOAEL от **1 mg GAs / kg телесно тегло (bw)** на ден и екстраполира тази стойност, на база на която определя **коэффициент на несигурност 2** към NOAEL от **0.5 mg GAs / kg bw на ден**. Този коэффициент се прилага за защита на хора с висока чувствителност.

BfR препоръчва приемът на **GAs да не надвишава NOAEL от 0,5 mg / kg телесна маса на ден**, за да е сигурно, че „граница на безопасност“ спрямо NOAEL е  $>1$ . За да се избегне превишаване на този NOAEL, **BfR препоръчва съдържанието на TGA в картофите да не надвишава 100 mg / kg в пряно състояние**. С прилагането на тази препоръка са обхванати и особено чувствителните популации хора.

С оглед на значителни пропуски в данните, BfR смята заключенията си за предварителни. Тъй като съобщенията за случаи при хора показват смъртоносна доза от 3–6 mg / kg телесно тегло, докато LD<sub>50</sub> за мишки и плъхове е поне 300 пъти по-висока, **BfR посочва значително по-висока чувствителност на хората в сравнение с гризачите.**

При литературната справка не са намерени оценки на риска за селскостопански животни и домашни любимци.

#### **Законодателство и стандарти**

С цел защита на общественото здраве, в член 2 от Регламент (ЕИО) № 315/93<sup>10</sup> на Съвета е предвидено **определяне на максимално допустими отклонения за специфични замърсители**, в случай на необходимост. Така, редица максимално допустими отклонения за замърсители, както и за природни токсини от растителен произход, са посочени в Регламент (ЕО) № 1881/2006<sup>11</sup> на Комисията, но за GAs на ниво ЕС не са определени максимални нива в храни и фуражи.

<sup>10</sup> Регламент (ЕИО) № 315/93 на Съвета от 8 февруари 1993 година за установяване на общностни процедури относно замърсителите в храните (*OJ L 37, 13.2.1993, p. 1–3*).

<sup>11</sup> Регламент (ЕО) № 1881/2006 на Комисията от 19 декември 2006 година за определяне на максимално допустимите количества на някои замърсители в храните (*OJ L 364, 20.12.2006, p. 5–24*), (*OJ L 314M, 1.12.2007, p. 558–577 (MT)*).

Някои европейски държави имат **национално законодателство**<sup>12</sup> или **препоръки** за максимални граници на TGA, главно в картофи и продукти от тях.

**Организацията за икономическо сътрудничество и развитие (ОИСР)**<sup>13</sup> публикува през 2002 г. „Консенсусен документ относно разбирането за състава на нови сортове картофи: основни хранителни и фуражни нутриенти, антинутриенти и токсични вещества“. В него е посочено, че **сравнението на химичния състав на клубените от модифициран сорт с клубените от немодифицирания „еталон“ трябва да включва и определяне на GAs.**

Докладвана е „широко приета граница на безопасност за нивата на TGA в клубените“ от **200 mg / kg маса в прясно състояние** (базирано на проучванията на Bömer и Mattis, 1924 и Smith et al., 1996), при което заключава, че **когато анализите на GA (и други избрани параметри) показват, че новият сорт попада в посочените граници според литературните данни, той може да се смята за еквивалентен по отношение на цялостния си състав.**

### Данни и методология

#### Данни

Панелът CONTAM прилага еквивалентни общи принципи за оценка на химични съединения в храни, каквито са описани от СЗО – Световна здравна организация в **Международна програма за химическа безопасност (IPCS) (WHO / IPCS, 2009).**

При оценка на риска, EFSA взема предвид и собственети се насоки:

(EFSA, [2005](#), [2007](#), [2009](#), [2010a,b](#), [2011a,b](#);

<sup>12</sup> **Унгария** има национален регламент от 100 mg/kg като максимална граница на еквиваленти на соланин от сурови, белени картофи.

**Във Финландия** съществува максимално ниво на GA (соланинови гликозиди, като  $\alpha$ -соланин и  $\alpha$ -хаконин) за картофи от 200 mg / kg;

**Швеция**, където Регламентът на Националната администрация по храните относно някои чужди вещества в храните установява през 2004 г. максимално съдържание на TGA (общо съдържание на соланидин GA, като  $\alpha$ -chacopine и  $\alpha$ -solanine) в картофи, сурови и небелени, от 200 mg / kg;

**Дания** използва скандинавските насоки от **200 mg GAs / kg за известни сортове картофи и 100 mg / kg за нови сортове картофи.**

**В Холандия** производителите на картофи се съгласиха да спазват ограничение от 100 mg/kg прясно тегло за нови сортове картофи (Bal, 1989, цитирано в Essers et al., 1998).

**В Австрия** не е определено максимално ниво, но в Регламента за пускане на пазара на хранителни картофи има минимални изисквания за пускане на пазара на хранителни картофи, за да се избегне високо съдържание на GA, като картофите (i) трябва да са **без забележимо зелено грудки**, (ii) за картофи от клас I: разрешен е лек зелен цвят, не по-голям от 1/8 от повърхността, и (iii) за картофи от клас II: разрешен е леко зелен цвят, който може да бъде отстранен чрез нормално обелване.

**В Германия** BfR препоръчва съдържанието на GA в картофите да не е по-високо от 100 mg / kg прясно тегло (BfR, 2018a, b).

**В Канада** е установено максимално ниво от 200 mg / kg за сумата на  $\alpha$ -соланин и  $\alpha$ -chacopine в грудки от пресни картофи, въз основа на това, че повечето съобщени случаи на неблагоприятни ефекти, свързани с експозиция на GA от картофи, са се появили при концентрации над тази стойност. Тази стойност беше потвърдена през 2014 г.<sup>9</sup>, което показва, че е постижима, когато се следват добри практики в земеделието, производството и съхранението. В САЩ максимално допустимото съдържание на TGA в картофените клубени от 20–25 mg на 100 g пресен картоф (еквивалентно до 200–250 mg / kg) е определена съгласно базата данни на САЩ за храните и лекарствата (FDA) за отровни растения.

<sup>13</sup> Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)



EFSA Scientific Committee, [2011](#), [2012a](#), [b](#), [2017a](#), [b](#), [c](#), [2017d](#)).

## Методология

(Методологията е описана детайлно в секция 2.1 на становището)

Данните са **събрани** според описаната методология в периода 2010 – 2019 г., **валидирани** са, като в процеса е било взето мнението на всички заинтересовани лица по веригата от култивиране, вериги на доставка, преработване и консумация. Данните са получени от подбрани достоверни източници, били са **съпоставени и обработени статистически**, след което са били подложени на **анализ**.

С цел да се гарантира качеството на данните, които са взети предвид при оценка на експозицията, се прилага SOP (стандартно-оперативна процедура) на EFSA, свързана с анализ на данни за консумация (храни) и наличие на определени субстанции и продукти в храни. При спазване на този принцип, първоначалният набор данни е бил внимателно оценен, като са приложени няколко стъпки за „изчистване“<sup>14</sup> и валидиране. Специално внимание е обърнато на параметри като „**стратегия за вземане на проби**“, „**единици за отчитане на резултати**“ и **кодиране на всяка проба според** класификацията на *FoodEx*<sup>15</sup>.

