

УДК 547.231 : 547.233 : 543.064

**КАНЦЕРОГЕННЫЕ N-НИТРОЗАМИНЫ. ОБРАЗОВАНИЕ,
СВОЙСТВА, АНАЛИЗ**

Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.

Систематизированы и обобщены литературные данные по образованию канцерогенных N-нитрозаминов в окружающей среде, физико-химическим свойствам, действию на организм человека, методам микроанализа, а также по содержанию в атмосфере, водоисточниках, почве, промышленных, сельско-хозяйственных и пищевых продуктах.

Выявлены основные особенности этого сравнительно нового класса сильных химических канцерогенов.

Библиография — 284 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	625
II. Пути образования N-нитрозаминов	626
III. Свойства N-нитрозаминов	635
IV. Основные методы микроанализа	641
V. Содержание N-нитрозаминов в объектах окружающей среды	645

I. ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие прослеживается отчетливая тенденция увеличения загрязнения окружающей среды вследствие интенсивной техногенной деятельности человека. Отмечается постоянное увеличение количества связанныго азота в биосфере, вследствие возрастания масштабов промышленного производства, потребления топлива, использования азотсодержащих удобрений и пестицидов, выбросов в атмосферу окислов азота, аммиака, аминов и т. п.

Особенно нежелательно загрязнение различных объектов соединениями, обладающими высокой токсичностью, канцерогенными и мутагенными свойствами. Среди веществ такого типа выделяется большая группа N-нитрозосоединений, из которых высокой канцерогенностью активностью обладают алифатические и некоторые циклические N-нитрозамины (НА). Эти соединения известны более 100 лет, однако изучению их свойств не уделялось должного внимания. Некоторые НА применялись в промышленности в качестве растворителей, полупродуктов для получения замещенных гидразинов и др. В середине пятидесятых годов было обнаружено, что N-нитрозодиметиламин вызывает опухоли печени у животных, а в последующие годы установлено, что около 200 различных нитрозосоединений обладают канцерогенным действием [1—5]. В последнее время изучению свойств этого сравнительно нового класса канцерогенов, особенно их биологического действия, посвящается около 1500 публикаций в год [6].

N-Нитрозамины достаточно стабильны и способны длительное время циркулировать в окружающей среде, приводя к загрязнению различных объектов. Установлено, что НА содержатся в воде, воздухе, почве, пищевых и промышленных продуктах, сельско-хозяйственных ядохимикатах, лекарствах и др., причем наиболее часто обнаруживаются N-нитрозодиметиламин (НДМА), N-нитрозодиэтиламин (НДЭА), N-нитрозопирролидин (НПир), и N-нитрозопиперидин (НПип), реже — N-нитрозодипропиламин (НДПА), N-нитрозодибутиламин (НДБА), N-нитрозометилэтиламин (НМЭА), N-нитрозоморфорфолин (НМор), N-нитрозотиазолидин (НТиа) и др. [3—5, 7—11].

Важной особенностью НА в сравнении с другими классами канцерогенов является возможность их легкого образования непосредственно в объектах в результате нитрозирования. Амины и многие другие азотсодержащие вещества, а также различные нитрозирующие агенты, широко распространены в воде, воздухе, пищевых продуктах и др.

Материалы по биологическому действию НА и их наличию в объектах окружающей среды изложены в ряде обзоров и монографий [2—4, 8, 12—20]. В настоящей работе рассмотрены процессы образования НА, химические реакции, определяющие их свойства и превращения, методы анализа и обобщенные данные по содержанию этих соединений в различных объектах.

II. ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ N-НИТРОЗАМИНОВ

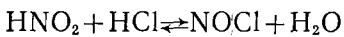
Основным процессом, приводящим к образованию НА, является нитрозирование. В качестве нитрозируемых соединений могут выступать различные моно-, ди- и полииамины, а также другие азотсодержащие вещества. Наиболее легко и быстро нитрозируются вторичные и третичные амины, а также другие соединения, содержащие группы $(CH_3)_2N-$ и $(C_2H_5)_2N-$. Нитрозирующими агентами обычно служат производные азотистой кислоты XNO (X — галоген, NO_2 , NO_3 , OH_2^+ , OR), а также нитрозоний-катион и др. [21—25]. Нитрит-ион и свободная HNO_2 в кислой среде претерпевают превращения в активные нитрозирующие агенты [21, 23, 25—30]:



При низких рН возможно образование нитрозоний-катиона:



В присутствии галогенводородных кислот HNO_2 способна давать соответствующие нитрозил-галогениды [21, 31]:



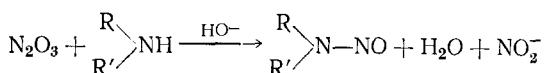
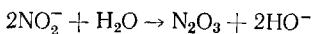
Нитрозирующие агенты в порядке убывания своей активности могут быть расположены в ряд: $NO^+ > H_2ONO^+ > NOCl > N_2O_3$ [21, 25, 32]. В водных растворах нитритов и азотистой кислоты при рН ниже 5 могут содержаться различные нитрозирующие агенты и их смеси [21, 23, 33].

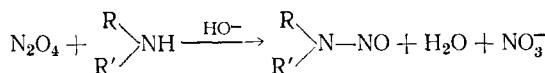
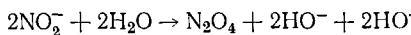
1. Нитрозирование аминов

Нитрозирование вторичных аминов обычно используется для синтеза НА и является основной причиной их образования в различных объектах [12, 21, 22, 26, 29, 34]. Нитрозирование различными агентами происходит в воде, смесях воды с органическими растворителями, в органических растворителях, газовой фазе, а также непосредственно в объектах в широком температурном интервале [4, 17, 22, 29, 30, 33—39]. Эта реакция в растворах обеспечивает высокий выход НА [21, 22, 29, 36, 40, 41]:

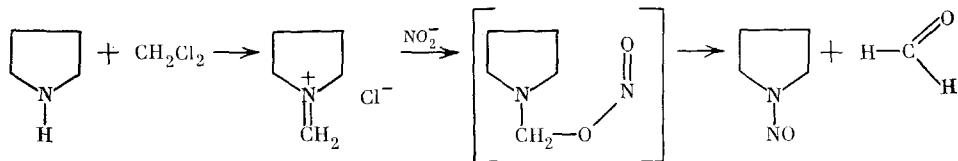


В определенных условиях вторичные амины способны превращаться в соответствующие НА при действии не только активных нитрозирующих веществ, но даже нитрита натрия. В водных растворах $NaNO_2$ и вторичного амина при действии солнечного света, УФ- или γ -облучения возможны следующие реакции [42—45]:

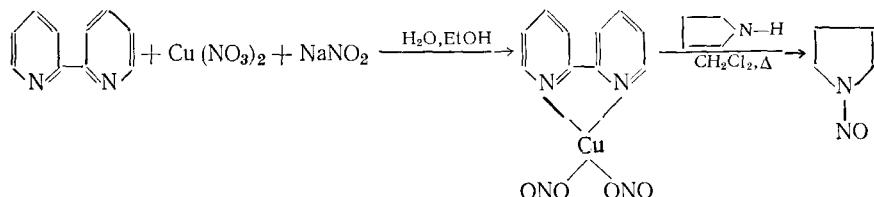




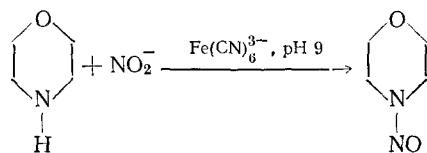
Некоторые вторичные амины нитрозируются в хлористом метилене нитритом натрия [30, 35, 46], например [35, 46, 47]:



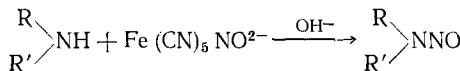
Ряд солей металлов в нейтральных и основных средах промотируют реакцию вторичных аминов с нитритами [22, 29, 47–49]. Так, достаточно легко протекает взаимодействие пирролидина с NaNO_2 , 2,2'-билиридилем и азотокислой медью [49]:



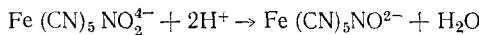
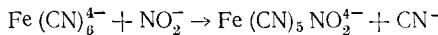
Вместо 2,2'-билиридила можно использовать, хотя и с меньшим успехом, пиридин [49]. Реакция морфолина с NaNO_2 промотируется феррицианидом [21, 49]:



Аналогично взаимодействуют вторичные амины с нитропруссидом натрия [22, 50, 51]:

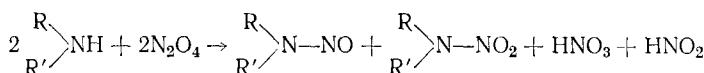


Можно предположить, что промотирующее действие феррицианида на реакцию нитрозирования обусловлено предварительным образованием нитропруссид-иона. В какой-то степени это подтверждается взаимодействием ферроцианида с нитритом [49]:

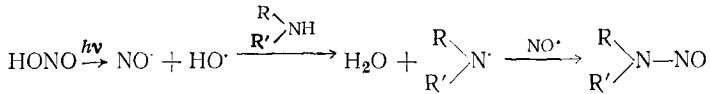


Нитрозирование вторичных аминов в присутствии некоторых альдегидов, например формальдегида, протекает в щелочной среде [4, 28, 47, 52].

