

## Информация

### за научно становище на Европейския орган по безопасност на храните относно оценка на риска от наличие на охратоксин А в храни

По искане на Европейската комисия, Панелът „Замърсители по хранителната верига“ (*Contaminants in the Food Chain – CONTAM Panel*) на Европейския орган по безопасност на храните (ЕОБХ)



прави оценка на здравния риск, свързан с наличието на охратоксин А (ОТА) в храни. Като основа за настоящото становище са използвани предишната оценка на ЕОБХ (2006 г.) относно здравния риск от съдържание на ОТА в храни и актуални научни публикации по темата. Приложени са ръководствата на ЕОБХ и общите принципи за оценка на риска при оценката на опасностите и на експозицията, както и при характеризирането на риска.

Охратоксин А се образува от различни плесенни гъби от родовете *Aspergillus* и *Penicillium*, като например *A. ochraceus*, *A. carbonarius* и *P. verrucosum*. Токсинът е стабилен при умерено нагряване, а при температури над 180°C се разгражда (до 90%).

Охратоксин А се абсорбира и разпространява бързо, а се отделя бавно, което е причина за потенциално акумулиране в организма в резултат основно от свързването му с плазмени протеини и ниската му скорост на метаболизъм. Плазменият полуживот варира от няколко дни при гризачите и прасетата до няколко седмици при приматите и човека. Основният метаболитен път на ОТА е хидролиза до охратоксин алфа, последвано от свързване с глюкуронова киселина. Образуването на метаболити, които взаимодействат с ДНК е или незначително, или отсъства при физиологични условия. Поради ефективното разграждане в животинския търбух, нивата на ОТА в кравето мляко са ниски. В няколко проучвания се съобщава за относително високи концентрации на ОТА в човешка кърма в сравнение с тези в краве мляко.

Разгледани са редица научни публикации относно биологичните показатели за експозицията на хора на ОТА, публикувани след последната оценка на ЕОБХ (2006 г.). Установено е, че хранителната експозиция на ОТА се отразява на нивата на ОТА в кръвната плазма, серума, урината и кърмата. Не са установени надеждни биологични показатели за специфични за ОТА въздействия върху функциите на бъбреците.

Според експертите от Панел CONTAM няма данни, които да показват, че ОТА притежава остра токсичност. Проучвания демонстрират, че ОТА оказва нежелано здравно въздействие при многократно прилагане при мишки, плъхове, зайци и прасета. При високи дози се наблюдават различни общи признаци на токсичност (напр. намалено телесно тегло и тегло на органите, промени в клиничната химия). Освен това се наблюдават и хистопатологични лезии, по-специално в бъбреците, имунотоксичност, невротоксичност и въздействие върху развиващите се организми (свързани с токсичност при майката). Критичните ефекти (въздействия) се проявяват в бъбреците, като прасето е най-чувствителният вид. При плъхове са наблюдавани тумори на бъбреците и при двата пола, като мъжките индивиди са по-чувствителни. При мишки се образуват тумори на бъбреците и на черния дроб и при двата пола, но при по-високи дози, в сравнение с бъбречните тумори при плъхове.

*In vitro*, експозицията на ОТА предизвиква генетични мутации, единични и двойноверижни разкъсвания на молекулата на ДНК и хромозомни увреждания в клетките на бозайниците. Тези генетични увреждания са независими от метаболизма. Експозицията на ОТА повишава нивата на активните форми на кислорода *in vivo*, а *in vitro* увеличава 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) в ДНК. Това показва, че някои генотоксични ефекти е възможно да са вторично предизвикани от оксидативния стрес. *In vivo* предизвиканите от ОТА генетични увреждания често се свързват с патологични находки в бъбреците на плъхове. Генетичните мутации, наблюдавани при плъхове и мишки, са ограничени до местоположението на раковото образуване (външната част на сърцевината на бъбреците), като мутациите са резултат основно от делеции и базови замествания. Молекулярните механизми, лежащи в основата на ОТА генотоксичността *in vivo*, остават неясни. ОТА е слаб мутаген *in vivo*. Образуването на ковалентни ОТА-ДНК адукти остава спорно, а изключително ниските им нива не обясняват

генотоксичните ефекти на ОТА. Въпреки това, предизвиканите от ОТА мутации в бъбреците на мишки и плъхове не са следствие само от оксидативно увреждане на ДНК. Механизмите, по които ОТА уврежда хромозомите, също не са проучени. Анормалните хромозомни сегрегации и клетъчно делене може да отразяват увреждане на делителното вретено.

Възможните връзки между експозицията (излагането) на ОТА и бъбречните заболявания, рака на пикочния мехур или хепатоцелуларния карцином, са обект на редица проучвания, но не е възможно да се установи причинно-следствена връзка между експозицията на ОТА и нежеланите здравни въздействия при хора. Установените повишени нива на протеин в урината на ограничен брой кърмачета от Египет, изложени на високи нива на ОТА чрез техните майки (по време на бременност и кърмене) пораждат загриженост за здравето и правят необходими по-нататъшните проучвания.