## Данни за консумация

### Хора

Използвана е „Изчерпателна европейска база данни“ (Comprehensive Database<sup>16</sup>), която съдържа обобщени данни, представени от държавите членки на Европейския съюз.

Данните за потребление са събрани с помощта на еднократно или многократно дозиране през 24- или 48 часа отчитане на хранителни събития или записи, които обхващат от 3 до 7 дни за наблюдаван индивид.

Взети са предвид няколко субпопулации:

**Бебета:** <12 месеца

**Малки деца:** ≥ 12 месеца до <36 месеца

**Деца на възраст:** ≥ 36 месеца до <10 години

**Юноши:** ≥ 10 години до <18 години

**Възрастни:** ≥ 18 години до <65 години

<sup>14</sup> Левоцензурираните данни (резултати под LOD или под LOQ) са третираны чрез метод на заместване, както се препоръчва в „Принципи и методи за оценка на риска от химикали в храни“ (WHO / IPCS, 2009). Същият метод е посочен в научния доклад на EFSA „Управление на левоцензурирани данни при оценка на хранителната експозиция на химични вещества“ (EFSA, 2010b) като опция при интерпретиране на левоцензурирани данни. Насоките предполагат, че подходът на долната граница (LB) и горната граница (UB) трябва да се използва за химикали, които е вероятно да присъстват в храната (напр. естествени замърсители, хранителни вещества и микотоксини). LB се получава чрез присвояване на стойност нула (минимално възможна стойност) на всички проби, отчетени като по-ниски от LOD (<LOD) или LOQ (<LOQ). UB се получава чрез присвояване на числената стойност на LOD на стойности, отчетени като <LOD и LOQ, на стойности, отчетени като <LOQ (максимално възможна стойност), в зависимост от това дали LOD или LOQ се отчитат от лабораторията.

<sup>15</sup> Резултатът от анализа на данните е представен в раздел 3.1.1. Класификация на храни: приложена е класификацията на храни според FoodEx системата (EFSA, [2011b](#)).

<sup>16</sup> Подробеност за това как се използва изчерпателната база данни са публикувани в Ръководството на EFSA (EFSA, [2011a](#)).

**Хора в напреднала възраст:**  $\geq 65$  години до  $<75$  години

**Много възрастни:**  $\geq 75$  години.

Проучени са и групите „**бременни жени**“ ( $\geq 15$  years to  $\leq 45$  years old; Latvia), „**кърмачки**“ ( $\geq 28$  years to  $\leq 39$  years old; Greece).

Взети са предвид подробни данни: за преработи и непреработени храни, честота на прием и пр., като при това са приложени **модели**, разработени от EFSA. Някои от тези данни не може да бъдат използвани при оценка на експозицията, когато са отчетени на ниво първична суровина (RPC). Затова през 2019 г. EFSA разработва модела „RPC“, който е създаден да преодолее този недостатък. Целта се постига чрез **трансформиране на данните** за консумация на храни от изчерпателната база данни за „съставни“ (многокомпонентни) храни и производни еднокомпонентни храни, претърпели само физични променени, в съответствените количества спрямо RPC.

Подробности за това, как е разработена базата данни RPC, са публикувани в специален технически доклад (EFSA, [2019](#)). При това е използвана версията на База данни за потребление на RPC, публикувана на 31 март 2018 г. Тя съдържа 51 проучвания на диетите в 23 държави. Тези проучвания обхващат 94 532 индивида, за които са направени 26 573 088 записа за потребление, изразено в RPC.

Подробности за данните за консумация и класификация на храни може да бъдат намерени в т. 2.4 от становището.

### **Животни**

Когато става дума за фуражи, като представители на семейство *Solanaceae*, се вземат само картофи и странични продукти от тях. Високите разходи за отглеждане на картофи е причина те да се ползват основно за храна, а като фураж се употребяват само, когато има свръхпроизводство или когато картофите не отговарят на изисквания, приложими към храни: **размер, външен вид, болести или физични наранявания**. Поради това, че използването на непреработени картофи като фураж се допуска по изключение, Панелът CONTAM не е намерил данни за количества, използвани за фураж.

Картофи се използват **главно при преживни животни**, но с по-голям успех, при **лактиращи едри преживни животни**. Коне също може да бъдат хранени с картофи. Едрите животни консумират големи количества – обикновено до 25–30 kg картофи, като те може да достигнат до 30% от фуража (изразено в сухо вещество) (Fiems et al., [2013](#)).

Суровите картофи са с неприятен вкус. Нишестето е несмилаемо за прасета и домашни птици, поради което се препоръчва картофи да бъдат приготвени на пара или сварени. Те може да съставляват до 15% от фуража (като сухо вещество) във финишери за прасета за угодяване и при свине майки и до 50% от фуража (като сухо вещество) при подрастващи прасета и във финишери за прасета. Препоръчва се включване на варени картофи в диети на птици – до 20%. При носачки включването до 15% картофено брашно не намалява яйценосенето.

Към суровите картофи, които фигурират в Каталог на ЕС за фуражни суровини<sup>17</sup> са изброени и **14 вторични продукти**, които отпадат от преработвателната промишленост, включително резници, стърготини, люспи и целулоза. Пригодността им за използване като фуражи за различни видове и категории животни зависи от степента на преработка. Обелките от картофи са изключително хранителна и вкусна храна за прасета и употребата им се е увеличила през последните години, което се свързва с нарасналото производство на пържени картофи. Концентрат от картофени протеини с ниско съдържание на GA често се добавя към диети с ниско съдържание на протеини, което намалява честотата на диария при новоотбити прасенца (Stein, 2002).

Използването на протеинов концентрат от картофи при хранене на домашни птици е ограничено. Една от причините за това са данни, които показват увеличение на случаите на **некротичния ентерит при бройлери**. **Протеиновият концентрат от картофи се използва като алтернатива на рибното брашно във фураж за дъгова пъстърва и с ограничен успех се включва в специализирани храни за кучета.**

Информация за количества странични продукти от картофи, употребени като фураж в рамките на ЕС, не са публично достъпни. Най-високи концентрации GAs се намират в обелки (Milner et al., 2011), но тъй като те се отстраняват на ранен етап от преработката, нивата на GA в странични продукти като картофено нишесте и протеинов концентрат от картофи се определят като ниски.

## МЕТОДОЛОГИЯ ЗА ОЦЕНКА НА ЕКСПОЗИЦИЯТА

### 1. Оценка на експозицията при хора

Панелът CONTAM е оценил острата експозиция на хора с GAs<sup>18</sup>.