Практический интерес с точки зрения образования НА в различных объектах представляет нитрозирование вторичных аминов газообразными окислами азота. В воздухе обычно присутствуют N_2O_3 и N_2O_4 , способные взаимодействовать с вторичными аминами, растворенными в воде или органических растворителях, а также содержащимися в различных объектах [29, 36, 37, 42, 53]:

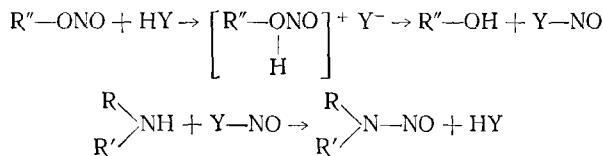


Образование НА в водных растворах при действии газообразных N_2O_3 и N_2O_4 происходит в широком интервале рН, даже при $\text{pH} > 5$, что объясняется большей скоростью нитрозирования вторичных аминов, по сравнению с реакцией гидролиза [29, 36, 42]. Аналогичные результаты получают при нитрозировании газообразным хлористым нитрозилом [21, 36, 42]. В воздухе также происходит образование НА из вторичных аминов и газообразных окислов азота [36, 37, 54—57]. Считается, что эта реакция инициируется фотодиссоциацией и протекает по радикальному механизму [36, 37, 42, 56, 58]:



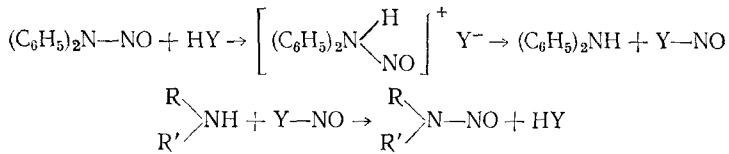
Нитрозировать вторичные амины способны также некоторые органические соединения, содержащие группы NO_2 или ONO . Известно, что алифатические полинитросоединения могут выступать в качестве « NO_2 -продуцирующих веществ» [32, 50]. Показано, что тетранитрометан, 2,2-динитропропионол и 2-бром-2-нитропропан-1,3-диол при нагревании с морфолином дают НМор [59]. Механизм этой реакции недостаточно выяснен.

Более полно изучено нитрозирующее действие эфиров азотистой кислоты [31, 42, 60—65]:

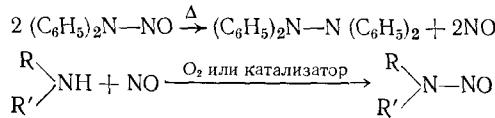


При воздействии УФ-облучения эта реакция может иметь радикальный механизм [12, 31, 61]. Аналогично реагируют тиоэфиры азотистой кислоты [60, 62, 65—68].

Существенный интерес представляет реакция перенитрозирования, которая не используется для синтеза НА, но может протекать в различных объектах и в организме. В качестве нитрозирующих агентов способны выступать различные нитрозосоединения, в частности такие, у которых канцерогенное действие отсутствует или выражено слабо, а в результате перенитрозирования могут образоваться активные канцерогены [69—72]. Выявлен ряд нитрозосоединений, проявляющих заметную эффективность в этой реакции, среди них гетероциклические и ароматические соединения, замещенные мочевины и уретаны. Как правило, все они легко получаются при нитрозировании веществ, содержащих группу NH и обладают достаточно лабильной NO -группой [69, 72, 73]. Достаточно подробно исследованы реакции перенитрозирования с участием неканцерогенного нитрозодифениламина (НДФА), используемого в резиновой промышленности. Выявлены условия прохождения этой реакции как в различных растворах, так и в организме и предложена вероятная схема процесса [70, 71, 73]:



Реакция ускоряется в присутствии ионов SCN^- и I^- [70, 73]. При нагревании растворов НДФА протекают реакции [21, 71]:



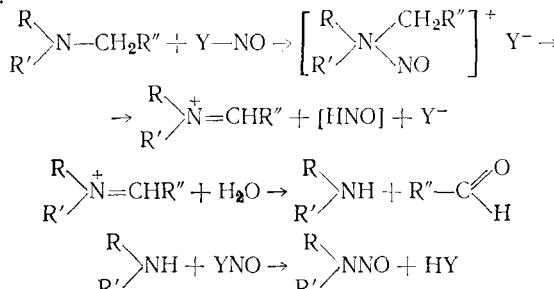
В результате реакции НДФА с дигутиламином образуется НДБА, с морфолином — НМор, а с тетраметилтиурамдисульфидом — НДМА [71]. В реакциях перенитрозирования эффективны также моно- и динизонитрозопиразины [41, 73].

Изучено перенитрозирование нитрозоаминокислотами, которые легко образуются в различных объектах и в организме [70—73]. Так, в результате взаимодействия нитрозопролина или нитрозооксипролина с морфолином в организме животных обнаружен НМор [69].

Практический интерес представляет возможность нитрозирования вторичных аминов нитратами, после превращения последних в NO_2^- , NO_2 или NO . Микробиологическое и химическое восстановление нитратов широко распространено как в объектах окружающей среды, так и в организме [7, 13, 18, 33, 34, 42, 45, 47, 74, 75]. Наличие значительных концентраций нитратов в почве, воде, минеральных удобрениях, пищевых продуктах, кормах и др. вносит существенный вклад в загрязнение объектов нитрозаминалами.

Многочисленными исследованиями доказано, что образование НА из вторичных аминов и различных нитрозирующих агентов происходит непосредственно в организме человека и животных [8, 12, 17, 18, 53, 76—82].

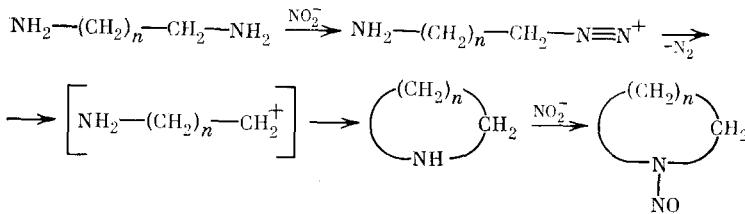
Достаточно широко изучалось нитрозирование различных третичных аминов, протекающее более сложным путем. Большинство авторов считают, что нитрозированию предшествует стадия расцепления [27, 34, 41, 63, 83—87]:



Эта схема доказана выделением из реакционной смеси и идентификацией НА, соответствующего альдегида и продукта превращения [HNO] — закиси азота [41, 84]. Третичные амины нитрозируются труднее, чем вторичные; даже в оптимальных условиях выход НА существенно ниже и редко достигает 40—50% [32, 41, 83, 84, 87, 88]. Отмечается, однако, что триметиламин, а также триметиламинооксид довольно быстро образуют НДМА [27, 41, 84, 89, 90]. Легкость нитрозирования третичных аминов заметно снижается с увеличением числа углеродных атомов в третичном амине [27, 41, 84, 87, 89, 90]. Как правило, в жестких условиях, наряду с НА, образуется ряд побочных продуктов [41, 83, 87, 88]. Образование НА из третичных аминов доказано в различных объектах и непосредственно в организме [13, 34, 41, 76, 84, 89, 90].

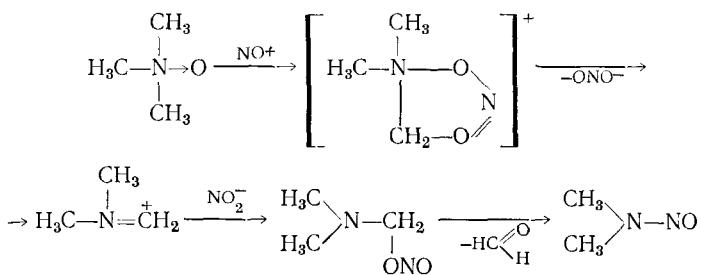
Менее изучено взаимодействие нитрозирующих агентов с первичными аминами. Эти реакции протекают по различным достаточно сложным механизмам, а выход НА в подавляющем большинстве случаев незначителен [12, 21, 32, 91, 92].

Некоторые первичные ди- и полииамины, в том числе такие биологически активные, как путресцин, кадаверин, спермин, спермидин при нитрозировании могут образовать циклические НА [4, 5, 91, 93]:



Путресцин с азотистой кислотой дает НПир с выходом до 1,6% [92—94]. Для сравнения отметим, что выход НДБА при нитрозировании *n*-бутиламина в тех же условиях составляет только 0,01% [92—94]. Возможно нитрозирование первичных аминов в объектах и организме, однако при этом возникают лишь небольшие количества НА [4, 91—93].

