

## EVALUAREA POTENȚIALULUI TOXIC AL NITRAȚILOR, NITRIȚILOR ȘI NITROZAMINELOR DIN MEDIU

Aurel Ardelean, Anca Hermenean\*, George-Ciprian Pribac  
 Departamentul de Biologie Celulară și Histologie,  
 Universitatea de Vest „Vasile Goldiș” Arad

### TOXIC POTENTIAL EVALUATION OF ENVIRONMENTAL NITRATES, NITRITS AND NITROSAMINES.

Nitratres are direct components of human diet and indirect precursors of nitrosamines. Unmodified, the nitrate ion it's not dangerous for the organism, but when it's transformed in nitrit ion, it becomes directly toxic, by transforming hemoglobin in methemoglobin, producing vasodilatation and reducing the vitamine A reserves. A series of nitrosamines, especially those who require metabolic activation, have produced hepatic and pulmonar carcinomas in an experiment conducted on mice. Nitrosamines were injected intraperitoneal and no matter what dose was used, all the animals have developed hepatocellular carcinoma, younger mice being more affected than the old ones. Due to their carcinogenic and mutagenic potential, the research on nitrosamines and their precursors, as well as on finding adequate protection measures, it should be a major preoccupation for the health public institutions worldwide.

**Keywords:** toxicity; nitrits; nitrates; nitrosamines

### INTRODUCERE

Alimentația zilnică reprezintă principalul mijloc prin care poate fi îngrijită sănătatea și este cel mai simplu mod de prevenire a bolilor și “a preveni este mai ușor decât a trata”.

Hypocrates afirma: “Alimentele să vă fie medicamente și medicamentele să vă fie alimente!”, cuvinte ce, din păcate, aveau mai mult ecou în antichitate decât au acum. De aceea trebuie să acordăm o atenție sporită produselor pe care le consumăm.

Nitrații sunt constituenți direcți ai dietei umane și precursori indirecți ai nitrozaminelor. Nealterat, ionul nitrat nu implică un pericol pentru organism, dar când este transformat în ion nitrit, devine toxic direct, prin transformarea hemoglobinei în methemoglobină, producerea de vasodilatație și deteriorarea rezervelor de vitamină A. În plus față de aceste efecte toxice directe, nitriții și nitrații prin interacțiune cu aminele simple, secundare și terțiare, oxizi de azot și compuși cuaternari de amoniu, formează compuși de nitrozare de tipul nitrozaminelor, substanțe toxice cu potențial cancerigen.

Nitrații din sol și din apele de suprafață sau subterane, provin din descompunerea naturală de către microorganisme a materialelor organice ca: proteine vegetale și animale, dejectii de animale, etc., toate fiind surse de azot. Nitrații sunt folosiți ca fertilizatori artificiali ai solurilor și pe această cale ajung în plantele alimentare ca: spanac, salată, morcovi, sfeclă, ridichi, etc. Din cantitatea totală medie de nitrat ce poate fi ingerată de om zilnic, și care este de cca 100 mg, 4/5 provin din vegetale sau produse de origine vegetală, iar 1/5 din carne.

Principala sursă de nitrat în mediu o reprezintă, fără îndoială, îngrășămintele artificiale azotate, a căror producție mondială a crescut vertiginos în ultimele decenii. Plantele folosesc azotul edafic în proporție de

25-85%. Pentru a obține producții sporite s-au mărit an de an cantitățile de îngrășămintele azotate pentru fertilizarea solurilor agricole. Utilizarea masivă a acestor îngrășămintele artificiale a condus la creșterea concentrației de nitrați în sol, în apa de băut, în produsele vegetale și animale. În continuare, prin transformarea nitraților în nitriți sub acțiunea florei microbiene orale și intestinale, a sporit rata formării endogene a nitrozaminelor și a mărit frecvența cancerelor gastrointestinale, hepatice, vezicale, vaginale și chiar pulmonare prin nitrozaminele existente în tutunul țigărilor.

Nitrozaminele, în special cele volatile, au fost depistate și în produsele cosmetice, fapt care a condus la dezvoltarea unor tehnici adecvate pentru depistarea lor în materiile prime necesare acestei industrii. De asemenea s-a constatat faptul că nitrozaminele volatile pot să pătrundă în organism cu relativă ușurință și prin piele, fapt care nu trebuie subevaluat.