Не е било възможно да се вземат предвид всички храни, описани в Изчерпателната база данни, поради което оценката на експозицията при хора е базирана на наличие на GAs в „стари“ и „пресни“ картофи. Сценарият включва само дни, в които основната храна е била съставена от картофи. **Острата хранителна експозиция** на GAs е оценена чрез прилагане на вероятностен подход; проби са вземани на случаен принцип. Този подход улавя вариациите по отношение на разлики в стойностите на коефициента на преработка, тъй като картофите са често приемана храна. Експозицията е изчислявана на дневна база.

Острата експозиция се оценява на дневна база, всеки ден, чрез умножаване на общото дневно количество поети „стари“ картофи при едно избрано произволно хранене. **Използвани са UB стойностите, тъй като е прието, че те са по-подходящи при определяне на акутна експозиция**, при което следва да се има предвид, че LB и UB на анализираните проби не са се различавали съществено при условията на оценката. В крайния набор от данни само четири аналитични резултата за  $\alpha$ -solanine и 22 резултата за  $\alpha$ -chacaponine са били цензурирани и само в две проби двете субстанции

<sup>17</sup> Commission Regulation (EU) No 68/2013 of 16 January 2013 on the Catalogue of feed materials. OJ L 29, 30.1.2013, p. 1–64.

<sup>18</sup> (Виж раздел [3.1.6](#)).

не са били количествено определени. LOQ (граница на откриване) за проби с лявоцензурирани резултати, варира от 0, 75 до 5 mg / kg.

Прието е, че обелването на картофите и термичната им обработка намаляват нивата на GAs. Двата фактора са взети предвид при оценка на експозицията. По отношение на това, дали картофите са белени или не, е взет предвид или коефициент 0.25, или 0.75. Информация за термична обработка е била налична в ограничен брой от случаите, поради което е бил възприет вероятностен подход, при което се взема предвид базата данни за консумация и делът на всеки вид обработка за всяко хранене (**пържено: 23%, пържено в дълбочина: 12%, готвене във вода: 47%, сушене, нарязване на тънко и печене: 5% всеки и задушаване: 2%**). Възможни разлики между държави или региони не са взети под внимание. Коефициентите на обработка за белене и топлинна обработка са били взети предвид за всяко хранене, резултатите са сравнени със сценарий за оценка на експозицията, при който коефициентите за преработка са извлечени от еднородно, а не от нормално разпределение, при което резултатът от експозицията се е оказал твърде сходен.

**Експозицията при отделни хранения за ден (за определен консуматор), са сумирани и разделени на индивидуалната телесна маса индивида, с цел да се получи обща експозиция на kg телесна маса за ден.**

От оценката са изключени случаите на поемане на **спиртни дестилати** от нишесте, добито от картофи. Това е направено, тъй като е прието, че експозицията на GAs чрез спиртни напитки е пренебрежимо малка. Същата преценка е направена и по отношение на **нишесте**: оказало се е, че консумацията на нишесте е само 5% от консумацията на картофи, което също може да бъде пренебрегнато.

Данните са послужили за изчисляване на медианата и P95 при остра дневна експозиция – UB за проучването, като има разпределение по възрасти.

**За да се моделира несигурността, процесът е бил повторен 1000 пъти.** След това е изчислена средната стойност на 1000 средни и P95 дневни остри експозиции на ниво UB за проучване за съответен възрастов клас. Доверителният интервал (CI) 95% е дефиниран като интервал между 2.5-ия и 97.5-ия процентил и е получен при 1000 повторения, като е било постигнато определяне на средната стойност за несигурност.

## **2. Оценка на експозицията при животни**

Поради недостатъчни данни за нивата на GA в картофи или субпродукти от тях, използвани като фуражи и липса на данни, които да послужат за изчисляване на референтни точки за някои от селскостопанските видове животни (вж. Раздели 3.1.4 и 3.1.7), не са направени оценки на експозицията на GA.

## **3. Методология за характеризиране на риска**

Панелът CONTAM прилага общите принципи на процеса на характеризиране на риска за химични замърсители в храни, както е описано от СЗО / IPCS (2009) и съответните ръководства на EFSA.

## ОЦЕНКА НА РИСКА ОТ ГЛИКОАЛКАЛОИДИ

### 1. Идентификация и характеризиране<sup>19</sup> на опасностите

Проследени са и са оценени токсикокинетичните данни при опитни животни за всяка от субстанциите  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chacoinine, които са обект на становището. Оценката е направена както поотделно, така и за смес от тези субстанции.

#### Биомаркер

##### **Solanidine** (картофи)

На база на три проучвания е разработен радиоимунологичен метод за количествено определяне на solanidine в човешката плазма. В първото проучване Matthew et al. (1983) описва метода и докладва резултатите на 34 донора. Ограничение при този метод се е оказал фактът, че заешкият имуен серум, разработен за радиоимуноанализа, е имал 100% кръстосана реактивност с  $\alpha$ -solanine,  $\alpha$ -chacoinine и demissidine. Поради това е било възприета предварителна стъпка на екстракция с хлороформ, което е позволило специфично определяне на **solanidine**. Методът е приложен върху плазма на 34 донора (7 мъже и 27 жени), произволно избрани от болнично заведение. Всички плазмени проби показват **количествено измерими нива на solanidine**, изчислени за мъже и за жени, съответно (средно) от  $1.56 \pm 1.17$  и  $1.20 \pm 0.93$  ng / ml.

Анализът, разработен от Matthew et al. (1983) и впоследствие се прилага от Harvey et al. (1985a) за изследване на нивата на **solanidine** при 57 доброволци (30 мъже и 27 жени). Консумацията на картофи и продукти от тях е показана при 33 субекта, за един зимен месец. Установена е **положителна корелация** между консумацията на картофи и продукти от тях, и серумните нива на соланидин както при мъже, така и при жени. Избягването на консумация на картофи съответства на спад в серумните нива на соланидин, като минимални нива (по-ниски от тестовата чувствителност от 0,5 ng / ml) са достигнати 3 седмици след прекратяване приема на картофи.

В последващо проучване, Harvey et al. (1985b) адаптират метода на радиоимунен анализ за количествено определяне на **нивата на solanidine и TGA в серум и слюнка**. Всички субекти са поддържали стандартната си диета по време на проучването, с изключение на трима доброволци, които ежедневно консумират два сорта картофи, за които е известно, че са с високо съдържание на GAs; продължителност на експеримента – една седмица преди вземане на проби от серум и слюнка. Средните нива на соланидин и TGA са съответно 14.5 (5.8 ng соланидин / ml) и 38.5 nmol / L в **серума** и 3.2 (1.3 ng соланидин / ml) и 3.7 nmol / L в **слюнката**.