Нитрозирование четвертичных аммонийных соединений протекает при повышенных температурах и высоких концентрациях исходных веществ, причем выход НА незначителен [95—97]. Механизм этих процессов недостаточно изучен. Считается, что соли тетраметиламмония менее способны к нитрозированию, чем окись триметиламина [84, 85, 95, 97]:

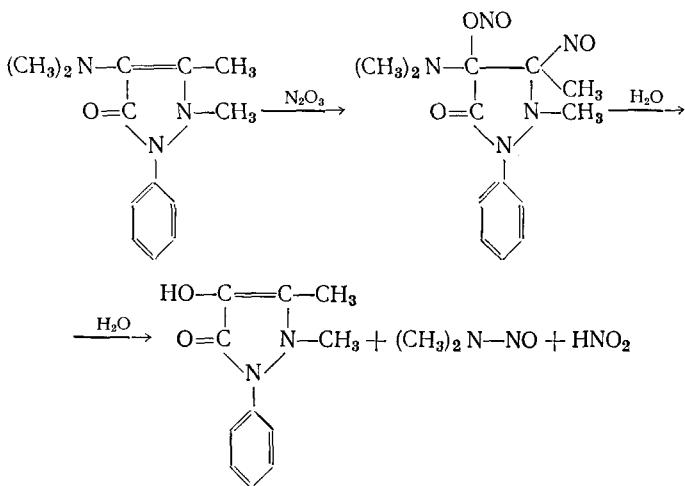


Тетраалкиламмониевые соединения могут нитрозироваться в гетерогенных средах при воздействии газообразных окислов азота [89, 90]. Эта реакция может приводить к загрязнению нитрозамиами тех продуктов, в которых обнаружены высокие концентрации окиси trimетиламина, ацетилхолинхлорида, холинхлорида и др. [84, 89, 90, 96, 97].

2. Нитрозирование других азотсодержащих веществ

Нитрование ряда азотсодержащих веществ с образованием НА может протекать в двух направлениях: внедрение NO-группы в молекулу и образование сложных нитрозосоединений или расщепление азот-углеродных связей и взаимодействие аминогрупп с нитрирующими агентами. Реакции первого типа описаны в работах [4, 12, 27, 95, 98, 99]. Мы рассмотрим процессы, в результате которых получаются летучие НА — реакции «нитрозативного дезаминирования» [21, 24, 100—102].

Некоторые азотсодержащие вещества способны реагировать с нитрозирующими агентами с неожиданно высокими скоростями. Так, амидопирин (4-диметиламино-2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-он) быстро нитрозируется в гомогенных и гетерогенных средах в процессе производства и хранения, а также в организме [14, 58, 100, 102—109]:

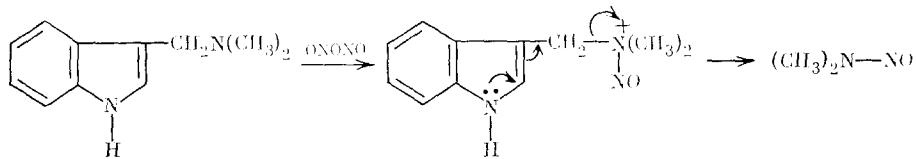


Считается, что быстрое протекание этой реакции обусловлено наличием в молекуле «активной» диметиламиногруппы [21, 58, 104]. В лекарст-

венных формах амидопирина, в частности, в таблетках распределение НДМА не гомогенно: наибольшие количества содержатся на поверхности, что объясняется воздействием окислов азота, содержащихся в воздухе производственных и складских помещений [58, 104, 110]. Даже введение ингибиторов нитрозирования не предотвращает полностью образования НДМА [58, 104, 106].

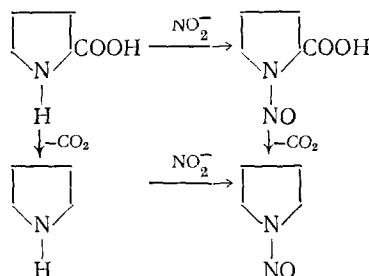
Энергично взаимодействуют с нитрозирующими агентами тетрациклины, пенициллины и др. [86, 102, 103, 109]. Способы к «нитрозативному дезаминированию» и другие лекарственные средства и их метаболиты, например, фенацетин, имизин, аминазин [14, 100, 102, 106–111].

Источником образования НА могут являться алкалоиды, содержащие диметиламиногруппу. Детально изучен этот процесс на примере грамина и горденина — алкалоидов, содержащихся в ячменном солоде, используемом при приготовлении пива [23, 27, 101]. Скорость реакции, протекающей по предлагаемой авторами схеме, близка к скорости нитрозирования диметиламина, что объясняется наличием в молекуле грамина активной диметиламиногруппы [27, 101]:



Значительно медленнее нитрозируется горденин [27, 110].

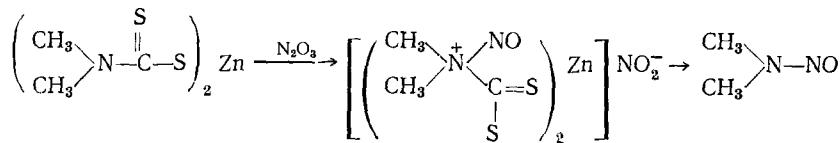
Возможно получение НА и из некоторых аминокислот, причем реакция может идти по двум основным направлениям:



При нитрозировании и декарбоксилировании таких аминокислот, как аргинин, орнитин обнаружены НПир и НПип. Легкость образования НА из аминокислот связывают со способностью последних к декарбоксилированию; хорошо нитрозируются, например пролин и его производные [24, 93, 112].

НА образуются и из некоторых инсектицидов, пестицидов и гербицидов. Особенно легко нитрозируются диметиламмониевые соли различных кислот, например, 2,4D(2,4-дихлорфеноксусная кислота), 2,4-DB(2,4-дихлорфеноксимасляная кислота), 2,3,6-TCBA(трихлорбензойная кислота), MCP(4-хлортолилоксусная кислота), MCPP(2-[2-метил-4-хлорфенокси]пропионовая кислота и др. [96, 103, 107, 113–115].

«Нитрозативное дезаминирование» ряда ядохимикатов, содержащих диалкиламиногруппы, приводит к образованию НА [95]:



НДМА выделен из продуктов нитрозирования тирама (тетраметилтиурамдисульфида), фербама (трис(диметилкарбамодитиоато-S,S') железа), НДПА — из трифлуралаина (α,α,α -трифторм-2,6-динитро-N,N-дипропил-n-толуидина), изопрапалина (4-пропил-2,6-динитро-N,N-дипропиланили-

на), а нитрозобутилэтиламин — из бенефина (*N*-бутил-*N*-этил- α,α,α -трифторм-2,6-динитро-*p*-толуидина) [95, 96, 103, 113, 115, 116]. Пестициды, представляющие собой четвертичные аммониевые соединения и производные морфолина, при взаимодействии с нитритами дают НА [96, 103, 107, 114, 117].

Некоторые продукты, широко используемые в резиновой промышленности, например ускорители вулканизации и стабилизаторы, способны к «нитрозативному дезаминированию». Это относится в основном к веществам, содержащим диалкиламиногруппу, и производным морфолина [38, 71, 99, 118—121].

3. Катализ и ингибирирование реакции нитрозирования

Скорость нитрозирования зависит от ряда факторов, из которых важнейшими являются структура, основность и концентрация нитрозируемого азотсодержащего соединения, свойства и концентрация нитрозирующего агента, pH среды, температура, гомогенность реакционной смеси, природа растворителя, а также наличие катализаторов или ингибиторов реакции.

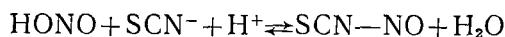
Скорость взаимодействия вторичных алифатических аминов с нитритами в слабо кислых водных растворах пропорциональна концентрации амина и квадрату концентрации азотистой кислоты. Кинетика таких реакций подробно рассмотрена в работах [21, 32, 34]. Определяющее значение для быстрого протекания реакции имеет концентрация непротонированной формы амина и свободной азотистой кислоты. Максимальная скорость нитрозирования вторичных аминов с высокой или средней основностью, из которых обычно образуются канцерогенные НА, отмечается при pH, близких к 3,4, что соответствует константе диссоциации азотистой кислоты [21, 34, 122—124]. При возрастании pH скорость реакции снижается (примерно, на порядок на каждую единицу pH), однако образование НА имеет место и при pH 5—6, а в присутствии промоторов и некоторых микроорганизмов — при pH > 7 [22, 29, 34, 47—49, 123]. При низких pH наблюдается уменьшение скорости нитрозирования вследствие снижения концентрации непротонированной формы амина. Для слабо основных аминов снижение pH менее резко влияет на скорость их нитрозирования, так как в этих условиях концентрация непротонированной формы амина значительна [21, 34, 102].

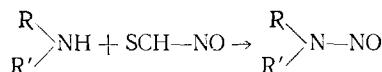
Скорость образования НА из аминов снижается в следующем ряду: морфолин > пирролидин ≥ пиперидин > диметиламин > диэтиламин > ди- α -пропиламин ≥ дизопропиламин [23, 33, 34, 102].