O serie de nitrozamine, în special cele care necesită o activare metabolică, au produs cancer hepatic și pulmonar, într-un experiment organizat pe șoareci. Nitrozaminele respective au fost injectate intraperitoneal și indiferent de doza folosită, toate animalele au dezvoltat carcinom hepatocelular, după o perioadă de latență invers proporțională cu doza injectată, șoarecii tineri fiind mai rapid afectați decât cei vârstnici (Vesselinovitch, 1980).

În experimentele efectuate pe embrioni de hamster s-a dovedit faptul că nitrozaminele produc modificări carcinogenice în special în ziua a 12-a prenatală și anume exact în faza de diferențiere celulară (Emura și colab, 1980).

Cercetările au demonstrat faptul că odată formate, nitrozaminele își exercită potențialul toxic imediat, mai

rapid „in vivo”, determinând alchilarea substratelor (Bartzat și colab, 1992).

Studierea potențialului toxic al nitrozaminelor *in vitro*, pe culturi de celule epiteliale esofagiene umane, a demonstrat faptul că numai în 10 cazuri a dovedit efecte citotoxice. Surprinzător este faptul că la 4 tipuri de culturi nitrozaminele nu au exercitat efecte imunospresoare asupra ADN-ului celular, ci din contră au stimulat sinteza de ADN (Pei XF, 1990).

Potențialul carcinogenic al nitrozaminelor a fost testat la șobolani, șoareci și iepuri de laborator, la doza toxică de 18mg/kg i.p., prin determinarea capacității de metabolizare a acestora de către microsomi din ficat, plămâni și mucoasa esofagiană. La toate animalele de laborator doar esofagul este afectat, pentru celelalte organe examinate nefiind toxic sau carcinogenic (Bartzat R. și colab, 1992).

Un amplu studiu efectuat asupra a 3000 de probe de pe piața germană, privitor la existența nitrozaminelor volatile, a constatat prezența lor într-o proporție de 0,5-5 μg/kg la 38% dintre ele. S-a constatat faptul că diferitele alimente contribuie în mod diferit la ingerarea de către om a nitrozaminelor volatile. Astfel, pe primul loc se situează berea cu o cantitate de 64%, urmată de carne și produse din carne cu 10%, restul alimentelor contribuind cu 25%.

S-a constatat faptul că, în general, producerea nitrozaminelor este favorizată de încălzirea, frigerea și afumarea alimentelor, în special a celor conservate. Departamentul canadian al protecției sănătății a constatat că din 66 probe de alimente conservate, 25 au fost pozitive pentru nitrozamine. De asemenea, s-a arătat că nivelul nitrozaminelor crește semnificativ prin prăjirea salamurilor, deoarece acești compuși sunt labili la căldură. Nivelul nitrozaminelor din alimentele conservate a scăzut însă mult în Canada după ce s-a promulgat o lege prohibitivă de reducere de precursori nitrici utilizați în industria conservelor.

Chile este a doua țară din lume, după Japonia, în ceea ce privește mortalitatea din cauza cancerului de stomac, fiind în același timp, singura țară din lume care produce nitrați naturali, iar rata crescută a mortalității datorită cancerului de stomac se datorește expunerii populației la nitrați, fie prin apa de băut, fie prin utilizarea extensivă în agricultură. Mai mult de 2/3 din populație primesc prin apa de băut un conținut de 5,9 ppm nitrați, în contextul în care pânza freatică conține o mare cantitate de nitrați, atât din apă cât și din alimente, deoarece orice fel de cereală și legumă conține în Chile o considerabilă cantitate de nitrați.

În acest context, s-a stabilit faptul că inițierea cancerului de stomac are loc în faza timpurie a vieții, cel mai probabil în primii 20 de ani de viață. Există apoi o lungă perioadă de latență sau de inducere, estimată la 16-24 ani între apariția uneia sau a câtorva celule canceroase în mucoasa gastrică și faza de adenocarcinom invaziv, respectiv de invazie a celulelor canceroase.

Doza zilnică tolerabilă, acceptată pe plan mondial, este de 30 mg nitrit/70 kg kilogram corp la om. Celălalt component al reacției de nitrozare îl reprezintă aminele și amidele care se găsesc pretutindeni în mediul înconjurător al omului, intrând în componența hranei,

pesticidelor și inclusiv a unor medicamente frecvent utilizate în terapeutică, așa cum este cazul oxitetracilinei. Aminele și amidele secundare pot fi nitrozate ușor în prezența nitritului de sodiu, în special în mediul acid al sucului gastric și astfel pot lua naștere, endogen, compuși de nitrozare carcinogeni periculoși pentru om, așa cum este cazul DMNA care a fost indus în condiții de stomac experimental de către piramidon și oxitetracilină (Ziebarth, 1985).