**Показани са значими корелации между нивото на solanidine и TGA в серум и слюнка, а също и между серумни нива на solanidine и серумни TGA.**

#### Животни отглеждани във ферми, коне и домашни любимци

Съществува оскъдна информация за токсикокинетика при преживни животни. Описан е характерен опит: King and McQueen (1981) изследват in vitro ефекта на

<sup>19</sup> (р. 3 Assessment - Hazard identification and characterisation, Toxicokinetics - Experimental animals and Humans)



румена /rumen<sup>20</sup> върху  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconin. Съдържанието на румена се събира през руминална фистула от крава, преди сутрешното хранене. Смес от  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconin се изолират от позеленели картофи, след което се излива в стомаха при концентрация 1 mg/ml. През определени интервали, до 48-я час, хлороформни екстракти се анализират чрез GC-NPD. Анализите са показали, че образуваният се solanidine достига максимална концентрация на 12-я час. До 24-я час, хидролизата на ГА достига плато. Сумата от двата агликона, извлечени от инокулума на търбуха, е била средно 83% от тестовата концентрация (приблизително 30% solanidine и 50% 5,6-dihydrosolanidine).

Bushway et al. (1984) изследва потенциалът на ГА да преминава в краве мляко. **Не е открит соланидин в нито една от пробите мляко (LOD: 0, 14 mg / L).**

## 2. Токсикокинетика

При цялостната оценка на наличните данни и наличните доказателства, не може да се правят категорични заключения за токсикокинетичния профил на  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine.

Ограничена е информацията от токсикокинетични проучвания при опитни животни. A-Solanine и  $\alpha$ -chaconine показват сравнително ниска бионаличност при опитни животни; установени са видови особености. Информация за метаболитния профил на  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine е получена главно чрез TLC техники, които не са надеждни.

Профилът на кръвна кинетика на  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine **при хора** е сравнително добре проучен при две групи доброволци; при химичния анализ са приложени само HPLC методи, което позволява съпоставимост на резултатите. При доброволци, изложени на **смеси от  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine** в диапазона от 0.3-1.25 mg TGA/kg телесна маса чрез консумация на пюре от картофи, **пиковите нива в серума са достигнати приблизително 6–8 часа след експозицията, независимо от дозите.**

И двете вещества показват **дълъг серумен полуживот, което предполага възможно натрупване**. A-Chaconine показва по-дълъг серумен полуживот от  $\alpha$ -solanine (съответно 44 и 21 часа). Кръвният клирънс на  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine съответства на повишаването на нивата на соланидин, което достига **максимално ниво** след 8 часа и остава **постоянно** до 24-я час след експозицията.

В тези проучвания няма допълнителна информация за метаболизъм и **липсва информация за екскреция**. Проучване на доброволци, при експозиция с тритиран соланидин (съединение, в което най-лекият изотоп на водорода е заместен с **третий**), подкрепя доказателствата за **бавен плазмен клирънс**, свързан с висока степен на запазване на радиоактивността на еритроцитите, съответно – **бавно отделяне с урината и изпражненията**.

В отделен експеримент, соланидин е открит в три от пет чернодробни проби взети *post mortem*, в свободна или в конюгирана форма (като глюкуронид-конюгат).

<sup>20</sup> Rumens (лат.), се нарича първото най-голямо предстомашие на многокамерния / сложен стомах при преживните животни.

Нива на соланидин редовно се откриват в кръвта на хора в поредица от проучвания, в резултат от радиоимунен анализ за откриване на соланидин или TGA. В един от опитите, соланидин може да бъде открит в серума **след 3-седмична диета без картофи**. Тази информация е ограничена, за да докаже кинетиката на GA от картофи, но това дава основание да се предполага **хидролиза до solanidine** след абсорбцията, както и **доказва бавния кръвен клирънс** на субстанцията (възможно кумулиране).

Информацията за токсикокинетичния профил на GA от картофи при преживни животни е оскъдна. В *in vitro* проучване е показано, че  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine се преобразуват основно в solanidine, след което применяются в 5,6-дихидро производно на solanidine, определено като **5 $\beta$ -Solanidan-3 $\beta$ -ol**.

При друго проучване не е било доказано наличие на solanidine в краве мляко при консумация картофено брашно във фуража, при замърсяване с  $\alpha$ -solanine и  $\alpha$ -chaconine, което предполага **слаб потенциал за преминаване в мляко**.

Не е представена информация за други селскостопански животни, коне или домашни любимци.

**Дозите, за които се споменава нататък в становището са отчетени в mg/kg bw per day/телесна маса на ден.** Когато в първоначалното проучване дозите са докладвани в моларна маса, те са преобразувани, както е посочено в Приложение А. Масата на олигозахарида в GAs, съотнесен към масата на агликоните, показва коефициент  $\sim 2$ . Това следва да се има предвид при сравняване на отношението доза-отговор на GAs и концентрацията на агликони при дози, които са представени в mg/kg телесна маса на ден.

## ОБОБЩЕНИЕ

**Проучванията за токсичност включват: остра токсичност при еднократна доза, токсичност при многократни дози и хронична токсичност.**

**Извършено е проучване на данни за имунотоксичност, генотоксичност, репродуктивна токсичност.**

Експерименталните данни са се оказали недостатъчни, за да бъде определен токсикологичният профил на гликоалкалоидите. Поради това EFSA е изработил **списък с препоръки**, чието изпълнение би довело до натрупване на достатъчни като обем и качество данни, на чиято база да бъдат определени всички параметри и направени необходимите изводи за токсичност на гликоалкалоиди, особено тези, които имат отношение към безопасността по хранителната верига.

В становището са анализирани наличните описани в литературата опити за определяне на токсичност на гликоалкалоиди, като са посочени недостатъците при провеждане на проучванията. Отбелязани са механизмите, чрез които **EFSA ограничава влиянието на неопределеността чрез** моделиране и използване на платформи с бази данни за консумация и експозиция и класификацията на храни: платформата **FoodEx**. Тук не са изложени изчерпателно постановките при работа. Записани са направените аргументирани изводи и препоръки.

### 1. Остра токсичност

Що се отнася до оралното излагане на  $\alpha$ -соланин, при плъхове е идентифициран LD50 от 590 mg / kg телесно тегло, докато мишките не показват

леталитет при доза от 1000 mg / kg телесна маса. В сравнение със сондаж, значително по-нисък i.p. дози, предизвикани ефекти, напр. при мишки LD<sub>50</sub> е 40–42 mg / kg i.p., а при плъхове се съобщава за повишени чернодробни трансаминази в серума при 20 mg / kg т.т. i.p.

Относителната сила на токсичност на различни GA може да бъде изчислена след i.p. приложение и изглеждат подобни, т.е. при плъхове LD<sub>50</sub> е 67 mg / kg т.т. за α-соланин и 84 mg / kg т.т. за α-хаконин, а при мишки е 32.3–42 mg / kg т.т. за α-соланин и 19–32.3 mg / kg телесно тегло за α-хаконин. Леталитет е настъпил при зайци от Нова Зеландия, започвайки от 40 mg / kg т.т. α-соланин и от 50 mg / kg т.т. за α-хаконин. При мишки агликон соланидинът не оказва ефект, когато се прилага при 500 mg / kg телесно тегло i.p., контрастирайки на изразената токсичност на α-соланин и α-хаконин след идентичния начин на експозиция.