В реальных объектах и в организме условия протекания нитрозирования менее благоприятны, чем в растворах, однако длительное взаимодействие реагирующих веществ может привести к накоплению существенных количеств НА. В этом случае определяющее значение приобретает наличие в реакционной среде катализаторов или ингибиторов реакции нитрозирования [5, 6, 10, 81, 125—127]. Ускоряющее или замедляющее действие зависит от реакционной среды; некоторые соединения, например фенолы, в различных условиях могут оказывать противоположное влияние.

a) Катализаторы

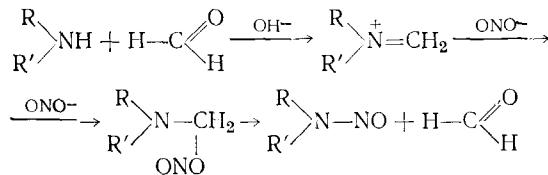
Известно значительное число соединений, катализирующих нитрозирование [4, 5, 10, 47, 59, 115, 125, 126, 128, 129]. Такие нуклеофильные анионы, как тиоцианаты и галогениды, способны существенно ускорять эту реакцию [47, 125, 126, 129—131]. По своей активности они располагаются в ряд $\text{SCN}^- > \text{I}^- \geq \text{Br}^- > \text{Cl}^-$ [21, 126, 131]. В случае SCN^- реакция протекает через образование достаточно устойчивого нитрозилтиоцианата [55, 59, 69, 126, 129, 130, 132]:





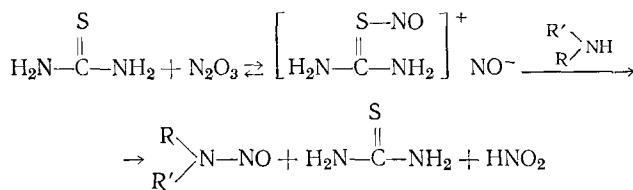
Тиоцианат ускоряет эту реакцию при низких рН в растворах, а также в объектах и организме [47, 126, 130, 132]. Эффективным катализатором нитрозирования является ион I^- ; его действие проявляется в различных условиях, в том числе и при гетерогенном нитрозировании окисью азота [42, 47, 126, 131]. В присутствии I^- , а также Br^- и Cl^- нитрозирование проходит через образование нитрозилгалогенидов [31, 47, 131].

Ряд карбонильных соединений ускоряет синтез НА. Наибольшей эффективностью обладает формальдегид; активны также хлораль, производные бензальдегида, пиридоксаль, малоцидальдегид, гексахлор- и гексафторацетон и др. [28, 47, 52, 125, 133]. Предполагаемая схема протекающих с участием карбонильных соединений реакций при $\text{pH} \geq 7$ включает образование иминийиона [4, 47, 52, 133]:

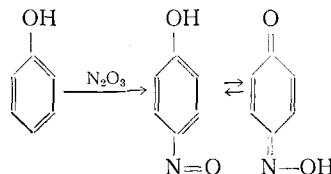


Вероятно, и другие вещества, выделяющие формальдегид или реагирующие аналогичным образом, будут катализировать нитрозирование.

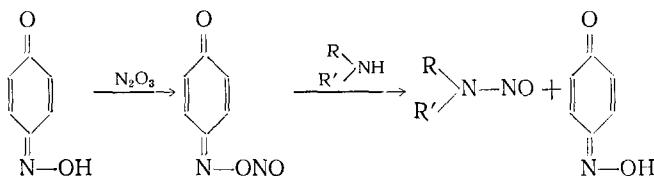
К соединениям, способным ускорять эту реакцию относятся тиомочевина и некоторые тиолы [47, 66, 130, 134]. Для тиомочевины, катализирующей нитрозирование вторичных аминов при pH около 4,0, реакция протекает через S-нитрозо-аддукт [47, 134]:



Более сложно обстоит дело с фенолами и некоторыми другими ОН-содержащими веществами, которые в зависимости от строения, pH среды и т. п. способны оказывать на реакцию нитрозирования как катализическое, так и ингибирующее влияние [42, 47, 66, 69, 80, 135—138]. Фенол быстро реагирует с нитрозирующими агентами, например, с HNO_2 при $\text{pH} < 4$ [47, 135]:



Хинонмонооксим быстро нитрозируется давая вероятно, О-нитропроизводное, которое и реагирует с амином [47, 66, 135—137]:



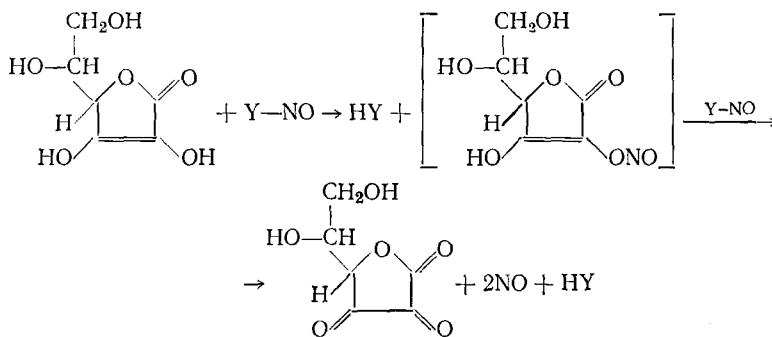
Аналогичным образом объясняется катализическое действие резорцина [80, 135, 139]. В принципе в определенных условиях ускоряющее действие могут оказывать пирокатехин и гидрохинон [47, 138]; однако их

нитрозирование маловероятно, так как они более склонны в этих условиях образовывать соответствующие бензохиноны [80, 135, 138]. Другие соединения, содержащие OH-группу, например, галловая и хлорогеновая кислоты, камферол, кверцетин, также могут катализировать образование НА [32, 135].

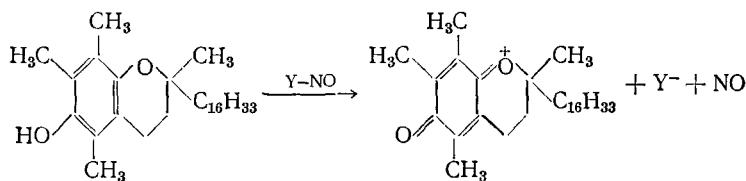
Способность к ускорению реакции нитрозирования выявлена у некоторых непредельных соединений, поверхностно-активных веществ, конъюгатов желчных кислот и др. [32, 140]. Отметим, что некоторые виды микроорганизмов способны существенно ускорять образование НА [47, 74].

б) Ингибиторы

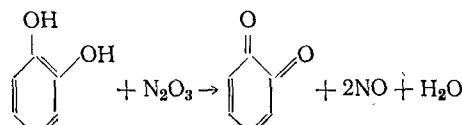
Описано большое число соединений, способных ингибировать образование НА [4, 5, 12, 21, 47, 106, 115, 125, 126]. Естественно, что наиболее просто замедление реакции достигается изменением условий, в первую очередь рН. В объектах и в организме это трудно осуществимо. Поэтому большое внимание уделено изысканию эффективных ингибиторов и выявлению механизма их действия. Практически все предложенные для этой цели соединения оказывают ингибирующее влияние на реакцию за счет инактивации нитрозирующих агентов, однако оно может осуществляться различными путями. Значительное число веществ, тормозящих процесс образования НА, реагируют с нитрозирующими агентами, восстанавливая их в малоактивную окись азота. Вероятно, наибольшее число работ посвящено аскорбиновой кислоте и ее производным, которые способны таким образом эффективно ингибировать нитрозирование в широком интервале рН [6, 46, 47, 55, 68, 81, 106, 115, 140—144]:



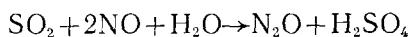
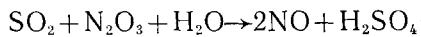
Особенно активна аскорбиновая кислота в гидрофильных средах. В гидрофобных рекомендуется использование α -токоферола [47, 81, 115, 140, 142, 143, 145]:



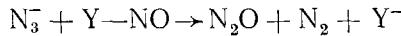
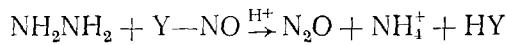
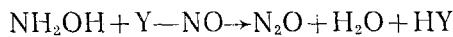
Наряду с α -токоферолом можно применять этоксихин (6-этокси-1,2-дигидро-2,2,4- trimетилхинолин) и дигидроэтоксихин [146]. По такому же пути протекает и окисление предложенных в качестве ингибиторов пирокатехина, гидрохинона, производных галловой кислоты и полифенолов, способных образовать *o*- или *n*-бензохиноны [47, 55, 69, 80, 120, 135, 138, 139]:



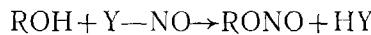
Двуокись серы и бисульфит-ион восстанавливают нитрозирующие агенты в окись или закись азота [32, 115]:



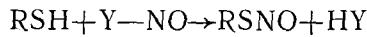
Аналогичным образом реакцию замедляют гидроксиламин, различные гидразины, азид натрия и некоторые другие восстановители [33, 47, 115, 147, 148]:



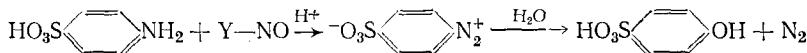
Некоторые спирты (например, этанол, этиленгликоль), углеводы (глюкоза, сахароза) и другие соединения, содержащие OH-группу, ингибируют образование НА, превращаясь в соответствующие алкилнитриты [42, 78, 144, 149–152]:



Аналогичным образом, но более активно реагируют тиолы [57, 144, 149, 150]:

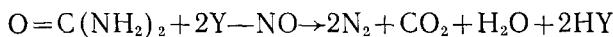


Рассмотренные вещества инактивируют нитрозирующие агенты, превращая их в менее реакционноспособные эфиры (тиоэфиры) азотистой кислоты или окись (закись) азота. Для предотвращения повторной активации окиси и закиси азота необходимо использовать высокие концентрации ингибиторов, в частности, аскорбиновой кислоты и токоферола [141, 145, 153]. Более целесообразным представляется изыскание ингибиторов, превращающих активные нитрозирующие агенты в вещества, не способные реагировать с аминами. Установлена возможность применения в качестве ингибиторов производных первичных ароматических аминов, например, сульфаниловой кислоты и сульфаниламида, дающих с нитрозирующими агентами диазосоединения [118, 141, 154, 155]:



Не вызывает сомнений, что среди других легко диазотирующихся соединений могут быть найдены новые эффективные ингибиторы нитрозирования.