Toxicitatea mare a nitrozaminelor și în primul rând potențialul lor cancerigen, precum și prezența lor și a precursorilor în mediul ambiant, au impus găsirea unor mijloace de limitare sau de inhibare a formării lor. Limitarea formării lor presupune înlăturarea precursorilor sau cel puțin micșorarea concentrațiilor lor în mediu, ceea ce se poate realiza, considerăm noi prin următoarele măsuri:

- reducerea concentrației nitraților din mediu, în principal prin utilizarea rațională a îngrășămintelor cu azot, sursa principală a nitritului în sol, apă, plante, etc.;

- reducerea utilizării nitritului ca și conservant în preparatele cu carne, în special salamuri sau înlocuirea lui cu o altă substanță cu proprietăți asemănătoare;

- evitarea utilizării unor medicamente care conțin grupări aminice nitrozabile evitarea căii orale de administrare sau înlocuirea acestor medicamente cu altele care nu prezintă riscul nitrozării;

- folosirea unor substanțe oxidoreductoare, ca vitamina C, sulfitul alfatocoferolul, etc., care dacă sunt administrate concomitent cu precursorii nitrozaminelor, împiedică procesul de nitrozare în stomac;

- adoptarea unor tehnologii negenerative de precursori de nitrozare în mediile industriale.

În concluzie, datorită potențialului lor cancerigen și mutagen, problema cercetării nitrozaminelor și a precursorilor lor, precum și găsirea de mijloace de protecție adecvate, trebuie să constituie în continuare o preocupare majoră pentru organele competente de sănătate publică din lumea întreagă.

#### BIBLIOGRAFIE

- Bartzat RL, Nagel DL, Molecular effects of nitrosamine toxicity. 1: *Physiol Chem Phys Med NMR*;24(3):237-43, 1992.
- Chang, S. Sarraj, S.-C. Lin, P.-I Tsai, and D. Solt, p53 expression, p53 and Ha-ras mutation and telomerase activation during nitrosamine-mediated hamster pouch carcinogenesis, *Carcinogenesis*, 21(7): 1441 – 1451, 2000.
- Mehta R., GE Labuc, SJ Urbanski and MC Archer, Organ specificity in the microsomal activation and toxicity of N-nitrosomethylbenzylamine in various species, *Cancer Research*, Vol 44, Issue 9 4017-4022, 1994.
- Pei XF, Effects of nitrosamine on in vitro cultured human esophageal epithelial cells, 1: *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*;12(4):278-80, 1990.
- Rosselli R., RK Dubey, B Imthurn, E Macas and PJ Keller, Effects of nitric oxide on human spermatozoa: evidence that nitric oxide decreases sperm motility and induces sperm

toxicity, *Human Reproduction*, Vol 10, 1786-1790, Oxford University Press, 1995.

Teiber J. and Paul F. Hollenberg, Identification of the human liver microsomal cytochrome P450s involved in the metabolism of N-nitrosodi-n-propylamine, *Carcinogenesis*, Vol. 21, No. 8, 1559-1566, August 2000.

Vyas J., Andrew E Currie<sup>a</sup>, David E G Shuker<sup>b</sup>, David J Field<sup>a</sup>, Sailesh Kotecha, Concentration of nitric oxide products in bronchoalveolar fluid obtained from infants who develop chronic lung disease of prematurity, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 81:F217-F220, 1998.

Vesselinovitch SD, Infant mouse as a sensitive bioassay system for carcinogenicity of N-nitroso-compounds. *IARC Sci.Publ.No.31*, Lyon, France, 1980.

Ziebyrth D.Y., Formation of the carcinogen N-nitrosodimethylamine from selected drugs and nitrite under stimulated human gastric conditions. In: *Pathological models in toxicological studies*, Ed.Min.Chem.Ind., Bucharest, 89-91, 1985.

\***Corespondența:** Hermenean A., Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" Arad, Facultatea de Medicină Generală, Departamentul de Biologie Celulară și Histologie, Str. Feleacului nr. 1, 310396, Arad, Romania, Tel. +40-(257)-212204, Fax. +40-(257)-285813, email: anca\_hermenean@hotmail.com  
Primit: 23 ianuarie 2003; Revizuit: 9 aprilie 2003; Acceptat: 21 mai 2003.