Смъртоносните дози α-томатин са били приблизително 900–1000 mg / kg телесно тегло p.o. при плъхове. Острите лезии включват ерозия, а също и възпаление в стомаха. Когато се прилага i.v. или i.p., при гризачи са открити LD<sub>50</sub> стойности от 18–32.4 mg / kg т.т. Отново беше установено, че парентералният път повишава токсичността на GA от домати.

## **2. Многократно дозиране на GAs и aglycones<sup>21</sup>**

В заключение, α-tomatine причинява ефекти при мишки, получили доза от 496 mg/kg телесна маса per day за една седмица. **NOEL от 20 mg/kg телесна маса на ден (най-високата тествана доза) е определена при плъхове, третирани 200 дни.**

**При хора**, LOEL е била 30.5 mg/kg телесна маса на ден, като определянето е извършено на база попаднали в изпражнения количества фекален стерол и копростерол.

**α-Solasonine** увеличава наддаването на телесна маса при мишки, при ежедневно третиране с 424.4 mg / kg телесна маса в продължение на 1 седмица. За tomatidine се получава LOAEL 199,5 mg / kg телесна маса на ден при мишки и NOEL от 20 mg / kg телесна маса на ден (най-високата приложена доза) при плъхове. За solasodine при мишки е идентифициран NOAEL от 80 mg / kg телесна маса на ден, въз основа понижен прираст, дегенерация на стомашната жлеза и чернодробна токсичност при по-високи дози.

## **3. Репродуктивна токсичност**

През 1972 г., Renwick е изказал хипотеза че съществува връзка между **аненцефалия и спина бифида**, и факта че майките са консумирали осланени картофи. Към онзи момент съединенията, които са причинили тези явления все още не са били идентифицирани (Renwick, [1972](#)), но въпреки сериозните заключения от опитите – **данни за тератогенност при 59% от поколението**, тези обстоятелства не са били подложени на по-нататъшна оценка<sup>22</sup>.

При друго проучване - Gaffield and Keeler ([1996a](#)) е било извършено сравнение на тератогенния потенциал на GAs и някои от агликоните. На бременни хамстери на 8-я ден е започнало даването на α-solanine в доза 243 mg/kg bw per day. На 15-я ден

<sup>21</sup> Обобщението са отнася за ядливи части на растения, различни от *S. tuberosum*.

<sup>22</sup> Това и други подобни изследвания не са били взети предвид в настоящото становище, тъй като липсва посочване на съдържанието на GA в тестовия материал.

животните са били евтаназирани и аутопсирани. Резултатите показват че **21% от родените от една майка малки, са показали аномалии**. Малформации: ексенцефалия, енцефалоцеле и анофталмия, са показали 5.5% от фетусите. Броят на резорбирани фетуси също е бил съществено увеличен.

В становището са описани множество опити, от които може да бъде направен извод за токсичните ефекти, до които води експозицията при опитни животни<sup>23</sup>.

Експерименталните проучвания за развитие показват, че ефектите се проявяват при орални дози от 165 mg / kg телесно тегло на ден и повече за GAs и от 115 mg / kg телесно тегло на ден и повече за агликоните. Наред с други, тези ефекти до голяма степен са наблюдавани в централната нервна система и най-често включват **ексенцефалия, енцефалоцеле и анофталмия**.

В сравнителни проучвания за оценка на единична доза резултатите показват разлики в степента на въздействие на GAs и техни агликони. Въпреки това, поради ограничения в наличните проучвания (**липса на модел за проучване на зависимост доза-отговор**), не може да се установи степента до която тези съединения имат потенциал да окажат репродуктивна токсичност.

#### **4. Ефекти – репродуктивна токсичност**

При проведените опити се установява:

➤ пълна липса на поколение или по-малък брой оцелели новородени, които достигат възраст за отбиване (приема се, че смъртта настъпва поради глад: количество на млякото при лактиращи майки е силно намалено. Панелът CONTAM посочва, че дизайнът на проучванията предопределя висока несигурност);

➤ намаляване на масата на тестисите и надсеменника при мъжки животни (кучета, маймуни), намаляване на лумена на семепроводите придружено с драматично намаляване вискозитета на семенната течност, намаляване броя на сперматозоидите, както и откриване на по-голям брой незрели сперматозоиди, понижаване на подвижността им.

#### **5. Имунотоксичност**

При справка, не са намерени протоколи за определяне на имунотоксичност за GAs. Не са намерени данни за имунотоксични ефекти в резултат от действието на Gas.

#### **6. Генотоксичност**

Проведени са били няколко теста за оценка на генотоксичния потенциал на GAs в картофи, агликона соланидин, както и екстракти от *S. tuberosum*. Приложен е тестът на Ames, но се съобщават само резултати, получени при два щама на *Salmonella Typhimurium*, което е основен недостатък на проучването – води до съществено ограничение в качеството на данните. Изследванията с прилагане на  $\alpha$ -solanine показват нулев или много слаб ефект при мишки, при i.p. прилагане на широк диапазон от дози. Действието на  $\alpha$ -Chaconine е било проучено по същия начин – резултатите не се различават от посочените за  $\alpha$ -solanine.

<sup>23</sup> В становището подробно са описани резултатите от експозиция на  $\alpha$ -Chaconine, Solanidine N-oxide, Solanidine, Demissidine. Тук се включват и проучвания, които касаят домати и патладжани – растителни видове, които са разглеждани от това становище:  $\alpha$ -Tomatine, Tomatidine, Solasodine, Dihydrosolasodine (soladulcidine). В раздел 3.1.2.3.1.3 са публикувани и сравнителни данни.

В заключение, от ограничения брой налични проучвания няма данни за генотоксичност за GAs в картофи ( $\alpha$ - solanine и  $\alpha$ - chaconine и техния агликон solanidine), но информацията от тях не достига за определяне на потенциала на тези съединения да окажат генотоксичен ефект.

## 7. Канцерогенност

Не са намерени дългосрочни проучвания за канцерогенност на нито един от GAs и агликоните, разгледани в това становище.

### Противовъзпалителни ефекти

Растителни екстракти от *S. tuberosum*, както и GAs и техните агликони, проявяват изразени противовъзпалителни ефекти при експерименти in vitro и in vivo.

Резултат от прилагане на:

➤ спиртен екстракт от обелени клубени на растението е приложен при мишки – предварително третиране с екстракта намалява значително отока на лапките, предизвикан от карагенан или формалин; при същата група (Choi et al., 2005) индуциран чрез инжектиране на адюванта на Freund артрит се повлиява, като отокът е намалял значително, макар и след 21-дневно перорално третиране с етаноловия екстракт от *S. tuberosum* при 100 или 200 mg / kg телесна маса на ден; подобни ефекти на етаноловия екстракт от *S. tuberosum* са докладвани при модел на автоимунно заболяване при мишки (Choi, 2007);

➤ еднократна доза  $\alpha$ -solanine,  $\alpha$ -chaconine, solasodine или екстракти от *S. tuberosum* през устата при гризачи е наблюдавано изразено противовъзпалително действие.

