

## Повторна оценка на EFSA на безопасността на натриев (E 251) и калиев нитрат (E 252), използвани като добавки в храните

### Въведение:

Съгласно изискванията на Регламент (ЕО) № 1333/2008<sup>1</sup>, добавките предназначени за влагане в храните подлежат на оценка за безопасност, преди да бъде разрешено тяхното използване в рамките на Европейския съюз (ЕС). Оценката се извършва от Европейския орган за безопасност на храните (EFSA). Освен това в Регламента се предвижда добавките в храните да бъдат под постоянно наблюдение и евентуална нова оценка. За тази цел с Регламент (ЕС) № 257/2010<sup>2</sup> е въведена програма за повторна оценка на добавки в храните, които преди 20 януари 2009 г. са разрешени за употреба в Европейския съюз. Панелът на EFSA по добавките в храните и хранителните вещества, добавяни към храните, предостави научно становище за повторна оценка на безопасността на натриевия (E 251) и калиев нитрат (E 252), използвани като добавки в храните. Съгласно Приложение II от Регламент (ЕО) № 1333/2008, натриевия (E 251) и калиев нитрат (E 252) се разрешават за употреба, като добавки в храните в Европейския съюз (ЕС). Тъй като няма ново досие за посочените адитиви, Панелът основава оценката си на предишни данни и анализи. Стойностите за адекватните дневни приеми (ADI) са установени от EU Scientific Committee for Food (SCF) през 1997 г. и от Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) през 2002 г.

### Акценти на оценката

- Настоящият **приемлив дневен прием (ADI)** за натриев (E 251) и калиев нитрат (E 252) (изразен като нитритен йон) е **0 - 3,7 mg/kg** телесно тегло на ден, както е прието от SCF през 1997 г. и JECFA през 2002 г.;
- Наличните данни от проучванията при гризачи не доказват генотоксичност и канцерогенност;
- Получаването на ADI за нитрати се основава на образуването на метхемоглобин, следващо превръщането на нитрата, отделен в слюнката, в нитрит;
- Има големи различия в данните за превръщането на нитрат в нитрит в слюнката при хората. Следователно Панелът счита, че от наличните данни не е възможно да се изведе единична стойност на ADI;
- Дори и при най-висок фактор на превръщане на нитрата в нитрит, нивата на метхемоглобина, получен при това превръщане, няма да бъдат клинично значими и ще доведат до продуцирането на ендогенни N-нитрозосъединения (ENOC) в незначителни нива. Следователно, въпреки несигурността, свързана с ADI, установена от SCF, Панелът заключи, че понастоящем няма достатъчно доказателства за оттегляне на така определения ADI;

<sup>1</sup> Регламент (ЕО) № 1333/2008 на Европейския парламент и на Съвета от 16 декември 2008 година относно добавките в храните.

<sup>2</sup> РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 257/2010 НА КОМИСИЯТА от 25 март 2010 година за създаване на програма за новата оценка на одобрените добавки в храните в съответствие с Регламент (ЕО) № 1333/2008 на Европейския парламент и на Съвета относно добавките в храните.

- Експозицията на нитрати единствено от употребата им като добавка в храните се изчислява на по-малко от 5% от общата експозиция на нитрати в храните. Тази експозиция не надвишава настоящия ADI (SCF, 1997).
- Ако се вземат предвид всички източници на хранителен нитрат (добавки, естествено присъствие и замърсяване), ADI ще бъде превишен за всички възрастови групи при средна и висока експозиция.

### **Характеристика и приложение на нитратите:**

**Твърдият, както и течният натриев нитрат (Е 251)** имат молекулна формула  $\text{NaNO}_3$ . Твърдият натриев нитрат представлява бял кристален, леко хигроскопичен прах, който е свободно разтворим във вода при стайна температура. Течният натриев нитрат представлява воден разтвор на натриев нитрат, получен в резултат от химичната реакция между натриев хидроксид и азотна киселина, без последваща кристализация.

**Калиевият нитрат (Е 252)** има молекулна формула  $\text{KNO}_3$  и се описва като бял кристален прах или прозрачни призми, имащи солен и пикантен вкус. При стайна температура калиевият нитрат е свободно разтворим във вода.