Мочевина и сульфаминовая кислота, предложенные для замедления образования НА, также приводят к разложению нитрозирующих агентов [47, 81, 106, 115, 144, 147]:



Имеются указания на использование в качестве ингибиторов также аммиака, танина, ванилина, тимола, сквалена, пиррола, глутатиона, индола и др. [6, 21, 47, 69, 126, 139, 153].

Для предотвращения загрязнения нитрозаминами различных объектов и образования этих канцерогенов в организме целесообразно применение ингибиторов.

III. СВОЙСТВА N-НИТРОЗАМИНОВ

1. Физические свойства

Рассматриваемые НА представляют собой маслянистые жидкости или твердые вещества, умеренно растворимые в воде и хорошо — во многих органических растворителях: хлористом метилене, хлороформе, четыреххлористом углероде, эфире, спиртах, ацетоне, диметилсульфоксида, ди-

метилформамиде и др.; они отличаются высокой летучестью и способны перегоняться с водяным паром [1, 3, 8, 32].

ИК-спектры НА имеют характерные полосы поглощения. Так, для ряда диалкилнитрозаминов $\nu_{N=O}$ лежит в области 1425—1470 см⁻¹, а ν_{N-N} 1010—1150 см⁻¹ [3, 32, 50].

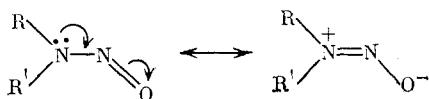
В УФ-спектрах НА установлено два максимума, которые для растворов в воде лежат в области 230—235 нм ($\epsilon \sim 7000$ —8100) и 330—350 нм ($\epsilon \sim 100$) [1, 3, 8, 50]. Отмечается, что положение полос в ИК- и УФ-спектрах НА существенно зависит от природы растворителя [32, 50].

В масс-спектрах НА, полученных при электронном ударе, обнаружены достаточно интенсивные ионы: молекулярный M^+ и осколочные $M^+ - 17$ (отрыв OH), $M^+ - 30$ и $M^+ - 31$ (отрыв NO или NOH), а также $m/z 30$ (NO^+). В масс-спектрах, полученных при химической ионизации, максимальным является ион $(M+1)^+$ [9, 156—158].

Определены длины связей в алифатических НА. Так, в НДМА длина связи N—O составляет 123 нм, а N—N 134 нм, вместо 145 нм для N—N-связи в соединениях, где оба атома азота связаны с углеродом [3, 32]. Энергия разрыва связи N—N в НДМА составляет около 55 ккал/моль, что выше, чем в нитродиметиламине [3, 32, 50].

НА обладают достаточно высокой стабильностью, превышающей устойчивость нитродиалкиламинов. Они не расщепляются растворами щелочей и разбавленных кислот и почти не подвержены разрушающему действию рассеянного света [3, 22, 32]. Эти свойства НА предопределяют длительность их нахождения в окружающей среде [7, 10, 13].

Дипольный момент ряда алифатических НА составляет 3,9—4,4 Д, что свидетельствует о полярности их молекул, обусловленной возможностью делокализации неподеленной электронной пары [32, 50, 159]:



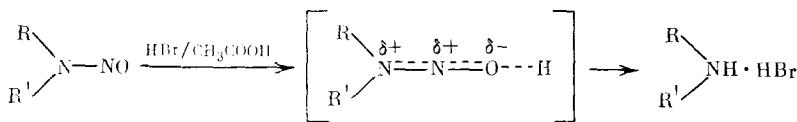
2. Химические свойства

Строение и сравнительно легкая подвижность π -электронов в молекулах обусловливают достаточно высокую реакционную способность НА. Они могут протонироваться, давать водородные связи со спиртами, фенолами, присоединять некоторые вещества, например алкилгалогениды, образовать комплексы с различными солями и др. [22, 32, 50, 159]. Многие из этих процессов представляют не только теоретический, но и практический интерес. В принципе все реакции НА можно разделить на две большие группы — протекающие с расщеплением и без расщепления связи N—N. В ряде случаев взаимодействие НА с тем или иным реагентом в зависимости от условий может протекать по обоим этим направлениям.

а) Денитрозирование НА минеральными кислотами

Эта реакция привлекла значительное внимание исследователей, так как продукты денитрозирования НА нетоксичны, а образующиеся амины использованы для разработки методов анализа НА. Как уже упоминалось, разбавленные растворы минеральных кислот взаимодействуют с НА очень медленно. Так, НА перегоняются практически без разложения из 0,1—0,2 М серной кислоты [9, 22, 141, 155, 160, 161]. С увеличением концентрации кислоты расщепление N—N-связи ускоряется; для его завершения необходим нагрев реакционной смеси или использование катализаторов, например, Cl⁻, Br⁻, SCN⁻ [22, 162, 163]. Наиболее легко НА денитрозируются растворами HBr в ледяной уксусной кислоте; при комнатной температуре за несколько минут достигается практи-

чески количественный выход соответствующего вторичного амина [12, 163—166]:



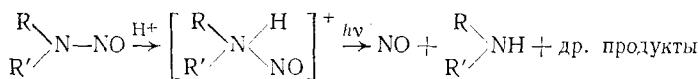
В присутствии небольших количеств воды или спирта скорость денитрозирования существенно снижается [166, 167]. Смеси ледяной уксусной кислоты с фосфорной (или серной), содержащие I^- или Br^- , а также растворы HBr в уксусном ангидриде могут денитрозировать НА в присутствии воды [167, 168].

Различные минеральные кислоты, а также их производные, например, ацетил-, оксалил- и тионилхлориды менее эффективны, чем HBr в качестве денитрозирующих агентов [163, 164].

б) Действие УФ-света, γ -облучения и нагревания

Возможно расщепление N—N-связи при действии УФ-света или γ -облучения. Эти реакции протекают по достаточно сложным механизмам и еще не все промежуточные продукты надежно идентифицированы [124, 169—174]. Отмечается, что реакция протекает сравнительно медленно [43, 171].

Ускоряющее действие на расщепление НА при облучении УФ-светом оказывают кислоты и окислители. Предложено несколько возможных направлений денитрозирования НА под воздействием УФ-света и кислот [165, 170, 171, 175—177], например,



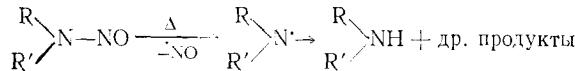
В определенных условиях эта реакция может давать высокие выходы вторичных аминов и NO (NO_2^-) [172, 175]. Следует учитывать, что наличие в реакционной смеси высоких концентраций NO_2^- или NO_3^- создает благоприятные условия для повторного нитрозирования вторичных аминов [170, 171].

Действие УФ-света на растворы НА в присутствии оснований также приводят к разрыву N—N-связи [165, 169].

При действии γ -облучения на водные растворы НПип с добавлением кислот или щелочей расщепление затрудняется в присутствии высоких концентраций нитратов или интратов [42, 44, 45, 178, 179].

γ -Облучение пищевых продуктов приводит к частичному разрушению содержащихся в них НА [45, 178, 179].

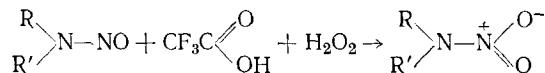
Н-нитрозамины почти не разлагаются при нагревании до 200—250° С. Однако при 450—500° С происходит пиролиз [124, 180—182]:



в) Окисление и восстановление

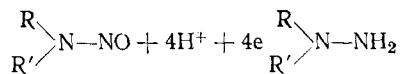
Взаимодействие НА с окислителями или восстановителями может приводить к образованию соответствующих нитраминов и несимметричных гидразинов или к расщеплению N—N-связи.

Окисление НА без разрыва N—N-связи осуществляют в основном с помощью пероксидов, из которых наиболее удобна CF_3COOOH , получаемая обычно непосредственно в реакционной смеси из трифторуксусной кислоты и перекиси водорода [165, 166, 180, 181, 183]:

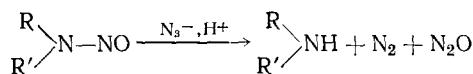


К аналогичным результатам приводит действие пентафторпербензойной кислоты, смеси персульфата аммония с азотной кислотой, а также электрохимическое окисление и др. [22, 184, 185]. При действии $K_2Cr_2O_7$ или $KMnO_4$ в концентрированной серной кислоте, озона и др. на НА связь $N-N$ расщепляется [165, 166, 176].

