



Научная статья

## К ВОПРОСУ ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ ДОПУСТИМОЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ СУММЫ N-НИТРОЗОАМИНОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Д.В. Суворов, П.З. Шур, С.Е. Зеленкин

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Российская Федерация, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

*В России оценка безопасности пищевых продуктов, содержащих N-нитрозоамины (НА), традиционно сосредоточена на суммарном содержании N-нитрозодиметиламина и N-диэтилнитрозоамина. Другие НА также обладают потенциальной канцерогенностью, а их неканцерогенные эффекты, особенно при низких дозах, требуют углубленного изучения. Повышенная чувствительность детского организма, обусловленная морфофункциональными особенностями, предполагает возможность раннего проявления неканцерогенных эффектов (например, гепатотоксичности) в том числе за счет однонаправленного их действия. Для более точной оценки риска необходимо учитывать все НА, определяемые в пищевых продуктах.*

*Настоящее исследование является продолжением и расширением ранее проведенных работ по экспериментальному определению токсичности N-нитрозоаминов в детском питании. Была проведена оценка гепатотоксичности, вызванной воздействием N-нитрозодиметиламина, N-нитрозоэтилметиламина, N-нитрозодибутиламина, N-нитрозодипропиламина, N-нитрозопирролидина и N-нитрозопиперидина. Определение нижней границы дозы (BMDL), вызывающей статистически значимое увеличение гепатотоксического эффекта (по активности АСТ, АЛТ, ГГТ, уровню общего билирубина и щелочной фосфатазы), проводилось на основе анализа суммарного поступления шести N-нитрозоаминов, выявленных в мясных консервах для питания детей раннего возраста.*

*Определение BMDL для суммарного содержания N-нитрозоаминов (0,175 мкг/кг массы тела), ниже которого отсутствует статистически значимая связь вероятности гепатотоксического эффекта от дозы НА, позволило рассчитать допустимую суточную дозу (ДСД) на уровне 4,38 нг/кг массы тела, учитывая потенциальный однонаправленный гепатотоксический эффект шести N-нитрозоаминов.*

*Полученное значение ДСД существенно ниже ранее установленного значения (15,8 нг/кг массы тела в день) для суммы четырех НА (N-нитрозодиметиламина, N-нитрозоэтилметиламина, N-нитрозодибутиламина, N-нитрозодипропиламина), что обусловлено, вероятно, однонаправленным эффектом НА.*

*Совместное воздействие расширенного спектра N-нитрозоаминов усиливает негативное влияние, что требует учета полного спектра этих соединений при оценке риска.*

*Результаты исследования подтверждают целесообразность гигиенического нормирования суммы НДМА и ДЭНА, однако необходимо также рассмотреть вопрос о нормировании с учетом спектра шести НА в пищевом продукте.*

**Ключевые слова:** N-нитрозоамины, реперный уровень, пищевые продукты, мясные консервы, детское питание, допустимая суточная доза, оценка риска здоровью, безопасность.

Высокая уязвимость детей раннего возраста к негативному воздействию на здоровье N-нитрозоаминов обуславливает необходимость исследования их содержания в пищевых продуктах для детского питания, особенно в мясных изделиях<sup>1</sup> [1]. Наличие этих соединений в пищевом рационе данной возрастной группы представляет существенный

риск для здоровья, что подчеркивает важность разработки и применения эффективных стратегий контроля и снижения уровня N-нитрозоаминов (НА) в мясной продукции, предназначенной для детского питания. Так, в Российской Федерации в соответствии с техническими регламентами Таможенного союза регулирование содержания НА в отношении

© Суворов Д.В., Шур П.З., Зеленкин С.Е., 2024

**Суворов Дмитрий Владимирович** – научный сотрудник отдела анализа риска здоровью (e-mail: suvorov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3594-2650>).

**Шур Павел Залманович** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник-ученый секретарь (e-mail: shur@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).

**Зеленкин Сергей Евгеньевич** – научный сотрудник отдела анализа риска здоровью (e-mail: zelenkin@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0259-5509>).

<sup>1</sup> Детское питание: руководство для врачей / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 784 с.

специализированных пищевых продуктов на мясной и мясорастительной основе, предназначенной для питания детей раннего возраста, определено как «не допускается более 0,01 мг/кг продукта»<sup>2</sup>. Однако данный уровень содержания N-нитрозоаминов обусловлен чувствительностью применяемого аналитического метода. Действующие российские нормативы ограничены суммарным содержанием N-нитрозодиметиламина (НДМА) и диэтилнитрозоамина (ДЭНА). Тем не менее новые методы количественного определения N-нитрозоаминов в пищевых продуктах в РФ позволяют идентифицировать, помимо нормируемых НДМА и ДЭНА, еще до семи потенциально опасных соединений этого класса<sup>3</sup>, в том числе и в специализированном детском питании [2], что при существующих нормативах может привести к недооценке риска, связанного с их общим воздействием на организм<sup>4</sup> [3–5].