Начините на токсично действие на ОТА не са изяснени. Чувствителността на бъбреците се дължи в голяма степен на усвояването на ОТА чрез техните органични анионни транспортери. Що се отнася до образуването на карциноми в бъбреците на плъхове от значение са спирането на клетъчния цикъл, промените в клетъчната пролиферация, оксидативният стрес, промените в генната експресия и др. Не може да се изключи и ролята на генотоксичността на ОТА при карциногенезата, както и да се направи разграничение между преките и непреките начини на генотоксично действие, които могат да допринесат за образуването на тумори.

Повишеният брой случаи на микроскопични бъбречни лезии при женски прасета, при проучване с повтарящи се дози, е определен като критичен ненеопластичен ефект за характеризиране на риска и BMDL10<sup>1</sup> от 4,73 µg ОТА/kg телесно тегло на ден е изчислена на основата на това въздействие и се използва като ненеопластична референтна точка.

Повишеният брой случаи на бъбречни тумори при мъжки плъхове в двугодишно проучване е определен за критичен неопластичен ефект за ОТА и

---

<sup>1</sup> Benchmark dose lower confidence limit for an extra cancer risk of 10% – Долна граница с 95% доверителност на референтната доза за допълнителен риск от рак от 10%

BMDL10 от 14,5 µg OTA/kg телесно тегло на ден е изчислена въз основа на тези проучвания и е използвана като неопластична референтна точка.

След публикуване на предишното становище на ЕОБХ (2006 г.), научни проучвания демонстрират несигурността по отношение механизма на действие за карциногенезата в бъбреците. Съгласно ръководствата на ЕОБХ, експертите от Панел CONTAM считат, че не е целесъобразно да се установява токсикологична референтна стойност (*Health-based guidance value, HBGV*) и правят заключение, че както за ненеопластичните, така и за неопластичните ефекти от ОТА, е необходимо да се приложи подхода, основан на границата на експозиция (*Margin of exposure (MOE) approach*) при характеризирането на риска. Ето защо допустимата седмична доза от 120 ng/kg телесно тегло, определена от Панела през 2006 г., вече не е валидна.

За характеризиране на хроничните ненеопластични ефекти, граница на експозиция (MOE) от  $\geq 200$ , между избраната ненеопластична референтна точка и изчислената експозиция, се счита за нисък риск за общественото здраве. Тази MOE е получена чрез прилагане на приетия фактор на несигурност (*a default uncertainty factor, UF*) от 100 за вътревидови и междувидови токсикокинетични и токсикодинамични различия, комбиниран с допълнителен UF от 2, за да се отчете екстраполацията от тримесечно проучване при прасета.

За характеризиране на хроничните неопластични ефекти, MOE от  $\geq 10\,000$  между избраната неопластична референтна точка и изчислената експозиция ще бъде с нисък риск за общественото здраве. Тази MOE е получена съгласно Ръководството на ЕОБХ, касаещо субстанции, които са едновременно генотоксични и канцерогенни.

Общо 71 769 изследвания за съдържание на ОТА в храни, подадени през последните 10 години от 29 европейски страни и от една индустриална асоциация, са използвани за оценка на хранителната експозиция на ОТА. По-голямата част (около 55%) от данните са от Германия и Холандия. Делът на резултатите под границата на откриване или границата на количествено определяне е 75%. Най-високите средни концентрации на ОТА са регистрирани в категориите „Растителни екстракти“, „Ароматизанти или есенции“ и „Лютти чушки“.

За изчисляване на хроничната хранителна експозиция на ОТА, са използвани данни за консумацията на храни и за телесното тегло на индивидуално ниво от комплексната (широкомащабна) база данни (*Comprehensive Database*) на ЕОБХ. Средната хронична експозиция варира от 0,64 (minimum LB<sup>2</sup>)/2,53 (minimum UB<sup>3</sup>) до 9,13 (maximum LB<sup>4</sup>)/17,79 (maximum UB<sup>5</sup>) ng/kg телесно тегло на ден в зависимост от проучването и възрастовата група. Високите (95-ти перцентил) оценки на хроничната хранителна експозиция варират от 2,40 (minimum LB)/5,13 (minimum UB) до 30,36 (maximum LB)/51,69 (maximum UB) ng/kg телесно тегло на ден.

Основно за хроничната хранителна експозиция на ОТА допринасят категориите храни „Консервирано месо“, „Сирене“ и „Зърнени храни“. Сушените и пресни плодове като грозде, смокини и фурми, както и плодови сокове и нектари, също са от значение за експозицията на някои възрастови групи, като „Малки деца“ (на възраст от 12 месеца до 35 месеца) и „Деца“ (на възраст от 3 до 9 години включително), макар и в по-малка степен отколкото посочените по-горе три основни категории храни.

