



Информация

за научно становище на Европейския орган по безопасност на храните относно актуализация на оценката на риска, свързана с наличие на никел в храни и питейна вода

По искане на Европейската комисия, Европейският орган по безопасност на храните (ЕОБХ, European Food Safety Authority - EFSA) актуализира предишното си становище относно съдържанието на никел в храни и питейна вода, вземайки предвид последни данни за наличието на никел, усъвършенстваното Ръководство за референтната доза (BMD - *benchmark dose*)¹ и най-новата достъпна научна информация.

Използвани са повече от 47 000 аналитични резултата относно наличието на никел в храни и питейна вода за изчисляване на хронична и остра хранителна експозиция. Повишението на случаите на мъртвородени при плъхове е определено като критичен здравен ефект за характеризирането на риска от хронична хранителна експозиция, при което BMDL10 от 1,3 mg Ni/kg телесно тегло на ден е избран като референтна точка за установяването на приемлив дневен прием (tolerable daily intake, TDI) от 13 µg/kg телесно тегло на ден.

Появата на екземоподобни обриви на кожата при хора, чувствителни към никел, известни като системен контактен дерматит, е определена като критичен здравен ефект за характеризиране на риска от остра хранителна експозиция. Тъй като не е било възможно да се определи BMDL, е използвана като референтна точка най-ниската доза, при която се наблюдава неблагоприятен ефект (lowest-observed-adverse-effect level – LOAEL) от 4.3 µg Ni/kg телесно тегло.

Приложен е подходът за граница на експозицията (*margin of exposure* - MOE). MOE от 30 или повече се счита като показател за малка вероятност от възникване на проблеми за човешкото здраве. Средните долна граница (LB *lower bound*) и горна граница (UB *upper bound*) за хронична хранителна експозиция са под или на нивото на TDI.

¹ EFSA Scientific Committee, 2017. Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 2017;15(1):4658, 41 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4658>

95-ят перцентил за хронична хранителна експозиция е под TDI при юноши и всички възрастни. Но при някои проучвания TDI е превишен като цяло при всички деца (от 1 до 10-годишна възраст), както и при кърмачета. Това поражда опасения за здравето на тези възрастови групи.

Относно острата експозиция, изчислените стойности на MOE за средната експозиция и за 95-ия перцентил на експозицията пораждат опасения за здравето на лица, чувствителни към никел. Стойностите на MOE, изчислени при критичен сценарий за остра хранителна експозиция (т.е. консумация на чаша вода на гладно) не пораждат опасения за здравето.

Обща информация

Никелът е широко разпространен елемент на земната кора и биосферата. Присъствието му в храни и питейна вода може да е породено както от естествени, така и от антропогенни източници. Никелът се среща в различни степени на окисление. В храната и питейната вода обикновено се намира в двувалентната си форма, която е най-стабилната му степен на окисление. В храната той се измерва като общ никел. Обикновено се приема, че никелът се среща в храната под формата на сложносвързан органичен никел, който има различни физико-химични и вероятно различни биологични свойства от неорганичния никел.

Идентификация и характеристика на опасността

Токсикокинетика:

- Данните за бионаличност при хора и опитни животни са ограничени.
- При хората бионаличността на никел след поглъщане зависи от разтворимостта на приетото никелово съединение, размера на порцията храна и състоянието на ситост на човека. Съобщава се за ниска абсорбция (0,7–2,5%), когато никелът се поглъща с храна или при състояние на ситост, докато по-висока абсорбция (25 - 27%) е отчетена, когато никелът е погълнат само с питейната вода или при състояние на глад.
- Проучване при плъхове показва абсорбция от около 10%, при прилагане на разтворими никелови съединения чрез 5% нишестен солен разтвор като носител.
- След абсорбцията никелът се разпространява широко в организма

- Проучвания с мишки показват, че никелът преминава и през плацентата.
- Има индикации за преминаване на никел и през кръвно-мозъчната бариера.
- Абсорбираният никел се отделя главно чрез урината.
- Никелът може да се отделя в кърмата по време на кърмене.
- При хора доброволци е наблюдаван полуживот на елиминиране на никел от 28 ± 9 часа.

Токсичност при опитни животни

- Водоразтворимите никелови съединения са с умерена до висока остра токсичност със стойности на LD50-, вариращи от 39 до над 404 mg Ni/kg телесно тегло.
- Основните здравни ефекти при гризачи и кучета, наблюдавани при краткосрочни изследвания за токсичност чрез многократно прилагани перорално дози, са намалено телесно тегло, промени в теглото на органи (черен дроб и бъбреци) и хистопатологични промени в черния дроб и бъбреците. Съобщават се също и ефекти върху костите и чревната микробиота.
- Проведени наскоро проучвания показват, че никелът може да наруши невроповеденческите функции при плъхове и мишки и да причини невродегенеративни изменения при възрастни плъхове.
- Различни репродуктивни ефекти при мишки (намалено тегло на мъжките полови органи и хистопатологични промени, нарушена сперматогенеза, намалена подвижност на сперматозоидите) са причина за намаляване на плодовитостта. Скорошно изследване за краткосрочна токсичност предполага, че никелът може да причини и дегенерация на тестисите при плъхове. Мишките изглеждат по-чувствителни от плъховете по отношение на репродуктивните ефекти.
- При плъхове токсичността върху развитието включва повишена смъртност на новородените (мъртво раждане или перинатална смъртност²) и намалено тегло на новородените. Токсичност върху развитието се наблюдава и при мишки (намалено тегло на плода, малформации), но при по-високи дози,