Наиболее часто выявляемыми N-нитрозоаминами в пищевых продуктах, помимо ДЭНА и НДМА, согласно данным ряда исследований [6–15], являются, N-метилэтилнитрозоамин (МЭНА), N-дипропилнитрозоамин (ДПНА), N-дибутилнитрозоамин (ДБНА), N-пиперидиннитрозоамин (ПипНА), N-дифенилнитрозоамин (ДФНА), N-морфолиннитрозоамин (МоРНА) и N-пирролидиннитрозоамин (ПиРНА). Однако не всегда и не во всех пищевых продуктах эти НА могут встречаться совместно. Так, в одних исследованиях определяются только НДМА и ДЭНА, в то время как в других исследованиях могут быть определены до 10 НА одновременно [2, 10–15]. В рамках контрольно-надзорной деятельности в странах ЕАЭС из этих соединений определяются лишь ДЭНА и НДМА. В то же время Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) указывает на недостаточную оценку риска, ограничивающуюся лишь НДМА и ДЭНА в пищевых продуктах, поскольку другие НА также могут влиять на формирование риска для здоровья [2, 15–18]. Несмотря на то, что большинство

определяемых N-нитрозоаминов относятся к категории вероятных и возможных канцерогенов, их неканцерогенные эффекты, в частности на печень, могут проявляться быстрее, чем канцерогенные, особенно у детей раннего возраста из-за особенностей развития детского организма<sup>4</sup> [1, 3–5] и относительно непродолжительного периода потребления специализированных мясных продуктов от 6 месяцев до 3 лет. Потенциальный синергизм между N-нитрозоаминами может приводить к усилению общей токсичности всех НА, поступающих с пищевыми продуктами [17].

Кроме того, в рамках риск-ориентированного подхода регулирование содержания N-нитрозоаминов в пищевых продуктах напрямую зависит от результатов оценки канцерогенного и неканцерогенного риска. Вместе с тем для большинства N-нитрозоаминов отсутствуют параметры для оценки неканцерогенного риска. В свою очередь, исследования показывают, что многие из них могут оказывать негативное (как канцерогенное, так и одностороннее неканцерогенное) воздействие на здоровье [14–18]. При этом проведенные ранее исследования по установлению отправных точек, таких как реперный уровень (BMD, BMDL), для последующей оценки неканцерогенного риска не в полной мере охватывают перечень НА, встречающихся в пищевых продуктах<sup>5</sup> [19–21], и не оценивают их суммарного воздействия. Следует отметить, что предшествующие исследования, определявшие BMD<sub>10</sub> генотоксического эффекта отдельных N-нитрозоаминов [22, 23], выявили менее строгие значения по сравнению с суммарным гепатотоксическим действием четырех НА (НДМА, МЭНА, НДПА, НДБА) по уровню BMDL [17, 24].

**Цель исследования** – установление допустимой суточной дозы (ДСД) с учетом спектра выявленных НА при их поступлении с мясными консервами, предназначенными для питания детей раннего возраста.

<sup>2</sup> ТР ТС 021/2011. О безопасности пищевой продукции: Технический регламент Таможенного союза (с изменениями на 22 апреля 2024 года) / утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 года № 880 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320560> (дата обращения: 01.10.2024).

<sup>3</sup> Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–137 [Электронный ресурс] // IARC. – URL: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/> (дата обращения: 01.10.2024); МУК 4.1.3588-19. Измерение содержания N-нитрозоаминов (N-диметилнитрозоамин, N-метилэтилнитрозоамин, N-диэтилнитрозоамин, N-дипропилнитрозоамин, N-дибутилнитрозоамин, N-пиперидиннитрозоамин) в пищевой продукции (консервы из мяса, мясорастительные) методом хромато-масс-спектрометрии: Методические указания по методам контроля. – М.: Роспотребнадзор, 2020; МУК 4.1.3646-20. Измерение содержания N-нитрозоаминов (N-диметилнитрозоамин, N-метилэтилнитрозоамин, N-диэтилнитрозоамин, N-дибутилнитрозоамин, N-дипропилнитрозоамин, N-пиперидиннитрозоамин, N-пирролидиннитрозоамин, N-морфолиннитрозоамин, N-дифенилнитрозоамин) в пищевой продукции (копченые мясные, мясо- и птицепродукты) методом хромато-масс-спектрометрии: методические указания по методам контроля. – М.: Роспотребнадзор, 2021.

<sup>4</sup> Sheweta S.A., Mostafa M.H. N-Nitrosamines and their effects on the level of glutathione, glutathione reductase and glutathione S-transferase activities in the liver of male mice // *Cancer Lett.* – 1996. – Vol. 99, № 1. – P. 29–34. DOI: 10.1016/0304-3835(95)04034-X

<sup>5</sup> Toxicological Profile for N-Nitrosodimethylamine (NDMA). – USA, Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2023. – 231 p.

**Материалы и методы.** Настоящее исследование является продолжением и расширением ранее проводимой работы по экспериментальному обоснованию параметров токсичности N-нитрозоаминов при поступлении с пищевыми продуктами для детей раннего возраста по критериям риска здоровью<sup>6</sup> [18, 24]. Установление реперного уровня (BMDL) для выявленных НА в мясных консервах, предназначенных для детей раннего возраста, проводилось в рамках научно-исследовательской работы (2018)<sup>6</sup> с использованием методики количественного определения НА [2] в исследуемых пищевых продуктах. Количественное измерение содержания нитрозоаминов в мясных консервах для детского питания осуществлялось в отношении ДМНА, МЭНА, ДЭНА, ДБНА, ДПНА, ПиПНА, ПиРНА, МоРНА, ДФНА. В исследовании применен сценарий воздействия, предполагающий суммарное поступление N-нитрозоаминов.