Данни от научни публикации за ОТА, установен в кърма, са използвани за оценка на експозицията на кърмачета (на възраст от 0 до 6 месеца). Въз основа на отчетената медиана на концентрациите на ОТА от 13 ng/L и на 95-ти перцентил (P95) на концентрациите на ОТА от 43 ng/L в кърма, хроничната хранителна експозиция на ОТА варира от 1,7 до 5,6 ng/kg телесно тегло на ден за кърмачета със средна консумация на мляко и от 2,6 до 8,5 ng/kg телесно тегло на ден за кърмачета с висока консумация на мляко.

Изчислените граници на експозиция (MOEs) за ненеопластични ефекти варират от 7 391 (LB Min при „Кърмачета“) до 266 (UB Max при „Малки деца“) за средната експозиция и от 1 971 (LB Min при „Много възрастни“ – хора над 75 години) до 92 (UB Max при „Малки деца“). Като цяло, MOEs са над 200 при повечето проучвания на хранителния режим по отношение на средностатистическите и високите потребители, поради което не представляват здравен риск, но MOEs са под 200 при UB Min във

<sup>2</sup> minimum LB (LB Min) - минимална долна граница

<sup>3</sup> minimum UB - минимална горна граница

<sup>4</sup> maximum LB - максимална долна граница

<sup>5</sup> maximum UB (UB Max) - максимална горна граница

възрастова група „Кърмачета“ и при UB Мах в групите „Кърмачета“, „Малки деца“ и „Деца“, което показва възможен здравен риск за тези възрастови групи. При кърмачетата, приемащи само кърма, MOEs са над 200 при всички сценарии, което показва нисък здравен риск.

Изчислените MOEs за неопластични ефекти варират от 2 2615 (LB Min за „Кърмачета“) до 815 (UB Мах за „Малки деца“) за средната експозиция и от 6 042 (LB Min за „Много възрастни“) до 281 (UB Мах за „Кърмачета“). С изключение на LB Min за „Кърмачета“ и „Много възрастни“, изчислените MOEs за неопластични ефекти са под 10 000 в повечето проучвания, по-специално за високите потребители и кърмачета, което показва възможен здравен риск за тези възрастови групи.

За неопластичните ефекти, предизвикани от ОТА, експертите от Панел CONTAM подчертават, че не е било възможно да се направи ясно разграничаване между механизмите на пряката и непряката генотоксичност. В резултат на това характеризирането на риска ще бъде или недостатъчно, или прекалено предпазливо, в зависимост от конкретния механизъм на действие. Панелът CONTAM посочва, че MOE от 10 000 е вероятно най-консервативната в този случай, тъй като няма категорични доказателства за пряко взаимодействие на ОТА с ДНК и други процеси могат да играят роля при образуването на бъбречни тумори.

До изясняване на механизмите на генотоксичното и канцерогенното въздействие на ОТА, Панел CONTAM счита, че MOE от 10 000 до неопластичната референтна точка е целесъобразна за характеризиране на риска от ОТА, макар и да е най-консервативният подход до изясняването на тези механизми.

Общата несигурност, свързана с настоящата оценка, се счита за висока. Оценката е по-вероятно да надценява, отколкото да подценява риска.

Панел CONTAM препоръчва по-нататъшни проучвания за изясняване на последователността на процесите, които водят

до образуване на карцином в бъбреците; счита, че са необходими и повече данни за



нивата на ОТА в кърмата и за спецификата на токсикокинетиката на ОТА при различни видове, включително трансфер в плода.

Необходима е също така допълнителна информация за предизвиканите от ОТА специфични генетични мутации в подходящи лабораторни животни. Необходими са надеждни и представителни изследвания на нивата на ОТА в кърмата и повече данни за наличието на ОТА в сърцевината на сиренето в сравнение с покриващия го външен пласт.

**Източник:** EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), Schrenk D, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, Grasl-Kraupp B, Hogstrand C, Hoogenboom L, Leblanc J-C, Nebbia CS, Nielsen E, Ntzani E, Petersen A, Sand S, Schwerdtle T, Vleminckx C, Wallace H, Alexander J, Dall'Asta C, Mally A, Metzler M, Binaglia M, Horvath Z, Steinkellner H and Bignami M, 2020. Scientific Opinion on the risk assessment of ochratoxin A in food. EFSA Journal 2020;18(5):6113, 150 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6113>



*Други научни становища и актуална информация от областта на здравето, хуманното отношение и благосъстоянието на животните, антимикробната резистентност, 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/>

**5.06.2020 г.**

**ИЗГОТВИЛ:**

**ГЛ. ЕКСПЕРТ, А. ДИМИТРОВА**

**ДИРЕКЦИЯ „ОЦЕНКА НА РИСКА ПО ХРАНИТЕЛНАТА ВЕРИГА“**