² Перинатална смъртност - отразява смъртността около раждането и включва 2 компонента: мъртвораждаемост и ранна неонатална смъртност.

отколкото при плъхове. Предполага се, че плъховете са по-чувствителни от мишките по отношение на токсичността върху развитието.

- Разтворимите никелови съединения предизвикват структурни и числени хромозомни аберации, както и в *in vitro* и *in vivo* условия едноверижно-свързващ белтък (single-strand binding protein, SSB), който предотвратява обратното свързване на двете ДНК вериги в двойна спирала . Генотоксичността на никела вероятно се дължи на непреки/косвени ефекти, включително инхибиране на възстановяването на ДНК и на генерирането на реактивни кислородни видове (reactive oxygen species, ROS).
- В проучванията за канцерогенност при експериментални животни не са наблюдавани тумори след приложение с храната на разтворими никелови съединения.

Наблюдения при хора

- Известно е, че излагане на никел чрез храната не предизвиква алергични реакции, но никелът може да предизвика появата на екземоподобни обриви на кожата, известни като системен контактен дерматит (systemic contact dermatitis, SCD), след перорално поглъщане при лица, чувствителни към никел.
- От малкия брой проучвания, публикувани след предишното становище на ЕОБХ, някои предполагат, че може да има връзка между експозицията на никел и неблагоприятните последици за репродукцията и развиващия се организъм.
- В малкото налични проучвания не се съобщава за ясни признаци на невротоксичност.
- Няма налични данни, които да свързват появата на рак при хора с излагане на никел чрез храната.

Механизъм на действие

- Честото повдигане на темата за токсичността на никела е доказателство за ролята на оксидативния стрес и ROS. Приносът на оксидативния стрес е на лице по отношение на репродуктивната токсичност, генотоксичността, имунотоксичността и невротоксичността.

- Генотоксичността на никела вероятно се дължи на непреки ефекти, включително инхибиране на възстановяването на ДНК и генерирането на ROS .
- Наблюдавани са ефекти, имитиращи хипоксия, на нарушена регулация на клетъчните сигнални пътища и на промени в епигенетичните механизми. При разглеждането на рака, тези епигенетични промени биха били от значение само за прием/поглъщане чрез вдишване. Понастоящем, не са известни други евентуални последици от епигенетичните промени в резултат на излагане на никел.

Токсикологични референтни стойности/Подход „Граница на експозиция“

- Никелът се класифицира като човешки канцероген чрез вдишване. Няма налични данни, свързващи рака при хора с хранителна експозиция на никел. Не са наблюдавани тумори при проучвания за канцерогенност при опитни животни след прием с храната на разтворимо никелово съединение. Поради това, експертите на ЕОБХ считат, че е малко вероятно излагането на никел чрез храната да доведе до поява на рак при хората. За оценката на хроничния риск, критичният здравен ефект е повишената честота на мъртвородени при плъхове, наблюдавани в проучвания на една или повече генерации. В резултат от математическото моделиране на зависимостта доза-отговор, е избрана BMDL10 от 1,3 mg Ni/kg телесно тегло на ден като отправна точка за установяване на TDI. Чрез прилагане на коефициент на несигурност от 100 (за отчитане на вътревидовите и междувидовите различия) е изведена TDI от 13 µg/kg телесно тегло .
- За оценката на острия риск, критичният ефект са появата на екземоподобни обриви на кожата при чувствителни към никел хора след прием на никел с храната. Математическото моделиране на зависимостта доза-отговор показва, че не може да бъде изведена BMDL от наличните данни. Поради това, референтната точка се извежда въз основа на нивото, при което не се наблюдават вредни ефекти (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) или на най-ниското ниво, при което се наблюдава ефект (lowest-observed-adverse-effect-level, LOAEL). При липсата на NOAEL е идентифициран LOAEL от 4.3 µg Ni/kg телесно тегло. Поради това, че наличните данни са били недостатъчни за установяване на остра референтна доза (Acute Reference

Dose, ARfD) е приложен подхода МОЕ. Експертите на ЕОБХ считат, че МОЕ от 30 или повече не поражда безпокойство за човешкото здраве.