В исследовании<sup>6</sup> в качестве экспериментальной модели выбраны крысы линии Wistar, соответствующие возрасту (с 4 до 8 недель), который эквивалентен человеческому (от 6 месяцев до 3 лет) на протяжении всего имитационного эксперимента [25]. Животные были разделены на три группы: контрольную и две опытные (экспериментальные). Опытные группы получали мясные консервы с разными уровнями содержания N-нитрозоаминов: минимальной (группа 1) и максимальной (группа 2) концентрации [24]. Так, опытная группа 1 ( $n = 30$ ) получала мясные консервы с суммарной концентрацией N-нитрозоаминов 8,6 мкг/кг, состоящей из: 1,3 мкг/кг N-нитрозодиметиламина (НДМА), 1,3 мкг/кг N-нитрозометилэтиламина (НМЭА), 2,0 мкг/кг N-нитрозодибутиламина (НДБА), 3,1 мкг/кг дипропил-N-нитрозоамина (ДПНА), 0,3 мкг/кг N-нитрозопирролидина (ПирНА) и 0,6 мкг/кг N-нитрозопиперазина (ПиПНА). Опытная группа 2 ( $n = 30$ ) получала консервы с суммарной концентрацией N-нитрозоаминов 16,1 мкг/кг соответственно (2,0 мкг/кг НДМА, 2,6 мкг/кг НМЭА, 1,0 мкг/кг НДБА, 5,2 мкг/кг ДПНА, 2,2 мкг/кг ПирНА и 3,1 мкг/кг ПиПНА). Контрольная группа ( $n = 30$ ) получала только гранулированный корм. Остальные соединения (ДЭНА, МоРНА, ДФНА) не были обнаружены в исследуемых мясных консервах.

Кроме того, согласно дизайну эксперимента<sup>6</sup>, в исследовании все животные получали гранулиро-

ванный корм, предварительно проанализированный на содержание N-нитрозоаминов. Установленные концентрации (мкг/кг) составили: НДМА – 0,83; НМЭА – 0,83; НДПА – 4,6; НДБА – 3,8; ПиПНА – 0,24; ПирНА – 7,0. Полученные данные были использованы для оценки экспозиционной нагрузки в эксперименте.

В качестве биомаркеров гепатотоксического эффекта были выбраны сывороточные показатели функции печени (АСТ, АЛТ, ГГТ, общий билирубин, щелочная фосфатаза), отражающие нарушения ее деятельности [26].

Расчет индивидуальных доз N-нитрозоаминов из мясных консервов для детского питания выполнен в соответствии с руководством Р 2.1.10.3968-23<sup>7</sup>.

При оценке результатов исследуемых биохимических показателей крови на соответствие закону нормального распределения данных были применены критерии Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса.

Для сравнения групп и выявления статистически значимых различий ( $p \leq 0,05$ ) был применен непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни (уровень значимости установлен на уровне  $p < 0,05$ , медианы (*Me*) и интерквартильного размаха ( $Q_{25}-Q_{75}$ )). Для оценки зависимости между уровнем сывороточных показателей печеночной функции и дозой (сумма N-нитрозоаминов) был применен регрессионный анализ. Анализ проводился с использованием Statistica 10.0. Статистическая значимость модели и коэффициентов оценивалась с помощью *F*-теста. Качество модели определялось по коэффициенту детерминации ( $R^2$ ). Выявление нижней границы дозы без наблюдаемого эффекта (BMDL) N-нитрозоаминов в мясных консервах, предназначенных для детского питания (метод скользящего окна), проводилось в соответствии с методикой по установлению и обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей в пищевой продукции по критериям риска для здоровья человека, утвержденной Евразийской экономической комиссией (ЕЭК)<sup>8</sup>. Расчет допустимой суточной дозы (ДСД) также осуществлялся по утвержденной ЕЭК методике.

**Результаты и их обсуждение.** Индивидуальные дозы по сумме всех идентифицированных N-нитрозоаминов, поступающие с мясными консервами, для питания детей раннего возраста, в зависи-

<sup>6</sup> Гигиеническая оценка воздействия незаявленных производителем контаминантов мясных консервов для детского питания для детей раннего возраста, создающих потенциальный риск для здоровья, в том числе, на базе результатов эксперимента на лабораторных животных: отчет о научно-исследовательской работе (заключительный, этап 2018 года). – Рег. номер НИОКТР АААА-А18-118052890007-1. – Пермь, 2018. – 58 с.

<sup>7</sup> Р 2.1.10.3968-23. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 221 с.

<sup>8</sup> Методические указания по установлению и обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей, биологических агентов в пищевой продукции по критериям риска для здоровья человека [Электронный ресурс] // ЕЭК. – URL: <https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/3ae/MU-po-ustanovleniyu-i-obosnovaniyu-gigienicheskikh-normativov.pdf> (дата обращения: 07.10.2024).

мости от экспериментальных групп, рассчитаны в диапазоне от  $1,39 \cdot 10^{-4}$  до  $1,92 \cdot 10^{-4}$  (опытная группа № 1) и от  $1,5 \cdot 10^{-4}$  до  $2,03 \cdot 10^{-4}$  (опытная группа № 2) мг/кг массы тела.

Оценка гепатотоксического эффекта N-нитрозоаминов проводилась с учетом индивидуальной вариабельности печеночных показателей. Для исключения влияния предсуществующих различий между группами животных на результаты эксперимента перед началом исследования были определены фоновые значения сывороточных показателей печеночной функции (АСТ, АЛТ, ГГТ, общий билирубин, щелочная фосфатаза) во всех группах (контрольной и опытных). Полученные данные представлены в табл. 1.

В связи с выявленным отклонением от нормального распределения ряда показателей (по критериям Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса) для сравнения групп был использован непараметрический U-критерий Манна – Уитни.

Статистический анализ ( $p > 0,05$ ) фоновых значений сывороточных показателей печеночной функции не выявил значимых различий между группами по всем исследованным показателям. Несмотря на некоторое увеличение медианных значений АЛТ и щелочной фосфатазы в опытных группах по сравнению с контрольной, эти различия не достигли статистической значимости.

В эксперименте суммарные индивидуальные дозы шести N-нитрозоаминов (6 НА), поступающие с мясными консервами для детского питания, варьировались от 24,8 до 333 нг/кг массы тела в зависимости от группы животных. После завершения экспериментального периода (28 дней), включавшего кормление животных мясными консервами, содержащими N-нитрозоамины, были оценены биохимические показатели крови (табл. 2).