Спецификациите и специфичните критерии за чистота на натриевия и калиев нитрит са определени в Регламент (ЕС) № 231/2012<sup>3</sup> на Комисията.

Натриевите и калиевите соли на нитрата, заедно с тези на нитритите, обикновено се използват за да се стабилизира и фиксира цвета на месото, да се възпрепятства микробният растеж и да се разгърне характерния му вкус.

### **Нормативно определени употреби:**

Максималните нива на нитрати (Е 251 и Е 252) са определени в Приложение II към Регламент (ЕО) № 1333/2008. Тези нива се наричат максимално допустими нива (MPLs). Понастоящем MPLs при нитратите (Е 251 и Е 252) са в диапазона от 50 до 180 mg/kg в. В приложенията на Регламента са посочени храните, в които е разрешено влагането на нитрати (Е 251 и Е 252) в съответните MPL.

Като цяло, продуктите, в които могат да присъстват добавките Е 251 и Е 252 са както следва:

- Твърди, полутвърди и полумекки сирена, продукти от сирене и аналози на сирена на млечна основа;
- Месни продукти, непреминали термична обработка;
- Месни продукти, преминали термична обработка, в резултат от естественото превръщане на нитритите в нитрати в нискокиселинна среда;
- Традиционно консервирани месни продукти;
- Рибни продукти (мариновани)

### **Оценка**

Проучванията за краткосрочна и субхронична токсичност при плъхове показват, че приемът на нитрати до 5% с храната (еквивалентен на 4 500 mg натриев нитрат/kg телесно тегло на ден) не води до нежелани ефекти при плъхове.

Проучванията *in vitro* не са показали потенциална генотоксичност. При опитните бозайници (мишки и плъхове), изложени на прием на нитрат по орален път, не е установена сигурна индикация за генотоксичност, както в соматичните, така и в зародишните клетки. Въпреки че, базата данни е твърде ограничена, Панелът счита, че наличните експериментални данни показват, че нитратните соли не пораждат опасения по отношение на генотоксичност.

<sup>3</sup> Регламент (ЕС) № 231/2012 на Комисията от 9 март 2012 година за определяне на спецификации на добавките в храните, включени в списъците в приложения II и III към Регламент (ЕО) № 1333/2008 на Европейския парламент и на Съвета

Проведени са проучвания за хронична токсичност и канцерогенност на натриевия и калиев нитрат. При експериментите, проведени с мишки, при третираните с натриев нитрат индивиди няма индикации за повишаване на инцидентите, свързани с развитие на тумори, в сравнение с контролите. При четири проучвания при плъхове и прасета са изследвани хематологичните параметри или ефектите върху хормоните, свързани с щитовидната жлеза и щитовидната жлеза. Като цяло Панелът счита, че нитратът не повлиява функцията на надбъбречните жлези и щитовидната жлеза при животните и не е не показва канцерогенност при проучвания върху животни.

При скринингови изследвания при плъхове за токсичност за репродукцията и развитието, включващи въвеждане на калиев нитрат чрез сонда, в дози до 1500 mg/kg телесно тегло на ден, не са наблюдавани вредни ефекти. Не е наблюдавана токсичност за развитието при мишки, плъхове, хамстери или зайци, които чрез сонда са получавали съответно дози до 400, 1980, 280 или 206 mg калиев нитрат/kg телесно тегло на ден. При проучване за репродуктивна токсичност при мишки, в чията питейна вода е добавян калиев нитрат, са наблюдавани ефекти върху спермообразуването при най-високата тествана доза. Нивото без наблюдавано неблагоприятно въздействие (NOAEL) в това проучване е 122 mg калиев нитрат/kg телесна маса на ден. В това проучване са докладвани и хистопатологични промени в тестисите, епидидимите и други полови органи. Тъй като продължителността на дозиране при мъжките индивиди в това скринингово проучване е ограничена и броят на изследваните животни е малък, не може да се направи заключение, но като цяло Панелът смята, че въпреки наблюдаваните ефекти, не са наблюдавани признаци на репродуктивна токсичност при прилагане на високи дози.