В литературата не са намерени резултати от проучвания за въздействие на GAs върху сърдечно-съдовата система и токсичност за нервната система.

### Проучвания за ефекти върху метаболизма

Няма данни, че консумация на GA и агликони в ядливи части на *S. tuberosum* повлияват метаболизма.

Има няколко проучвания за въздействието на  $\alpha$ -tomatine върху метаболизма на холестерол: опитите са имали за цел да се установят дали  $\alpha$ -tomatine образува комплекси с холестерола в чревния тракт. Плъховете получават  $\alpha$ -томатин включен във фураж, който принципно е известно че намалява значително количеството на разпределение на холестерол в черния дроб. В същото време, в продължение на 14-дни, животните се третират с 1200 mg / kg телесна маса на ден, като при това се повишава включването на ацетат в неутрални липиди и биосинтезата *de novo* на холестерол, по-силно изразен в чернодробни, отколкото в чревни клетки. Концентрацията на холестерол в липопротеини с ниска (LDL) и с висока плътност (HDL), са намалели. Освен това,  $\alpha$ -томатинът повишава фекалната екскреция на стерол, но не и на жлъчните киселини, което предполага, че  $\alpha$ -tomatine образува неабсорбиращ се комплекс с холестерол в чревния тракт и оставя жлъчните киселини незасегнати.

Friedman et al. (2000a) също така тества дали  $\alpha$ -tomatine може да намали абсорбцията и плазмените нива на холестерол, и на триглицеридите. Най-



високата доза (122 mg / kg телесна маса на ден) е намалила холестерола в серумния LDL, без да променя концентрацията на холестерола в HDL. В сравнение с контролите, фекалната екскреция на холестерол и копростанол е завишена, като стойността зависи от дозата до четири, дори до пет пъти. Това отново потвърждава хипотезата за образуване в чревния лумен на неразтворим комплекс между  $\alpha$ -tomatine и холестеролния комплекс.

Friedman et al. (2000b) третирал хамстери (8 на група, пол не е посочен) в продължение на 21 дни с **фуражи**, съдържащи (i) лиофилизиран зрял *S. lycopersicum*, примесен като прах (с 0.7 mg  $\alpha$ -томатин на kg dw) в концентрация 610 g / kg фураж: приблизително усвояване на  $\alpha$ -томатин при приблизително 0.05 mg / kg телесно тегло на ден, или (ii) лиофилизиран неузрял (зелен) *S. lycopersicum*, примесен като прах (със 743 mg  $\alpha$ -томатин на kg dw) при концентрация от 593.8 g / kg фураж: приблизително приемане на приблизително 46.7 mg / kg телесна маса на ден.

**Заключение:** има експериментални доказателства, че в стомашно-чревния тракт на гризачи се образуват несмилаеми комплекси между  $\alpha$ -томатин и холестерол, което засилва екскретирането на стерини и намалява концентрацията на холестерол в плазмените липопротеини.

Khaserao и Somani (2017) описват ефекта срещу наднормено тегло при консумация на солазодин – агликонът в патладжани, при плъхове, хранени с фуражи с високо съдържание на мазнини. Интересен резултат от проучването е, че независимо от високото съдържание на мазнини и продължителността на експозиция от 6 седмици, в черния дроб не е наблюдавана мастна дегенерация. Понастоящем не е ясно дали ефектът на понижаване на липидите в кръвта на солазодин се основава на начин на действие, подобен на образуването на нерезорбируеми комплекси от  $\alpha$ -томатин и холестерол в стомашно-чревния тракт.

## НАБЛЮДЕНИЯ ПРИ ХОРА

Наблюденията при хора са ограничени, тъй като само в изключителни случаи се прибегва до използване на доброволци. Данните са основно от епидемиологични проучвания при възникнали хранителни взривове, изразяващи се с токсични прояви и свързани с консумация на картофи.

С оглед получаване на по-ясна картина за резултатите от изпитванията, описани в тази глава, Панелът CONTAM отбелязва, че запазва терминологията и посочванията на ефекти при различните GAs, независимо че в някои случаи авторите не посочват в докладите си за кои именно субстанции се отнасят цитираните данни<sup>24</sup>.

### Картофи

Много проучвания са направени във връзка с отравяния при хора, като се докладват **поне 10 отделни взрива**, при които са засегнати повече от 2000 човека, като дори са описани и смъртни случаи – при 1% от случаите. Освен нарушаване функцията на мембраната, GAs от картофи нарушават непосредствено функцията на

<sup>24</sup> (e.g. ‘solanine poisoning’) not distinguishing between solanine, chaconine,  $\alpha$ -solanine,  $\alpha$ -chaconine, solanine: chaconine mixtures and total potato GAs (potato TGAs).

нервната система чрез механизма на потискане на ацетил-холинестеразата. Ефектите се проявяват при доза **> 1 mg/kg bw** след латентен период от 2 дни. GA предизвикват симптоми като изпотяване, повръщане, диария, силна коремна болка, сънливост, апатия, объркване, слабост, нарушения на зрението, повишена температура, бърз и слаб пулс, ниско кръвно налягане и бронхоспазм. При тежки случаи се съобщава за парализа, дихателна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, кома и смърт. Описано е, че дозите в диапазона от **3–6 mg** картофени TGA / kg телесна маса са потенциално смъртоносни за хората (JECFA, [1993](#)). Очакваните дози, свързани с токсичността, обаче се считат за несигурни McMillan and Thompson, [1979](#); Morris and Lee, [1984](#); Hellenäs et al., [1992](#); JECFA, [1993](#); Smith et al., [1996](#); Milner et al., [2011](#); Koleva et al., [2012](#)).

Съобщава се, че токсичните концентрации на GA предизвикват промени във вкусовите възприятия. Горчивият вкус е показателен за висока концентрация на GA в картофи (Wood and Young, [1974](#); Beier and Nigg, [1992](#)). Нормално нивата GA в картофи е под 100 mg / kg – няма промяна във вкуса. Нивата на GA над 100 mg / kg в рамките на 15–30 секунди предизвикват засилващо се усещане за парене на езика и свода на небцето, съпроводено с трайно раздразнение на лигавицата. Консумация на картофи, които съдържат повече от 200 mg GAs / kg, води на момента до силно усещане за парене (Wood and Young, [1974](#)). Алергични реакции към сурови и варени картофи, включително случаи на анафилаксия, се съобщават рядко и не са свързани със съдържанието на GA (напр. Beausoleil et al., [2001](#); Majamaa et al., [2001](#)).

В следващите раздели подробно са представени само доклади, които са от значение за оценката на риска и предоставят информация за връзката доза-ефект.