Так, непараметрический U-критерий Манна – Уитни выявил статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в уровнях АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина между контрольной группой и обеими опытными группами (№ 1 и № 2), а также между опытными группами. Полученные результаты указывают на гепатотоксическое действие исследуемых мясных консервов, содержащих N-нитрозоамины в различных концентрациях, что проявляется в достоверном повышении активности всех изученных ферментов в обеих опытных группах по сравнению с контрольными данными.

Линейный регрессионный анализ выявил статистически значимую зависимость уровня ГГТ от дозы по сумме всех выявленных НА ( $R^2 = 0,725$ ,  $F(1,43) = 113,31$ ,  $p < 0,000001$ ), АСТ ( $R^2 = 0,703$ ,  $F(1,43) = 101,55$ ,  $p < 0,000001$ ), АЛТ ( $R^2 = 0,448$ ,  $F(1,43) = 34,97$ ,  $p < 0,000001$ ) и щелочной фосфатазы ( $R^2 = 0,310$ ,  $F(1,43) = 19,32$ ,  $p = 0,000071$ ), а также умеренную зависимость общего билирубина от дозы по сумме всех выявленных НА ( $R^2 = 0,249$ ,  $F(1,43) = 14,29$ ,  $p = 0,00048$ ).

Полученные результаты регрессионного анализа свидетельствуют о зависимости между дозой и нарушением функции печени по показателям ГГТ, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина. Коэффициенты детерминации ( $R^2$ ) для исследуемых показателей демонстрируют, что значительная часть изменений в их уровнях объясняется воздействием различных доз. Наблюдаемые изменения печеночных показателей связаны с воздействием N-нитрозоаминов после 28-дневного кормления крыс мясными консервами для детского питания, содержащими N-нитрозоамины. Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что эти печеночные показатели могут выступать в качестве биомаркеров эффекта НА.

Таблица 1

Биохимические показатели крови 4-недельных крыс (эквивалент возрасту 6 месяцев человека), рассчитанные по медиане ( $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ )

Биохимические показатели крови	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
АСТ, Е/л	126 [124; 130]	129 [121,5; 132]	129 [124; 133]
АЛТ, Е/л	49 [42; 53,5]	55 [38; 63,5]	55 [44,5; 60,5]
ГГТ, Е/л	3 [0; 5]	3 [0; 3]	3,1 [3; 3,5]
Щелочная фосфатаза, Е/л	417 [385; 436]	439 [390; 485,5]	440 [423; 500,5]
Общий билирубин, мкмоль/л	0,8 [0,5; 1,1]	0,8 [0,7; 1,0]	0,8 [0,7; 1,0]

Таблица 2

Биохимические показатели крови 8-недельных крыс (эквивалент возраста 3 лет человека) после 28-дневного кормления мясными консервами для детского питания, содержащими N-нитрозоамины ( $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ )

Биохимические показатели крови	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
АСТ, Е/л	129 [119,5; 131,5]	209 [194,5; 219]	231 [215; 264,5]
АЛТ, Е/л	70 [64; 72,5]	80 [73; 88]	111 [97; 130]
ГГТ, Е/л	3 [2; 3]	8 [7,5; 8]	9 [8; 9,5]
Щелочная фосфатаза, Е/л	219 [189,5; 271]	299 [287,5; 391]	379 [290; 459]
Общий билирубин, мкмоль/л	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,6; 1,2]	1,4 [1,3; 1,5]

Для установления BMDL N-нитрозоаминов, содержащихся в мясных консервах, для детей раннего возраста было проведено математическое моделирование зависимости вероятности повышения гепатотоксического эффекта от суммарной дозы нитрозоаминов с использованием метода скользящего окна. Этот подход позволил учесть потенциальную нелинейность зависимости и локальные вариации в уровнях биомаркеров эффекта.

В результате анализа установлен BMDL по сумме НДМА, МЭНА, НДПА, НДБА, ПиПНА и ПирНА только по показателю ГТТ на уровне 0,000175 мг/кг массы тела. Это значение указывает, что при суммарной концентрации N-нитрозоаминов ниже этого уровня не наблюдается статистически значимого повышения уровня ГТТ.

Параметры статистической модели, описывающей зависимость «доза – ответ» между суммарной дозой нитрозоаминов и вероятностью повышения уровня  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, представлены в табл. 3.

Ранее было установлено значение BMDL, равное 0,633 мкг/кг массы тела [24]. Значение BMDL для аналогичного эффекта, полученное в настоящем исследовании, отличается (0,175 мкг/кг массы тела). Отличия в результатах обусловлены различным спектром анализируемых N-нитрозоаминов: предыдущее исследование оценивало суммарное воздействие четырех НА (НДМА, МЭНА, НБДА, НДПА), в то время как в настоящем исследовании анализировалось воздействие шести НА (НДМА, МЭНА, НДПА, НДБА, ПиПНА, ПирНА). Более низкое значение BMDL в настоящем исследовании может быть обусловлено как расширенным спектром определяемых НА, так и потенциальным синергизмом между ними [17].

Экстраполяция экспериментальных результатов с животной модели на человека с целью определения допустимой суточной дозы (ДСД) учитывала модифицирующий фактор 40 (отражающий отклонение от идеальных условий эксперимента), представляющий собой произведение факторов: минимальное отличие уровня экспозиции от реального потребления (фактор 2); использование BMD в качестве отправной

точки для определения ДСД (фактор 2); межвидовая экстраполяция результатов, обусловленная выполнением исследования с использованием одного вида животных (фактор 10)<sup>9</sup>. В результате применения модифицирующих факторов установлена ДСД для суммы 6 НА на уровне 4,38 нг/кг массы тела.

При этом применение одних и тех же модифицирующих факторов для суммы 4-N-нитрозоаминов позволило установить ДСД на уровне 15,8 нг/кг массы тела. Для сравнения: Европейское медицинское агентство (European medical Agency, ЕМА) установило ДСД для всех выявляемых НА на уровне 18 нг/кг массы тела в день по ДЭНА [27].