Експозиция на населението

- Най-високите средни концентрации на никел са измерени за хранителната категория „Бобови растения, ядки и маслодайни семена“, по-специално за соя, брашно от соя, кестени, ядки от кашу и за категорията храни „Продукти за специална хранителна употреба“, по-специално за растителни екстракти и минерални добавки.
- Средната LB/UB хронична хранителна експозиция на никел при различните хранителни проучвания и възрастови групи варира от 1,57/1,89 µg/kg телесно тегло на ден при възрастни хора до 12,5/14,6 µg/kg телесно тегло на ден при малки деца. 95-ят перцентил на LB/UB хронична хранителна експозиция на никел в различните хранителни проучвания и възрастови групи варира от 3.35/3.93 µg/kg телесно тегло на ден при много възрастни хора до 28.1/29.9 µg/kg телесно тегло на ден при кърмачета.
- Като цяло, зърнените храни имат най-значителен дял за излагане на хронична хранителна експозиция на никел във всички възрастови групи. Подкатегиорите, с най-голям принос в тази категория храни са „хляб и хлебни изделия“ и „фини печива“.
- Средната UB остра експозиция варира от 1,89 µg/kg телесно тегло на ден, изчислено при възрастни хора, до 14,6 µg/kg телесно тегло на ден за малки деца. Острата експозиция на 95-ия перцентил за UB варира от 53,3 µg/kg телесно тегло на ден, изчислено при възрастни хора, до 40,8 µg/kg телесно тегло на ден, оценено при малки деца.
- Най-важните категории храни за 95-ия перцентил на UB за остра хранителна експозиция на никел са различни за различните възрастови групи и проучвания. Бобът, кафето, готовите за консумация супи, шоколадът и зърнените закуски са такива категории храни в повечето от проучванията.
- Острата хранителна експозиция на никел от малка бутилка вода (500 ml), съдържаща висока концентрация на никел, е 0,04 µg/kg телесно тегло за чешмяна вода и 0,08 µg/kg за бутилирана вода.

Характеристика на риска

- С изключение на едно проучване, средната LB и UB за хронична хранителна експозиция на никел е под TDI и не буди тревога. При едно проучване при малки деца, средната хронична хранителна експозиция е било на нивото на TDI (LB/UB: 12,5/14,6 $\mu\text{g} / \text{kg}$ телесно тегло на ден), което може да бъде повод за загриженост за тяхното здраве.
- 95-ият перцентил на LB на хроничната експозиция надхвърля TDI в 10 от 14 хранителни проучвания при малки деца (от 1 до 3-годишна възраст) и в 11 от 19 хранителни проучвания при други деца. Също така, при кърмачета в някои проучвания се наблюдава надвишаване на TDI. При юношите и всички възрастни 95-ият перцентил за LB на хронична хранителна експозиция е под TDI. 95-ят перцентил на хроничното излагане на никел може да породи загриженост за здравето на кърмачетата и децата.
- Сравнението на прогнозните средни стойности за горната граница на острата експозиция с острата референтна стойност от 4,3 $\mu\text{g Ni/kg}$ телесно тегло, води до стойности на MOE, вариращи от 0,3 до 2,3 при хранителни проучвания в различни възрастови групи. Стойностите на MOE при използване на 95-ия перцентил за горната граница на острата хранителна експозиция варират от 0,1 до 0,8 при хранителни проучвания за различни възрастови групи. Тези стойности на MOE пораждат загриженост за здравето на хора, чувствителни към никел.
- По отношение на консумацията на малка бутилка питейна вода, стойностите на MOE от 120 и 55 за чешмяна и бутилирана вода, съответно, не пораждат опасения за здравето.

Препоръки

- Необходима е повече информация за пероралната бионаличност на никел при хора, обект на различни режими на дозиране (т.е. вид консумирана храна-носител, състояние на глад/ситост), за да се намали неопределеността при оценката на остър или хроничен риск.
- Препоръчва се да се извършват нови проучвания с по-голям брой чувствителни към никел индивиди и с различни режими на дозиране и нива на дозата, за да се даде възможност за по-добро характеризиране на дозовия

отговор и да се улесни подходът на BMD. Такива проучвания ще формират основата за по-прецизна оценка на риска от кожни и системни реакции на излагане на никел чрез храна и питейна вода, при лица, чувствителни към никел

- Необходима е информация за потенциалното наличие на никелови наночастици в храни и питейна вода.

Източник: EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, Grasl-Kraupp B, Hogstrand C, Hoogenboom LR, Leblanc J-C, Nebbia CS, Ntzani E, Petersen A, Sand S, Schwerdtle T, Vleminckx C, Wallace H, Guerin T, Massanyi P, Van Loveren H, Baert K, Gergelova P and Nielsen E, 2020. Scientific Opinion on the update of the risk assessment of nickel in food and drinking water. EFSA Journal 2020;18(11):6268, 101 pp.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6268>



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

Изготвил:

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

20.11.2020 г.

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/4273056

Ф-НК-7.6-5/0



гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/4273056

Ф-НК-7.6-5/0