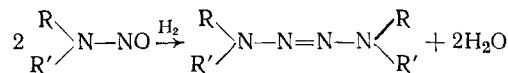
Восстановление НА цинком в кислой среде в соответствующие диалкилгидразины известно давно [50], те же соединения получаются при действии $LiAlH_4$, $KOH+Al$, треххлористого титана, амальгамы натрия и др. [50, 186—188], и при электрохимическом восстановлении [165, 186, 187]:



При применении других восстановителей и изменении условий НА могут быть превращены в смеси соответствующих несимметричных гидразинов и вторичных аминов или преимущественно во вторичные амины. Последние с достаточно высокими выходами образуются на никеле Ренея, в кислом растворе однохлористой меди или двуххлористого железа, смеси никеля, алюминия и едкого кали, амальгамы алюминия, азида и др. [165, 187]:

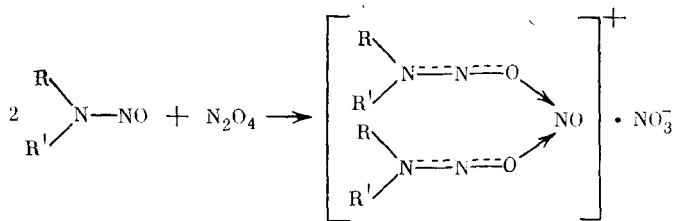


В результате восстановления НА кроме гидразинов и вторичных аминов могут образовываться также тетраалкилтетразены [165]:

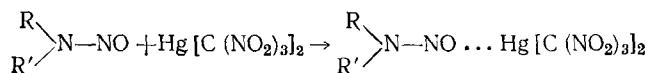


г) Реакции комплексообразования и присоединения

Свойственная НА делокализация электронной пары $\ddot{N}=\text{---}N=\text{---}O$ предопределяет их склонность к реакциям с образованием О-комплексов при действии BF_3 , PCl_5 , $SbCl_5$, $AlCl_3$ и др. [32, 50, 159]. Взаимодействие НА с тетраокисью азота происходит, вероятно, по схеме [50, 87]:

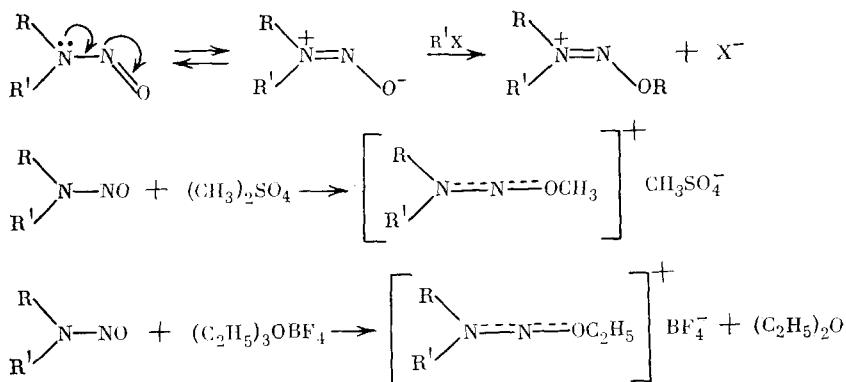


N -нитрозамины могут присоединять соли различных металлов, например, $CuCl_2$, $ZnBr_2$, $PdCl_2$ и др. Устойчивый комплекс образуется в результате реакции НА с бис(тринитрометил) ртутью [32, 50]:

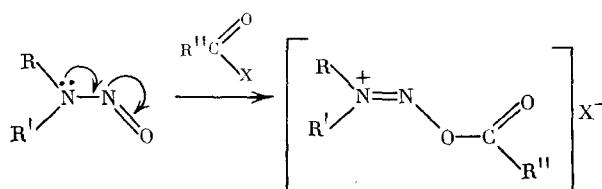


Описаны комплексы НА с платинобромистоводородной кислотой и некоторыми другими соединениями [32, 50].

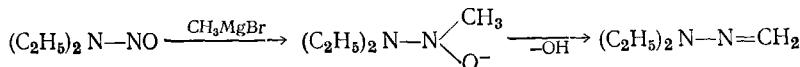
N -нитрозамины вступают в реакцию с рядом алкилирующих агентов — алкилгалогенидами, диметилсульфаматом, триэтилоксонийфтороборатом и др. [159, 165, 166]:



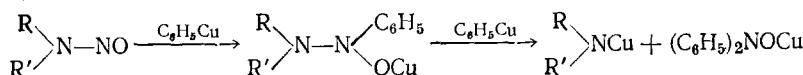
Последняя реакция протекает очень легко; получающаяся соль нелетучая и разлагается едким кали, что используется для разрушения НА [165]. N-нитрозамины реагируют с ацилирующими агентами [32]:



Описаны некоторые реакции НА с металлогорганическими соединениями — реагентом Гриньара или с CH_3Li [22, 32, 165]:



Взаимодействие НА с фенилмедью протекает с разрывом N—N-связи [22, 32]:



3. Действие на организм

На обладает выраженной токсичностью в первую очередь в отношении печени и почек, могут вызывать геморрагические центрилобулярные некрозы, сопровождающиеся кровоизлияниями, пролиферацию желчных каналов, нарушение функции почек и др. [1—5, 8, 15, 17].

Наиболее токсичным является НДМА, для которого ЛД₅₀ при однократном введении крысам составляет около 30 мг/кг массы тела. Другие НА менее токсичны; так ЛД₅₀ для НПип, НДЭА и НДПА равны соответственно 200, 220 и 480 мг/кг [1—4, 8]. Многие НА обладают выраженным мутагенным и канцерогенным действием [1—4, 8, 10, 14, 102, 189—192].

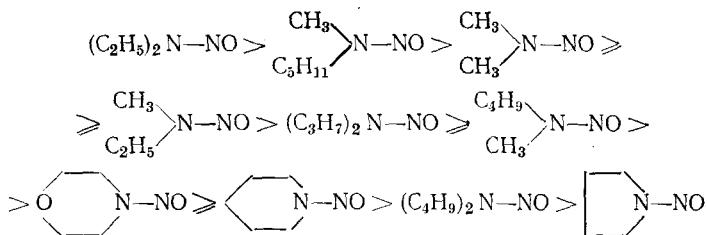
По классификации Шабада [193], НА относятся к сильным канцерогенам. Бластомогенные свойства НА обследованы чрезвычайно широко и доказаны на 40 различных видах животных: обезьянах, собаках, кроликах, свиньях, хомячках, крысах, мышах, морских свинках и др., а также на различных птицах, амфибиях и рыбах [1—4, 8, 10, 16]. Несмотря на значительные видовые различия характер опухолей, вызываемых соответствующими НА, сходен по локализации и морфологической структуре. Так, например, при действии НДМА и НДЭА образуются опухоли печени — холангиро- и гепато-целлюлярные карциномы. Видовая бластомогенная активность НА значительно шире, чем всех других известных химических канцерогенов, что является важным косвенным доказательством их высокой канцерогенности.

ством канцерогенности НА для человека [2—6, 8, 10, 14, 102, 189, 194—198].

НА обладают широким спектром канцерогенного действия и могут вызывать образование опухолей печени, почек, желудка, пищевода, легких, мочевого пузыря, трахеи, гортани, носовой полости и др. [1—5, 8, 10, 17, 20, 102, 199]. Важно, что опухоли возникают как при действии НА, так при попадании в организм их неканцерогенных предшественников — аминов и ряда азотсодержащих веществ вместе с нитрозирующими агентами [3—6, 8, 10, 13, 14, 16, 102, 197, 200]. Образование НА из предшественников доказано химическим анализом [76—79, 100, 102, 105, 106, 114, 200]. Значительную роль в эндогенном синтезе НА играют микроорганизмы, могущие превращать нитраты в нитриты, различные азотсодержащие вещества в амины, способствовать образованию НА в широком интервале рН, включая $\text{pH} \geq 7$ [3—5, 8, 10, 16, 47, 199].

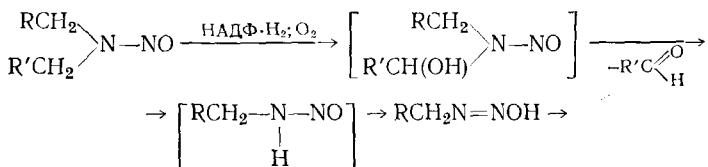
Для НА выявлена прямая зависимость бластомогенного эффекта от величины дозы и от времени воздействия на организм [1—5, 20, 201].

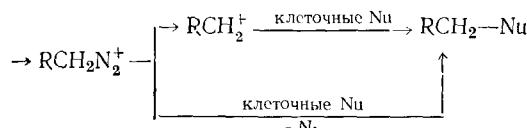
Сделано предположение, что минимальная канцерогенная доза НДМА для крыс составляет около 0,1 мг/кг массы тела в день [1, 10, 181]. Относительно небольшие, часто нетоксичные дозы НА могут вызывать образование опухолей различных органов у животных, причем большинство НА оказывает канцерогенное действие при однократном введении [1, 3, 16, 20]. По результатам определения дозы НА, вызывающей образование 50% опухолей у животных, рассчитана относительная канцерогенная активность НА [32, 194]:



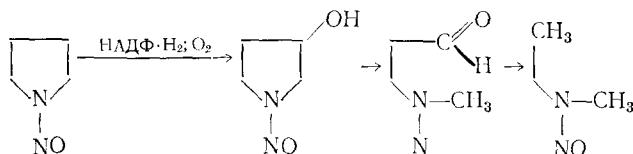
Установлено, что канцерогенное действие оказывают не сами НА, а продукты их метаболической активации, протекающей под воздействием ферментов — неспецифических деметилаз и оксидаз микросом, расположенных в мембранах эндоплазматического ретикулума клетки и катализирующих превращения НА в организме, особенно в печени [1—3, 10, 16, 82, 192, 202—208].