Исследование показало, что совместное воздействие расширенного спектра N-нитрозоаминов с однонаправленным эффектом приводит к усилению негативного влияния по сравнению с воздействием меньшего набора НА в предыдущем исследовании. Это обуславливает снижение ДСД для суммарного воздействия НА.

Поэтому для адекватной оценки риска и установления безопасных уровней необходимо оценивать суммарное поступление всех идентифицируемых НА с мясными консервами, предназначенными для питания детей раннего возраста. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований для более точного определения характера взаимодействия различных НА и уточнения их суммарного токсического эффекта.

**Выводы.** При химико-аналитическом исследовании мясных консервов, предназначенных для питания детей раннего возраста, определено шесть НА: НДМА, МЭНА, НДПА, НДБА, ПиПНА и ПирНА. На основании количественного определения НА и данных сывороточных показателей печеночной функции рассчитан реперный уровень (BMDL) по критерию гепатотоксичности – 0,178 мкг/кг массы тела в день по их сумме, что значительно ниже ранее опубликованного значения (0,633 мкг/кг массы тела в день), полученного на основании аналогичного исследования по четырем НА (НДМА, МЭНА, НДПА, НДБА). Соответственно, с применением аналогичных модифицирующих факторов для шести НА допустимая суточная доза составила

Таблица 3

Параметры модели зависимости вероятности повышения гепатотоксического эффекта (ГТТ) от суммарной дозы нитрозоаминов

Вероятность развития эффекта	Показатель	Показатель гепатотоксического эффекта	$b_0$	Ошибка	$b_1$	$F$	$p$	$R^2$	НУ (мг/кг м.т.)
Повышение уровня	Доза нитрозоаминов (по их сумме)	ГТТ	1,175219	0,000152	590,24	97,01	0,000	0,626	0,000175

<sup>9</sup> Методические указания по установлению и обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей, биологических агентов в пищевой продукции по критериям риска для здоровья человека [Электронный ресурс] // ЕЭК. – URL: <https://eec.eacunion.org/upload/medialibrary/3ae/MU-po-ustanovleniyu-i-obosnovaniyu-gigienicheskikh-normativov.pdf> (дата обращения: 07.10.2024).

4,38 нг/кг массы тела в день, что ниже ДСД, установленной по сумме четырех НА (15,8 нг/кг массы тела в день). Результаты исследования демонстрируют нарастание негативного влияния при совместном воздействии расширенного спектра N-нитрозоаминов вследствие их однонаправленного действия, учитывающего большее количество НА в сравнении с предыдущим исследованием. Это подчеркивает целесообразность учета полного спектра выявленных НА при оценке риска.