Описани са много случаи на хранителни взривове – в Германия, Франция, Канада и други държави<sup>25</sup>.

**Освен абсолютното съдържание на гликоалкалоиди в картофи, следва да се има предвид количеството храна, което индивидът поема и че степента на проява на токсични ефекти зависи от възрастта и телесната маса на индивида, от моментното му състояние, както и от индивидуалната чувствителност.**

При 11-15- годишни деца са наблюдавани прояви на делириум, ступор, халюцинации, объркване, сънливост и дезориентация. Някои деца са изпаднали в кома. След десетина дни всички пациенти са изписани от болничното заведение без остатъчна симптоматика. Вземите проби са показали понижаване на нивата на псевдохолинестераза, които са били значително по-ниски. JECFA (JECFA, [1993](#)) е дала становище по този случай – в него е посочено, че изчислената експозиция при този взрив е около 2.5 mg solanine /kg bw, като прави извод, че децата са поели 200 g картофи, а телесната им маса е била средно 40 kg.

<sup>25</sup> Several large outbreaks of potato poisonings in humans are known and include those in France (Cortical, [1888](#), as cited by Rothe, [1919](#)), Germany (Schmiedeberg, [1892](#), as cited by Bömer and Matthis, 1924; Pfuhl, [1899](#)), East Glasgow (Harris and Cockburn, [1918](#)), Cyprus (Willimott, [1933](#)), North Korea (Reelakh and Keem, [1958](#)), South London (McMillan and Thompson, [1979](#)) and Canada (Canada Diseases Weekly Report, [1984](#)). Most of the victims of potato poisonings were only moderately affected. However, in some cases, serious poisonings including deaths occurred (Damon, [1928](#); McMillan and Thompson, [1979](#); Lee, [2006](#)).

## ОБОБЩЕНИЕ – ИЗВОДИ ПРИ ХОРА

**Картофи** – Панелът CONTAM отбелязва, че информацията от наличните данни за хора е ограничена. Резултати от кинетични проучвания при доброволци (Harvey et al., 1985a, b; Hellenäs et al., 1992; Mensinga et al., 2005) и от доклади за интоксикации (напр. Wilson, 1959; Bushway, 1987, лична комуникация, както се цитира от Van Gelder, 1989) показват, че остри токсични ефекти, като гадене, повръщане и диария, се проявяват при възрастни при прием на TGA от картофи от 1 (или повече) mg / kg телесна маса (Таблица 20). Дозите в диапазона от 3–6 mg картофени TGAs / kg телесна маса се смятат за потенциално смъртоносни за хората.

Резултати от проучвания, проведени при стандартизирани условия (Hellenäs et al., 1992; Mensinga et al., 2005) предполагат, че може да се очакват разлики в индивидуалната чувствителност към неблагоприятни ефекти, свързани с приема на GAs в картофи. Наличните данни за хора не позволяват да се правят заключения, когато деца или други подгрупи от населението (като индивиди с възпалителни заболявания на червата, има вероятност да са по-податливи на действието на въпросните токсини, отколкото други.

Не са намерени данни, които да показват убедително, че съществува връзка между определени здравословни проблеми при хора и дългосрочен прием (хронична експозиция) на картофи.

### 3.1.3.2

**Домати** – известно е, че плодът на зелени неузлели домати съдържа  $\alpha$ -tomatine. Въпреки това, според Dolan et al. (2010), няма доказателства, които да разглеждат това вещество като рисково по отношение на токсичност. Липсват съобщения за остра токсичност при хора поради експозиция на **зелени домати**.

В становището са описани няколко случая, при които са наблюдавани симптомите като: диария, слабост, парализа на лицето, неясна реч и атаксия, като най-сериозно засегнатите пациенти са развили хипертония, объркване и дихателна недостатъчност, при което се е изисквала механична вентилация.

Авторите отбелязват, че погълнатите вносни отровни плодове, получени от растението *S. torvum* изглеждат неразличими от нетоксичните двойнци, които се предлагат на пазара.

*S. torvum*



<sup>26</sup> Случаите са описани подробно в раздел 3.1.3.1.2 на становището.

<sup>27</sup> Описани са конгенитални анмалии 3.1.3.1.3, включително и потенциал на GAs да причинят ракови заболявания – изводи не е било възможно да бъдат направени.

Френската агенция по храните, околната среда и здравето и безопасността на труда (Anses) докладва през 2014 г. за 26 случая на отравяне във Франция, свързани с консумация на чери домати с произход от Мароко (Anses, [2014](#)). Стомашно-чревните симптоми, включително повръщане, коремни спазми и дразнене на фаринкса, са били придружени от горчив вкус в устата. Симптомите се наблюдават в повечето случаи 5–30 минути след поглъщане на чери домати. Въз основа на химичния анализ с LC-HRMS, се предполага, че е метаболит в чери домати е **рубьервин**. Не е било възможно потвърждаване на идентичността на субстанцията нито количественото ѝ определяне. В домати не е бил открит нито  $\alpha$ -tomatine, нито  $\alpha$ -solanine. **Rubijervine** е **12 $\alpha$ -хидрокс метаболит на solanidine**, за който е известно, че се среща и в други растения, напр. в род *Veratrum*. Проведени са редица проучвания с цел метаболомно профилиране при диви и култивирани видове домати, при което са използвани близки техники. Резултатите не показват наличие на рубьервин в нито една от изследваните проби (Moso et al., [2007](#); Iijima et al., [2013](#); Schwahn et al., [2014](#)), което е факт, посочен и от авторите на доклада Anses. Авторите стигат до заключение, че е възможно интоксикациите да са причинени от GAs, но че са необходими допълнителни проучвания, за да бъдат идентифицирани причинителите.

## ИЗВОДИ ПРИ ЖИВОТНИ

Критериите за подбор за проучвания, са описани в раздел 2.1.

### Преживни животни

Намерени са три проучвания при преживни животни, които нямат значение от статистическа гледна точка, поради малкия брой животни и поради липсата на информация за точния състав и степента на чистота на тестваните съединения. Макар и ограничени, тези проучвания показват, че острата токсичност може да възникне след хранителна експозиция над 40 mg / kg телесна маса при овце и крави.

### Свине

Kerr et al. ([1998](#)) третирали отбити прасета с контролна диета, съдържаща 3% изсушена в спрей животинска плазма или диети с допълнителни 2.6% или 5.1% картофени протеини в продължение на 28 дни. Анализите са извършени с HPLC-UV. Не се предоставя информация за концентрацията на  $\alpha$ -соланин и / или  $\alpha$ -хаконин. Нарастващите концентрации на картофени протеини не оказват влияние върху средното дневно наддаване на телесно тегло или приема на храна на животните.