В няколко проучвания при хора са наблюдавани някои „не-ракови“ ефекти при щитовидната жлеза, което предполага, че излагането на нитрат променя функцията на щитовидната жлеза чрез конкурентното инхибиране на усвояването на тироиден йодид. Голямо кохортно проучване (n = 21 977 жени) показва, че увеличаването на приема на нитрати от хранителни източници е свързано с нарастваща поява на хипотиреоидизъм. Освен това, при няколко проучвания се наблюдава увеличена щитовидна жлеза, когато приемът на нитрат чрез питейна вода е бил висок. Други проучвания обаче не показват никакви ефекти. Като цяло има известна връзка между повишение прием на нитрати и увеличената щитовидна жлеза и хипотиреоидизма. Нивата на експозиция са в същия диапазон, в който е наблюдавана и метхемоглобинемия. образуването на метхемоглобин, докладвано при проучвания при животни, може да се наблюдава и при хора. Този ефект възниква, както при акутна експозиция, така и при хронична експозиция на нитрати. Ефектът е резултат от ендогенното производство на нитрити от погълнатият нитрат.

В епидемиологичните проучвания за евентуална връзка между нитрати и различните типове рак при човека, заключението на Панела е, че няма доказателства за положителна връзка между: поглъщания нитрат и рака на хранопровода, както и с рака на стомаха и колоректалния рак, рака на панкреаса и на белите дробове, проявата на неходжкинов лимфом, рака на гърдата, рака на бъбреците и мозъчните тумори при деца и възрастни.

Няма достатъчно доказателства за положителна връзка между нитратът в обработеното месо и питейната вода с колоректален карцином, неходжкиновия лимфом, левкемията, рака на яйчниците, пикочния мехур, простатата и щитовидната жлеза.

Изследванията върху човешкото тяло и единичното проучване за хипотиреоидизъм се считат за недостатъчни за извличане на референтни точки за влиянието на нитратите върху здравето.

Следователно, при липсата на други неблагоприятни ефекти и липсата на оригиналното проучване от 1958 г., използвано от JECFA, и базата данни, която понастоящем е на разположение, Панелът реши, че най-подходящият подход за оценка на токсичността на нитрата би бил метхемоглобинемията, индуцирана от нитрити. Освен това Панелът

отбеляза, че тези проучвания са били доста стари и ограничени (в наши дни може да се получат по-точни оценки), така че едни адекватни и модерни проучвания биха могли да намалят несигурностите, свързани с тази оценка.

Въз основа на процентите на секреция на нитрата (20-25%) в слюнката и диапазона на процентите на превръщане на нитрат в нитрит (5-36%) в устата, обхватът на общия процент на превръщане може да бъде изчислен между 1% и 9%. Използвайки този диапазон и като се има предвид ADI на нитрита (0,07 mg нитритен йон / kg телесно тегло на ден), стойностите на ADI, оценени за нитрати, ще бъдат между 1,05 и 9,4 mg нитратен йон/kg телесно тегло на ден. Настоящия ADI, установена от SCF (1997 г.) (3,7 mg нитратен йон/kg телесно тегло на ден), попада в рамките на тази оценка.

Също така, вземайки предвид липсата на категорични данни за токсичност, докладвани в проучванията при животни, както и фактът, че няма опасения за рак при епидемиологичните проучвания при хора, и независимо от несигурностите, свързани с определената от СКФ (1997 г.) ADI, Панелът счита, че понастоящем няма достатъчно аргументи за оттегляне на този ADI.

Панелът отбеляза, че са необходими допълнителни данни от проучвания при хора. Тези проучвания биха могли да са насочени към секрецията на нитрат в слюнката и превръщането на нитрат в нитрит в устата, както и последващия ефект на повишените концентрации на нитрити в кръвта, а именно увеличаване на метхемоглобинемията или оценка на ефектите на нитрата върху функцията на щитовидната жлеза. Тъй като тези данни биха могли да повлияят и на оценките в други области на компетентност на EFSA, Панелът признава, че е необходима интегрирана оценка на риска, за да се определят най-добре изискванията към допълнителните данни.