Кроме того, полученные результаты подтверждают целесообразность гигиенического нормирования по сумме НДМА и ДЭНА, однако при этом необходимо рассмотреть вопрос о нормировании суммы шести НА в пищевом продукте.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Жминченко В.М. Питание и онтогенез. Энергетические размерности пищи и онтогенетического развития. ДНК – энергетическая удельная постоянная онтогенеза млекопитающих и птиц // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № S2. – С. 234.
2. Сравнительная оценка результатов исследования контаминации N-нитрозоаминами консервированных мясорастительных продуктов для детского питания разными методами в России и во Вьетнаме / Н.В. Зайцева, Ч.Т. Шон, Б.Т. Тиен, Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова, О.А. Мальцева // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88, № 5. – С. 93–102. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10058
3. High CYP2E1 activity correlates with hepatofibrogenesis induced by nitrosamines / J. Gao, G.-J. Wang, Z. Wang, N. Gao, J. Li, Y.-F. Zhang, J. Zhou, H.-X. Zhang [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 68. – P. 112199–112210. DOI: 10.18632/oncotarget.22937
4. Comparative metabolism of N-nitrosopiperidine and N-nitrosopyrrolidine by rat liver and esophageal microsomes and cytochrome P450 2A3 / H.L. Wong, S.E. Murphy, M. Wang, S.S. Hecht // Carcinogenesis. – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 291–300. DOI: 10.1093/carcin/24.2.291
5. Dietary N-Nitroso Compounds and Risk of Hepatocellular Carcinoma: A USA-Based Study / J. Zheng, C.R. Daniel, R.I. Hatia, J. Stuff, A.A. Abdelhakeem, A. Rashid, Y.S. Chun, P.K. Jalal [et al.] // Hepatology. – 2021. – Vol. 74, № 6. – P. 3161–3173. DOI: 10.1002/hep.32046
6. Özbay S., Şireli U.T. The effect of ascorbic acid, storage period and packaging material on the formation of volatile N-nitrosamine in sausages // J. Food Sci. Technol. – 2022. – Vol. 59, № 5. – P. 1823–1830. DOI: 10.1007/s13197-021-05194-2
7. A review: Dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors / M. Dietrich, G. Block, J.M. Pogoda, P. Buffler, S. Hecht, S. Preston-Martin // Cancer Causes Control. – 2005. – Vol. 16, № 6. – P. 619–635. DOI: 10.1007/s10552-005-0168-y
8. Effect of cooking method on the concentrations of volatile N-nitrosamines in various food products / J. Seo, J. Park, Y. Lee, B. Do, J. Lee, H. Kwon // Journal of Food Processing and Preservation. – 2022. – Vol. 46, № 7. – P. e16590. DOI: 10.1111/jfpp.16590
9. Lee H.S. Dietary exposure assessment for volatile N-nitrosamines from food and beverages for the U.S. population // Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess. – 2024. – Vol. 41, № 11. – P. 1394–1405. DOI: 10.1080/19440049.2024.2398704
10. Quantitative Determination of Volatile N-Nitrosamines in Meat Products Using Gas Chromatography Coupled to an Ion Mobility Spectrometer with an Ammonia Dopant / C. Wang, L. Duan, B. Yang, Z. Ye, J. Yu, J. Liu, X. Zheng, Q. Yang [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2024. – Vol. 72, № 43. – P. 24101–24108. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c07826
11. Distribution of Seven N-Nitrosamines in Food / J.-E. Park, J.-E. Seo, J.-Y. Lee, H. Kwon // Toxicol. Res. – 2015. – Vol. 31, № 3. – P. 279–288. DOI: 10.5487/TR.2015.31.3.279
12. Gilani P.S., Fesahat M., Shariatifar N. Nitrosamine in meat and meat products: a review // Journal of Food Safety and Hygiene. – 2024. – Vol. 9, № 4. – P. 217–226. DOI: 10.18502/jfsh.v9i4.14998
13. Luan N.M., Kim Khuyen V.T., Nguyen D.T. High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method Development and Validation for Simultaneous Determination of Seven Nitrosamine and Azidomethyl-Biphenyl-Tetrazole Impurities in Losartan // J. Sep. Sci. – 2024. – Vol. 47, № 19. – P. e202400277. DOI: 10.1002/jssc.202400277
14. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risk assessment of N-nitrosamines in food: EFSA-Q-2020-00665 // EFSA Journal. – 2023. – Vol. 21, № 3. – P. 278 p. DOI: 10.2903/j.efsa.2023.7884
15. Risk assessment of N-nitrosamines in food / EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (EFSA CONTAM Panel), D. Schrenk, M. Bignami, L. Bodin, J.K. Chipman, J. Del Mazo, C. Hogstrand, L.R. Hoogenboom [et al.] // EFSA Journal. – 2023. – Vol. 28, № 3, pp. e07884. DOI: 10.2903/j.efsa.2023.7884
16. Deveci G., Tek N.A. N-nitrosamines: a potential hazard in processed meat products // J. Sci. Food Agric. – 2024. – Vol. 104, № 5. – P. 2551–2560. DOI: 10.1002/jsfa.13102
17. What Makes a Potent Nitrosamine? Statistical Validation of Expert-Derived Structure – Activity Relationships / R. Thomas, R.E. Tennant, A.A.F. Oliveira, D.J. Ponting // Chem. Res. Toxicol. – 2022. – Vol. 35, № 11. – P. 1997–2013. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.2c00199
18. Specifying the permissible daily exposure to N-nitrosamines by alimentary intake with food using experimental studies / P.Z. Shur, D.V. Suvorov, M.A. Zemlyanova, S.E. Zelenkin // 20th SGEM International Multidisciplinary Scientific GeoConference Proceedings 2020. – Vienna, Austria, 08–11 December 2020. – № 6.2. – P. 387–394. DOI: 10.5593/sgem2020V/6.2/s12.47
19. Zhu J., Lu Y., He Q. From detection methods to risk prevention: Control of N-nitrosamines in foods and the role of natural bioactive compounds // Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. – 2024. – Vol. 23, № 5. – P. e70000. DOI: 10.1111/1541-4337.70000

20. Commentary of the SKLM to the EFSA opinion on risk assessment of N-nitrosamines in food / G. Eisenbrand, A. Buettner, P. Diel, B. Epe, P. Först, T. Grune, D. Haller, V. Heinz [et al.] // Arch. Toxicol. – 2024. – Vol. 98, № 6. – P. 1573–1580. DOI: 10.1007/s00204-024-03726-1

21. Assessment of nitrosamine exposure in Korean foods: analysis, risk evaluation, and implications / I.-K. Lee, N. Park, S.Y. Park, J.H. Jeong, J. Lee, B. Moon, Y.-S. Kim, J. Kim, Y. Kho // Food Sci. Biotechnol. – 2024. – Vol. 33, № 10. – P. 2417–2426. DOI: 10.1007/s10068-024-01651-8

22. Sanner T., Dybing E. Comparison of carcinogenic and *in vivo* genotoxic potency estimates // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2005. – Vol. 96, № 2. – P. 131–139. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto960207.x

23. Can carcinogenic potency be predicted from *in vivo* genotoxicity data?: A meta-analysis of historical data / L.G. Hernandez, W. Slob, H. van Steeg, J. van Benthem // Environ. Mol. Mutagen. – 2011. – Vol. 52, № 7. – P. 518–528. DOI: 10.1002/em.20651

24. Экспериментальное обоснование параметров токсичности N-нитрозоаминов при поступлении с пищевыми продуктами для детей раннего возраста по критериям риска здоровью / П.З. Шур, Д.В. Суворов, М.А. Землянова, Т.В. Нурисламова // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 8. – С. 848–853. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-8-848-853

25. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных / А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, А.А. Вайнсон, А.П. Бирюков // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 5–27.

26. N-nitrosodimethylamine (NDMA), Liver Function Enzymes, Renal Function Parameters and Oxidative Stress Parameters: A Review / U. Usunomena, A.A. Joshua, O.T. Okugbo, U.F. Evuen, M. Osibemhe, N.P. Okolie // British Journal of Pharmacology and Toxicology. – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 165–176.

27. Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5 (3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products [Электронный ресурс] // European Medicines Agency. – 2022. – URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf) (дата обращения: 08.10.2024).