### Домашни птици

Vogt and Stute (1969) използват екстракт от *S. tuberosum* като източник на  $\alpha$ -соланин. Липсва информация обаче дали екстрактът съдържа също  $\alpha$ -хаконин или допълнително GA или агликони. Екстрактът се смесва с диета, съдържаща сушени смлени картофи със съдържание на  $\alpha$ -соланин от 100–150 mg / kg. Това лечение увеличава наддаването на телесно тегло при млади мъжки пилета от акър, когато се третират ежедневно с 4–12 mg  $\alpha$ -соланин на kg телесна маса в продължение на 46 дни.

Tuśnio и сътр. (2013b) използва два различни картофени протеинови концентрата, съдържащи 677–3,185 mg / kg TGA. Не се дава информация за концентрациите на  $\alpha$ -соланин и  $\alpha$ -хаконин и съотношението между тези две GA вероятно е различно в картофените концентрати. Дозата на GA от 101,5 mg / kg

телесно тегло на ден намалява приема на храна и увеличаването на телесното тегло при женските пилета, когато се лекува за период от 35 дни. Освен това в това проучване може да се наблюдава повишено относително тегло на черния дроб и панкреаса при доза от 67,7 mg / kg телесна маса на ден. При прилагане на 154,2 mg / kg телесно тегло на ден, авторите наблюдават морфологични промени в чревния тракт на женските пилета. Тълкуването на тези наблюдения е затруднено от факта, че диетата съдържа и инхибитори на трипсин в различни концентрации, които биха могли да повлияят на смилаемостта на фуражните компоненти и дейността на стомашно-чревния тракт.

### **Зайци**

Не са установени проучвания за нежеланите ефекти при зайци, различни от описаните вече в раздели 3.1.2.1 и 3.1.2.2. В проучванията за токсичност при многократни дози не може да се получи NOAEL или LOAEL, тъй като липсват нелекувани контроли.

### **Риба**

Проучванията, идентифицирани при риби, са отчетени в Таблица 24. Хіе и Jokumse (1997) прилагат картофен протеинов концентрат, съдържащ соланин (не се съобщават повече подробности) при 1 g / kg dw. Този концентрат се смесва с диета на основата на рибено брашно и се храни с дъгови пъстърви за период от 4 седмици. При поглъщане на соланин от 1.12 mg / kg телесно тегло дневно, специфичният темп на растеж на пъстървите беше значително намален.

Едно 84-дневно проучване с дъгова пъстърва показва, че най-чувствителните крайни точки са намалена телесна маса, по-ниско ниво на серумни протеини и променена чернодробна хистология, срещаща се при най-ниските дози  $\alpha$ -соланин /  $\alpha$ -хаконин от 0.008 / 0,012 mg / kg телесно тегло на ден (Tusche et al., 2011). Не може да бъде идентифициран NOAEL или LOAEL.

Коне – не са установени проучвания.

Домашни любимци (котки и кучета) – не са установени проучвания.

Животни за ценна кожа – не са установени проучвания.

Панелът CONTAM посочва, че посочените по-горе ефекти са по-силно изразени, когато експозицията е постигната чрез включване в храната на опитните животни на пречистени токсини, а не при храненето им с търговски продукти.

## **МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ**

Информацията от наличните данни за отравяне при хора с GAs от картофи показва, че острите токсични ефекти на GA включват гадене, повръщане, коремни спазми и диария (Вж. Раздел [3.1.3](#)). Тези симптоми може да бъдат причинени от локални дразнещи ефекти в лигавицата на стомашно-чревния тракт, отнасящи се до способността на GA в картофи и домати да образуват комплекси с мембранни  $3\beta$ -хидроксистероли, като по този начин нарушават целостта на клетъчните мембрани. Острите токсични ефекти при хората може да бъдат свързани и с холинергичния „токсидром“ или токсичен синдром, включващ комбинация от симптоми, причинени от група токсични химикали, водещи до свръхстимулация на холинергични рецептори. Различните ефекти на GA са описани в становището.



## **ИЗВОДИ - ХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА РИСКА**

### **1. Характеризиране на риска за човешкото здраве**

За GAs в картофи МОЕ за хора в по-младите възрастови групи поражда загриженост за здравето, тъй като в повечето проучвания за консумация показват най-високата **средна** експозиция, както и за експозицията при **P95**, което се отнася за всички проучвания.

При възрастни хора МОЕ поражда загриженост само при проучванията за консумация на храна с най-висока експозиция на P95.

Панелът е изчислил средния процент от дните с консумация на картофи в проучванията по възрастови групи, при което целта е била да се установи при какви условия приемът на TGA за картофи пада **под МОЕ 10**. Най-голям процент дни е изчислен за малки деца (56%), следвани от деца (50%). За останалите възрастови групи изчисленият прием на TGA е под МОЕ 10 в 22-40% от броя на дните в изследването.

За GA на домати и патладжани, рискът за човешкото здраве не може да бъде характеризирани поради липсата на данни за хранителни събития и поради ограничена информация за неблагоприятни ефекти при опитни животни и хора.

### **2. Характеризиране на риска за селскостопански животни, коне и домашни животни**

Не може да се извърши характеризирани на риска, поради липса на достатъчно данни за наличие на GA във фуражи и липса или ограничени данни за потенциалните неблагоприятни ефекти на GA при селскостопански животни, коне и домашни животни.

## **5. ПРЕПОРЪКИ**

С цел намаляване на несигурността и повишаване на достоверността на изводите от оценката на риска при хора, EFSA определя няколко препоръки:

1. Да бъде изследвано наличието на GA и техни агликонни, както и на други потенциално токсикологично значими вторични метаболити в предлаганите на пазара сортове картофи, както и нови сортове (в резултат на експерименти за размножаване).

2. Да бъдат събрани данни за наличие на GA и техните агликонни в преработени продукти от картофи, включително в храни за кърмачета.

3. Да бъдат генерирани данни за наличие на GA и техните агликонни в домати и патладжани, както и в продукти от тях.

4. Да бъдат попълнени липсващи токсикокинетични данни при опитни животни и хора за GAs и техни агликонни в картофи, домати и патладжани.

5. Да бъдат извършени проучвания и събрани данни за токсичност при многократни дози, опитни експериментални животни.

6. Необходими са проучвания при хора, които да изследват взаимовръзката между диетичната експозиция, биомаркерите на експозиция и неблагоприятните ефекти.

7. Съществува необходимост от подобряване на оценката на риска при селскостопански животни, коне и домашни животни, и намаляване на несигурността:

8. Необходимо е натрупване на данни за наличие на ГА в картоф и техните агликони във фуражи.

9. Препоръчва се провеждане на изследвания за кинетика и потенциални неблагоприятни ефекти в резултат на употреба на фуражн суровини, съдържащи ГА на картофи при селскостопански животни, коне и домашни любимци.

**Източник:**

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2020.6222>

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6222>

**Изготвил:**

Д-р Марина Загорова

Център за оценка на риска по хранителната верига

*Други материали, които касаят безопасност по хранителната верига, са достъпни на електронен адрес: <http://corhv.government.bg>*