Като се имат предвид нивата на концентрация, които не превишават максималните количества допустимите нива (MPL) за категорията в храни, изброени в приложение II към Регламент № 1333/2008, средната експозиция на нитрати (изразена като нитратни йони), нитратите (E 251-E 252) варират от 0,01 mg/kg телесно тегло дневно при кърмачета, до 0,09 mg/kg телесно тегло дневно при малки деца. Най-важните фактори, допринасящи за общата средна експозиция за всички групи от населението, са месните продукти (консервирано месо и колбаси), както рибата и рибните продукти (по-малък принос).

Образуването на N-нитрозосъединения (NOCs) е ключова стъпка, когато се разглежда канцерогенният риск от нитрити. За да може да се изчисли количеството на нитрозамини, образувани от нитратите, превръщането им в нитрити трябва да бъде количествено измеримо. Предвид голямата вариабилност на пропорцията на нитрита, който може да се образува от нитрат в устата, Панелът счита, че дори при използване на най-високия конверсионен коефициент нитрат-нитрит от 9% или дозата, съответстваща на ADI 3,7 mg/kg телесно тегло на ден, нитратът ще се превърща в 0,25 mg нитритен йон/kg телесно тегло на ден. При тази доза нивата на метхемоглобин ще се повишат над фоновите нива (1-3%), които са измерими, но не клинично значими.

Вземайки предвид постъпването на нитрати от всички източници (добавки в храните, естествено присъствие и замърсяване) и прилагане на редуциращи фактори за зеленчуците, средната експозиция (изразена като нитратни йони) варира от 0,97 mg/kg телесно тегло дневно при възрастни хора до 4,15 mg/kg телесно тегло дневно при малки деца.

Предвид всички източници на нитрати (добавки в храните, естествено присъствие и замърсяване), основния принос за експозицията на нитрати е на зеленчуците и растителните храни за всички групи от населението (0-29%). Особено съдържащите скорбяла кореноплоди, чийто принос за експозицията на нитрати при кърмачета, малки деца и деца (4-35%), листните зеленчуци (0.4-47%) и готовите салати (0-44%) за деца, юноши, възрастни и много възрастни хора.

Панелът изчисли, че при сравняването на всички източници (добавки в храни, естествено присъствие и замърсяване), включително факторите, помагачи за намаляване на нитратите в зеленчуците, използвайки същата методология, приносът на нитратите E 251 и E 252, при употребата им като добавки в храните е по-малко от 5% от приноса за цялостната експозиция на нитрати от всички източници, при всеки сценарий и за всички групи от населението (приблизително 2% средно, диапазон 0,4-4,4%).

Панелът отбеляза, че експозицията на нитрати от употребата им като хранителни добавки е под ADI от 3,7 mg/kg телесно тегло на ден. Поради това използването на нитрати, като хранителна добавка не поражда опасения за безопасността на храните, при настоящите условия на употреба.

Въз основа на изчерпателна оценка на експозицията на нитрати в резултат на употребата му като добавка в храните, употребата на нитратите E 251 и E 252 не води до превишаване на ADI за нитратите.

Панелът обаче отбеляза, че общата хранителна експозиция на нитрати от всички изброени по-горе източници надвишава сегашната ADI при хората. Преценката, дали цялостният прием на нитрати в храната е проблем, свързан със здравето на населението, е извън обхвата на тази оценка и е извън правомощията на Панела към EFSA по добавките в храните и хранителните вещества, добавяни към храните.

#### **Препоръки на Панела:**

- Да се извършат допълнителни проучвания при хора при по-добър контрол върху обръкващите фактори (например приема на йод и други аниони, които се конкурират с приема на йодид в щитовидната жлеза), за да се потвърдят находките за щитовидната жлеза;
- За да се намалят несигурностите, да се извършат допълнителни експериментални проучвания при хора, измерващи изхвърлянето на нитрати в слюнката и превръщането им в нитрити, и последващото формиране на метхемоглобин;
- Да се направят допълнителни проучвания на нивата на нитрозосъединенията, формирани в различни месни продукти, с добавени известни количества нитрати/нитрити, с подходящи контроли и със специфични нива на откриване (LOD) и нива на количествено определяне (LOQ).

Източник: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4787>

DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4787

EFSA Journal 2017;15(6):4787 [123 pp.].

#### **Изготвил:**

д-р Аксиния Антонова – главен експерт

дирекция КРОКЦ при ЦОРХВ

12.07.2017 г.