Суворов Д.В., Шур П.З., Зеленкин С.Е. К вопросу об определении допустимой суточной дозы суммы N-нитрозоаминов для детей раннего возраста // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 4. – С. 72–80. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.07

UDC 614.31

DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.07.eng



Research article

## ON THE ISSUE OF DETERMINING TOLERABLE DAILY INTAKE OF TOTAL N-NITROSAMINES FOR TODDLERS

**D.V. Suvorov, P.Z. Shur, S.E. Zelenkin**

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,  
82 Monastyrskaya St., Perm, 614045, Russian Federation

*In Russia, assessment of food products that contain N-nitrosamines (NAs) conventionally focuses on the total N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine contents. Other NAs are also potential carcinogens and their non-carcinogenic effects require more profound investigation, especially upon low-dose exposures. A child body is more sensitive to NA exposures due to its morphofunctional peculiarities. This involves likely earlier manifestations of non-carcinogenic effects (for example, hepatotoxicity) due to, among other things, their unidirectional effects. More precise health risk assessment requires considering all NAs identified in food products.*

© Suvorov D.V., Shur P.Z., Zelenkin S.E., 2024

**Dmitrii V. Suvorov** – Researcher at the Health Risk Analysis Department (e-mail: [suvorov@fcrisk.ru](mailto:suvorov@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3594-2650>).

**Pavel Z. Shur** – Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher-Academic Secretary (e-mail: [shur@fcrisk.ru](mailto:shur@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).

**Sergey E. Zelenkin** – Researcher at the Health Risk Analysis Department (e-mail: [zelenkin@fcrisk.ru](mailto:zelenkin@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0259-5509>).

The present study continues and enlarges previous research works with their focus on experimental determination of N-nitrosamines toxicity in food for babies and toddlers. We assessed hepatotoxicity associated with harmful effects produced by N-nitrosodimethylamine, N-nitrosomethylethylamine, N-nitrosodibutylamine, N-nitrosodipropylamine, N-nitrosopyrrolidine and N-nitrosopiperidine. Lower benchmark dose limit (BMDL) able to cause significantly more considerable hepatotoxic effects (judging from AST, ALT, GGT activity, levels of total bilirubin and alkaline phosphatase) was established through analyzing the total intake of N-nitrosamines identified in meat canned food for toddlers. Establishing BMDL for the total N-nitrosamine contents (0.175 µg/kg of body weight), below which no significant relation existed between likelihood of hepatotoxic effects and NAs dose, made it possible to calculate tolerable daily intake equal to 4.38 ng/kg of body weight considering a potential unidirectional hepatotoxic effects produced by six N-nitrosamines.

This established TDI value is considerably lower than a previously established one (15.8 ng/kg of body weight per day) for the sum of four NAs (N-nitrosodimethylamine, N-nitrosomethylethylamine, N-nitrosodibutylamine, and N-nitrosodipropylamine), which is probably due to the estimated unidirectional NAs effect.

Combined exposure to a wider range of N-nitrosamines enhances harmful effects, which requires considering the whole range of these substances in health risk assessment.

The study findings confirm that it is advisable to develop safe standards for the sum of NDMA and DENA; however, it is also necessary to consider developing safe standards for the analyzed range of six NAs in food products.

**Keywords:** N-nitrosamines, benchmark level, food products, meat canned food, baby food, tolerable daily intake, health risk assessment, safety.

## References

- Zhminchenko V.M. Pitaniye i ontogenez. Energeticheskie razmernosti pishchi i ontogeneticheskogo razvitiya. DNK – energovremennaya udel'naya postoyannaya ontogeneza mlekopitayushchikh i ptits [Nutrition and ontogenesis. Energy dimensions of food and ontogenetic development. DNA – energy time specific constant of mammalian and avian ontogenesis]. *Voprosy pitaniya*, 2016, vol. 85, no. S2, pp. 234 (in Russian).
- Zaitseva N., Son T.C., Tien B.C., Ulanova T., Nurislamova T., Maltseva O. Comparative assessment of N-nitrosamines' contamination of baby's canned meat with vegetables and cereals by various methods in Russia and Vietnam. *Voprosy pitaniya*, 2019, vol. 88, no. 5, pp. 93–102. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10058 (in Russian).
- Gao J., Wang G.-J., Wang Z., Gao N., Li J., Zhang Y.F., Zhou J., Zhang H.-X. [et al.]. High CYP2E1 activity correlates with hepatofibrogenesis induced by nitrosamines. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 68, pp. 112199–112210. DOI: 10.18632/oncotarget.22937
- Wong H.L., Murphy S.E., Wang M., Hecht S.S. Comparative metabolism of N-nitrosopiperidine and N-nitrosopyrrolidine by rat liver and esophageal microsomes and cytochrome P450 2A3. *Carcinogenesis*, 2003, vol. 24, no. 2, pp. 291–300. DOI: 10.1093/carcin/24.2.291
- Zheng J., Daniel C.R., Hatia R.I., Stuff J., Abdelhakeem A.A., Rashid A., Chun Y.S., Jalal P.K. [et al.]. Dietary N-Nitroso Compounds and Risk of Hepatocellular Carcinoma: A USA-Based Study. *Hepatology*, 2021, vol. 74, no. 6, pp. 3161–3173. DOI: 10.1002/hep.32046
- Özbay S., Şireli U. The effect of ascorbic acid, storage period and packaging material on the formation of volatile N-nitrosamine in sausages. *J. Food Sci. Technol.*, 2022, vol. 59, no. 5, pp. 1823–1830. DOI: 10.1007/s13197-021-05194-2
- Dietrich M., Block G., Pogoda J., Buffler P., Hecht S., Preston-Martin S. A review: Dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control*, 2005, vol. 16, no. 6, pp. 619–635. DOI: 10.1007/s10552-005-0168-y
- Seo J., Park J., Lee Y., Do B., Lee J., Kwon H. Effect of cooking method on the concentrations of volatile N-nitrosamines in various food products. *Journal of Food Processing and Preservation*, 2022, vol. 46, no. 7, pp. e16590. DOI: 10.1111/jfpp.16590
- Lee H.S. Dietary exposure assessment for volatile N-nitrosamines from food and beverages for the U.S. population. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.*, 2024, vol. 41, no. 11, pp. 1394–1405. DOI: 10.1080/19440049.2024.2398704
- Wang C., Duan L., Yang B., Ye Z., Yu J., Liu J., Zheng X., Yang Q. [et al.]. Quantitative Determination of Volatile N-Nitrosamines in Meat Products Using Gas Chromatography Coupled to an Ion Mobility Spectrometer with an Ammonia Dopant. *J. Agric. Food Chem.*, 2024, vol. 72, no. 43, pp. 24101–24108. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c07826
- Park J.-E., Seo J.-E., Lee J.-Y., Kwon H. Distribution of Seven N-Nitrosamines in Food. *Toxicol. Res.*, 2015, vol. 31, no. 3, pp. 279–288. DOI: 10.5487/TR.2015.31.3.279
- Gilani P.S., Fesahat M., Shariatifar N. Nitrosamine in meat and meat products: a review. *Journal of Food Safety and Hygiene*, 2024, vol. 9, no. 4, pp. 217–226. DOI: 10.18502/jfsh.v9i4.14998
- Luan N.M., Kim Khuyen V.T., Nguyen D.T. High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method Development and Validation for Simultaneous Determination of Seven Nitrosamine and Azidomethyl-Biphenyl-Tetrazole Impurities in Losartan. *J. Sep. Sci.*, 2024, vol. 47, no. 19, pp. e202400277. DOI: 10.1002/jssc.202400277
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risk assessment of N-nitrosamines in food: EFSA-Q-2020-00665. *EFSA Journal*, 2023, vol. 21, no. 3, 278 p. DOI: 10.2903/j.efsa.2023.7884
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (EFSA CONTAM Panel), Schrenk D., Bignami M., Bodin L., Chipman J.K., Del Mazo J., Hogstrand C., Hoogenboom L.R. [et al.]. Risk assessment of N-nitrosamines in food. *EFSA Journal*, 2023, vol. 28, no. 3, pp. e07884. DOI: 10.2903/j.efsa.2023.7884