Изучен метаболизм НА, в первую очередь НДМА и НДЭА, и выявлена связь продуктов биотрансформации и канцерогенного действия. Эти процессы обычно многоступенчатые и приводят к образованию ряда промежуточных и конечных канцерогенов [2—4, 10, 14, 82, 195, 196, 202, 207, 209]. Хотя природа всех продуктов еще не полностью расшифрована, предполагается, что канцерогенное действие обусловлено наличием активных центров, способных действовать на клеточные макромолекулы ДНК, РНК, белков и др. [4, 10, 14, 16, 195, 196, 204, 205, 207, 209]. С химической точки зрения реакции НА в организме представляют собой процессы окислительного гидроксилирования и расщепления образовавшихся при этом гидроксиалкильных производных [2, 3, 204, 205]. Считается, что гидроксильная группа может включаться в различные положения, например, α -, β - и ω -положения алкильных радикалов НА. Для первичной активации НА α -гидроксилированием предложена схема [4, 192, 202—205]:

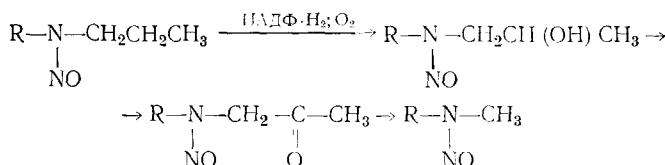




Электрофильные соединения RCH_2N_2^+ и RCH_2^+ активно взаимодействуют с различными цуклеофилами, в частности, с ДНК. Высказано предположение, что ферментативная активация циклических НА начинается с расщепления кольца с образованием диалкил-НА [205, 210, 211]:



Ферментативное β -гидроксилирование может проходить следующим образом [203—205, 210]:



Наряду с процессами метаболической активации НА в организме протекают и реакции их инактивации [4, 16, 202, 205]. Действие НА на организм обусловлено, главным образом, реакцией алкилирования ДНК продуктами их метаболизма, что может привести к нарушению функционирования генома клетки. Чаще всего алкилируются N(7)-, N(3)- и O(6)-положения гуанина и N(7)-, N(3)- и N(1)-положения аденина [3, 4, 14, 189, 195, 196, 203—206, 208, 212, 213]. Считается, что для возникновения опухолей и мутагенного эффекта существенным является алкилирование гуанина ДНК в положении O(6), что приводит к повреждению ДНК и нарушению передачи генетической информации [4, 82, 189, 195, 196, 212].

Получены данные об ускоряющем или замедляющем эффекте ряда веществ, например, этиапола, оксибутиланизолов, люминала, на метаболизм НА [152, 201, 206, 213, 214].

Доказано, что между канцерогенным и мутагенным действием продуктов метаболизма НА существует четкая корреляция, а зависимости между токсичностью и канцерогенной активностью не установлено [14, 102, 189—192]. Высказывается мнение, что важное значение в генезе рака имеет образование НА из предшественников непосредственно в организме [4, 10, 14, 153, 197, 215]. Поэтому необходимо учитывать циркуляцию в окружающей среде и возможность попадания в организм не только самих НА, но и их предшественников [7, 216].

IV. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ МИКРОАНАЛИЗА

Определение канцерогенных НА в объектах окружающей среды на микро- и нанограммовом уровне является весьма сложной аналитической проблемой в связи с тем, что в объектах может содержаться чрезвычайно большое число веществ. Так, например, в пищевых продуктах обнаружены тысячи основных и сотни тысяч миорных компонентов [198, 217].

Основными требованиями, предъявляемыми к методам анализа НА, являются высокая чувствительность, хорошая избирательность и достоверность получаемых результатов. Обычно определение НА в объектах включает в себя все или большинство следующих стадий: выделение, предварительная очистка, концентрирование, дополнительная очистка, получение производных, анализ и подтверждение полученных результа-

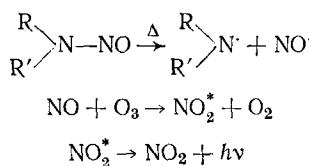
тов. Выделение и очистка представляют собой ответственные стадии, обеспечивающие в значительной степени успех анализа. Применяемые способы осуществления этих стадий рассмотрены в работах [124, 141, 160, 161, 180, 181, 196, 218–221].

Методы определения НА позволяют анализировать их непосредственно или по продуктам превращений. Для анализа НА в растворах и экстрактах из объектов предложены спектрофотометрические, флуориметрические, полярографические, хроматографические, хромато-спектрометрические и некоторые другие методы [5, 12, 180, 181, 186, 218]. В настоящее время применяются, как правило, методы, включающие хроматографическое разделение.

Для идентификации и количественного определения НА часто используется газо-жидкостная хроматография (ГЖХ) с различными колонками, фазами и детекторами. Хотя НА можно анализировать с помощью пламенно-ионизационных детекторов, более целесообразно использование азотчувствительных детекторов — термо-ионных, кондуктометрических и микрокулонометрических [12, 160, 161, 180, 186, 218, 222, 223]. Для разделения используются набивные и капиллярные колонки, заполненные различными стационарными фазами, например, 10–15% карбовакс 20 М на хромосорбе G или W, 5% карбовакс 20 МТРА на супелкопорте, 2–3% OV-1 на хромосорбе G или W, 5% SE-30 на хромосорбе G или W, UCON-HB 5100 CPWAX57CB. Хроматографирование в изотермическом режиме применяется редко, обычно температура программируется в пределах 50–200° С со скоростью 2–10°/мин. Количественное определение проводят, как правило, с внутренним стандартом; предел обнаружения — на уровне нескольких нг [9, 180, 186, 218, 219, 221, 224–227].

Время удерживания НА, особенно, НДМА и НДЭА невелико и их пики располагаются в области хроматограммы, богатой пиками различных летучих веществ из анализируемого объекта, что затрудняет их идентификацию. Поэтому перед ГЖХ должна быть проведена тщательная очистка выделенных из объекта НА. В ряде случаев даже при хорошей очистке совпадение времени удерживания еще не гарантирует достоверность результатов определения [9, 180, 186, 218, 225].

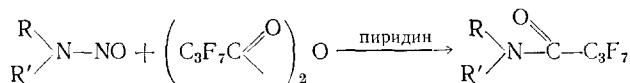
В 1975 г. был предложен оригинальный хемилюминесцентный метод анализа НА и сконструирован специальный прибор — термоэнергетический анализатор (ТЭА) [55, 99, 114, 117, 124, 181, 182, 196, 219, 220, 228–231]. Действие его основано на разложении НА в каталитическом пиролизере при температуре >450° С. Образующийся при этом радикал NO· взаимодействует с озоном. В результате реакции возникает возбужденная NO₂^{*}, переходящая в основное состояние с испусканием характерного излучения в ИК-области спектра, которое регистрируется фотоэлектронным умножителем



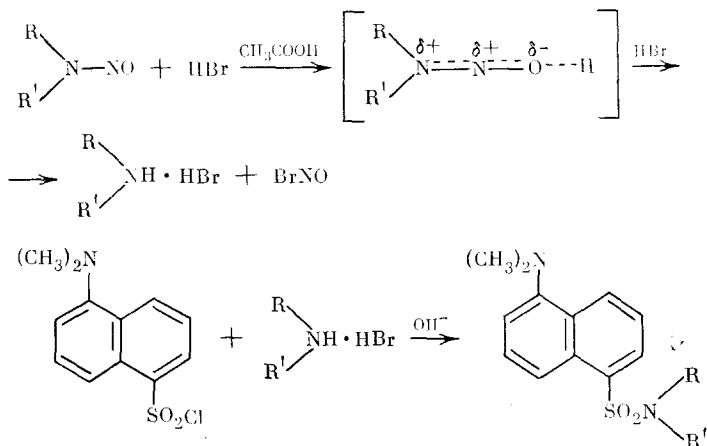
В основном, ТЭА используется как специфический детектор на НА в сочетании с различными хроматографами. По аналитическим параметрам ТЭА значительно превосходит другие методы детектирования в ГЖХ; предел обнаружения ТЭА — менее 1 нг [38, 55, 99, 124, 180–182, 196, 219, 220, 226, 232–235]. Это обеспечило широкое применение ГЖХ с ТЭА для определения НА в различных объектах окружающей среды, несмотря на то, что некоторые другие NO- и NO₂-содержащие вещества, например, С-нитрозо- и С-нитросоединения, а также О-нитрозо- и О-нитросоединения могут давать ложноположительные результаты [124, 180, 181, 196, 218–220, 225, 228, 235, 236]. Наиболее надежно определение НА в объектах хромато-масс-спектрометрическим методом [9, 12,

158, 172, 183, 186, 224, 235, 237—239]. Применение масс-спектрометров высокого разрешения с ионизацией электронным ударом позволяет регистрировать один, наиболее специфичный ион. В анализе НА таким ионом, как правило, является M^+ или NO^+ [157, 181, 183, 219, 235, 237]. Несколько труднее идентифицировать НА по масс-спектрам низкого разрешения. В этом случае производится мониторинг селективных ионов. Наличие НА считается установленным, если в масс-спектре хроматографического пика с соответствующим временем удерживания присутствуют все селективные ионы, характерные для данного НА, и соотношение их интенсивностей близко к соотношению в масс-спектре стандарта [9, 157, 180, 181, 183, 219, 224, 235, 237]. Хромато-масс-спектрометрические методы определения, особенно при низком разрешении, требуют тщательной очистки экстрактов, так как селективные ионы их лежат в области низких масс, в смеси с фрагментами других соединений, имеющихся в экстрактах [9, 141, 218, 219, 224]. Эффективно использование для определения НА масс-спектрометрии с химической ионизацией [9, 156, 157, 240].