16. Deveci G., Tek N.A. N-nitrosamines: a potential hazard in processed meat products. *J. Sci. Food Agric.*, 2024, vol. 104, no. 5, pp. 2551–2560. DOI: 10.1002/jsfa.13102
17. Thomas R., Tennant R.E., Oliveira A.A.F., Ponting D.J. What Makes a Potent Nitrosamine? Statistical Validation of Expert-Derived Structure – Activity Relationships. *Chem. Res. Toxicol.*, 2022, vol. 35, no. 11, pp. 1997–2013. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.2c00199
18. Shur P.Z., Suvorov D.V., Zemlyanova M.A., Zelenkin S.E. Specifying the permissible daily exposure to N-nitrosamines by alimentary intake with food using experimental studies. *20th SGEM International Multidisciplinary Scientific GeoConference Proceedings 2020*, Vienna, Austria, 08–11 December 2020, no. 6.2, pp. 387–394. DOI: 10.5593/sgem2020V/6.2/s12.47
19. Zhu J., Lu Y., He Q. From detection methods to risk prevention: Control of N-nitrosamines in foods and the role of natural bioactive compounds. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 2024, vol. 23, no. 5, pp. e70000. DOI: 10.1111/1541-4337.70000
20. Eisenbrand G., Buettner A., Diel P., Epe B., Först P., Grune T., Haller D., Heinz V. [et al.]. Commentary of the SKLM to the EFSA opinion on risk assessment of N-nitrosamines in food. *Arch. Toxicol.*, 2024, vol. 98, no. 6, pp. 1573–1580. DOI: 10.1007/s00204-024-03726-1
21. Lee I.-K., Park N., Park S.Y., Jeong J.H., Lee J., Moon B., Kim Y.-S., Kim J., Kho Y. Assessment of nitrosamine exposure in Korean foods: analysis, risk evaluation, and implications. *Food Sci. Biotechnol.*, 2024, vol. 33, no. 10, pp. 2417–2426. DOI: 10.1007/s10068-024-01651-8
22. Sanner T., Dybing E. Comparison of carcinogenic and in vivo genotoxic potency estimates. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2005, vol. 96, no. 2, pp. 131–139. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto960207.x
23. Hernandez L.G., Slob W., van Steeg H., van Benthem J. Can carcinogenic potency be predicted from in vivo genotoxicity data?: A meta-analysis of historical data. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2011, vol. 52, no. 7, pp. 518–528. DOI: 10.1002/em.20651
24. Shur P.Z., Suvorov D.V., Zemlyanova M.A., Nurislamova T.V. Experimental study of the toxicity of N-nitrosoamines when entering with food products for infants. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 8, pp. 848–853. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-8-848-853 (in Russian).
25. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Vaynson A.A., Biryukov A.P. The relationship between the age of the based laboratory animals (mice, rats, hamsters and dogs) and the age of human: actuality for the age-related radiosensitivity problem and the analysis of published data. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*, 2018, vol. 63, no. 1, pp. 5–27 (in Russian).
26. Usunomena U., Joshua A.A., Okugbo O.T., Evuen U.F., Osibemhe M., Okolie N.P. N-nitrosodimethylamine (NDMA), Liver Function Enzymes, Renal Function Parameters and Oxidative Stress Parameters: A Review. *British Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2012, vol. 3, no. 4, pp. 165–176.
27. Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products. *European Medicines Agency*, 2022. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf) (October 08, 2024).

Suvorov D.V., Shur P.Z., Zelenkin S.E. On the issue of determining tolerable daily intake of total N-nitrosamines for toddlers. *Health Risk Analysis*, 2024, no. 4, pp. 72–80. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.07.eng

Получена: 25.10.2024

Одобрена: 07.12.2024

Принята к публикации: 19.12.2024