Предложен ряд ГЖХ и хромато-масс-спектрометрических методов анализа НА по продуктам их превращений. Описано определение НА после окисления их в соответствующие нитрамины, имеющие более высокие времена удерживания, чем НА с детектированием по электронному захвату, масс-спектрометрически или с помощью ТЭА [12, 180, 181, 183, 186, 219, 225]. Метод применяется редко из-за недостаточно хорошей воспроизводимости. Хроматографы с детектором по электронному захвату и хромато-масс-спектрометры применяются для определения НА после превращения в галогенсодержащие производные, которые часто получают действием гептафторбутирилхлорида или гептафтормасляного ангидрида [12, 122, 180, 181, 183, 184, 186, 219, 223, 225, 241]:



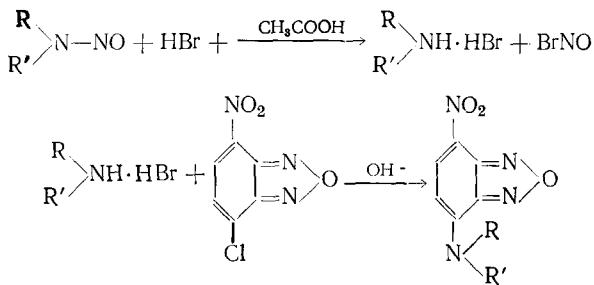
Эффективным для анализа НА в объектах оказался метод, основанный на использовании дансиlamидов, которые получают из НА действием 1-диметиламинонафтилин-5-сульфохлорида [9, 155, 225, 237, 242]:



В масс-спектрах дансиlamидов, полученных из различных НА, имеются интенсивные молекулярные и осколочные ионы, как общие для всех производных, например, ион $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_{10}\text{H}_7^+$ с m/z 171, так и присущие отдельным соединениям (образующиеся при разрыве S—N-связи), что позволяет идентифицировать и определять НА [9, 155, 237, 242]. Для детектирования дансиlamидов оптимальным оказался мониторинг селективных ионов. Регистрация хроматограммы по нескольким таким ионам, время удерживания, а также соотношение интенсивностей масс-спектральных линий и площадей соответствующих пиков обеспечивает надежную

идентификацию анализируемых соединений; предел обнаружения — менее 1 нг [9, 155, 237, 242]. Селективные ионы в масс-спектрах дансилиамидов находятся в области, относительно свободной от ионов примесей, имеющихся в экстрактах НА, что позволяет применять масс-спектрометры низкого разрешения и не проводить тщательную очистку экстрактов [9, 141, 237, 242]. Установлена адекватность стандартов, полученных из НА и соответствующих вторичных аминов; применение последних упрощает анализ и делает его более безопасным [141, 155, 237, 242—244].

Вполне пригоден для анализа НА хромато-масс-спектрометрический метод, основанный на получении НБД-аминов, действием 7-хлор-4-нитробенз-2-окса-1,3-диазола [155, 225, 243, 245]:



В масс-спектрах НБД-аминов имеются интенсивные молекулярные и характеристические осколочные ионы, эффективно определяемые мониторингом выбранных ионов. Возможности этого метода аналогичны методу с применением дансилиамидов [155, 225, 245]. Хромато-масс-спектрометрические методы определения НА по производным — дансилиамидам и НБД-аминам — могут применяться и для подтверждения результатов, полученных другими методами [9, 141, 155, 225, 237, 242, 245].

Высокоэффективная жидкостная хроматография для анализа листучих НА применяется реже, чем ГЖХ. Анализ осуществляют на сорбентах: лихросорббе Si 60, μ -порасиле, сферисорббе 3 SW, зорбаксе CN и др.; элюируют смесями органических растворителей, например, хлороформ — циклогексан — метанол, изопропанол — гексан, хлороформ — гексан [124, 220, 225, 229, 246]. Используется и обращенно-фазный вариант на μ -бондапаке C₁₈, зорбаксе ODS, силикагеле C₁₈ и др. с подвижными фазами, содержащими ацетонитрил, метанол или этанол, воду или буферные системы [173, 177, 225, 227]. Для обнаружения разделенных НА используют ТЭА, фотокондуктометрический, электрохимический и УФ-детекторы; часто НА предварительно расщепляют и обрабатывают реагентом Грисса [227—229, 243, 246, 247]. Предел обнаружения — около 1 нг [124, 173, 177, 181, 220, 225]. Имеются данные об анализе НА методом ВЭЖХ в виде производных [225, 243, 247].

Предложен ряд простых методов определения НА с применением тонкослойной хроматографии (ТСХ). Описанные ранее способы — облучение УФ-светом и обнаружение по образующимся NO(NO₂⁻) или R₂N в виде окрашенных соединений, недостаточно чувствительны и избирательны [12, 180, 186, 218, 223, 225]. Значительно лучшими характеристиками обладают методы, основанные на денитрозировании НА с помощью HBr и получении флуоресцирующих производных вторичных аминов. В принципе для этой цели пригодны различные реагенты [243, 248], однако для анализа НА в объектах используются в основном дансилихлорид и НБД-хлорид [9, 141, 155, 168, 218, 225, 243, 244, 249]. Анализ производят непосредственно на пластинке визуально и денситометрически или элюируют соответствующие пятна и измеряют интенсивность флуоресценции. Предел обнаружения составляет 1—10 нг в пятне [141, 155, 168, 244, 248, 249]. Сравнительно с дансилиамидами, определение НА в виде НБД-производных более эффективно, так как последние не только флуоресцируют, но и окрашены в желтый, оранжевый или розовый цвета, а сам НБД-хлорид не флуоресцирует и не образует флуоресцирующих соеди-

нений с фенолами и спиртами [141, 155, 218, 241, 243, 244, 248, 250]. Предложен аналогичный метод определения НА в виде флуоресцирующих производных, получающихся при взаимодействии вторичных аминов с N-(8-метокси-5-хинолинсульфонил)азиридионом [251], однако он по ряду характеристик (недостаточно хорошее разделение производных, сложность хроматографирования и др.) уступает методу с НБД-хлоридом.

Показана целесообразность проведения ТСХ в присутствии контрольной пробы из части экстракта, после удаления НА. Применение таких контрольных проб, практически не отличающихся по составу примесных веществ от опытных, обеспечивает надежность анализа [141, 155, 225, 250]. Еще более эффективно использование проб сравнения, приготовленных введением в контрольные пробы соответствующих стандартов [252]. Такой прием существенно упрощает идентификацию НА, ускоряет проведение анализа за счет устранения дополнительной очистки и повышает достоверность определения, вследствие уменьшения вероятности получения ложных результатов [252].

Считается необходимым подтверждение полученных результатов определенияnano- и микрограммовых количеств НА в объектах окружающей среды. С этой целью используют хромато-масс-спектрометрические методы или проводят анализ двумя различными способами [124, 155, 172, 180, 181, 184, 186, 218, 219, 224, 225, 233, 239, 253].

V. СОДЕРЖАНИЕ N-НИТРОЗАМИНОВ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

1. Воздух

В атмосфере протекают весьма сложные процессы образования и разложения НА. Существенную роль в образовании НА играет концентрация окислов азота. Считается, что содержание НА в воздухе является проблемой, связанный с выбросами промышленных предприятий, транспорта и загрязнением атмосферы азотсодержащими веществами [7, 10, 54–57, 114, 216, 230]. Это в определенной степени подтверждается тем, что вдали от крупных промышленных и сельскохозяйственных производств в воздухе практически не содержится НА ($\leq 0,01$ мкг/л) [56, 103, 114, 254]. В атмосфере неиндустриальных городов найдено до 0,05 мкг/л НДМА, индустриальных — 0,76–1 мкг/л [56, 103, 114, 255]. Более высокие концентрации НА обнаружены на химических, кожевенных, резиновых заводах: НДМА — до 36, 47 и 140 мкг/л, НМор — до 46, 20 и 250 мкг/л соответственно [55, 56, 103, 114, 119, 230, 254, 256]. Это объясняется наличием на указанных предприятиях ряда легко нитрозирующихся веществ, например, аминов и ускорителей вулканизации [71, 99, 114, 119, 121, 230, 254–257]. Другие НА в воздухе этих заводов бывают в небольших концентрациях [56, 99, 254, 256, 258].

В воздухе салонов новых автомобилей имеются некоторые количества НА: НДМА $\geq 1,0$, НДЭА $\geq 0,4$ и НМор $\geq 2,5$ мкг/кг, что объясняется их выделением из резиновых деталей [119, 121, 254, 256, 259]. В воздухе курительных комнат и кухонь найден ряд НА. Это связывают с наличием их в табачном дыме и выделением при жарке и варке пищи [55, 98, 114, 183, 200].

Следует отметить, что в атмосфере городов, коптильном и табачном дыме имеются существенные количества окислов азота [56, 78, 98, 161, 255, 260].

2. Вода

Определению НА в воде уделено сравнительно мало внимания, возможно потому, что в очищенной питьевой воде они либо отсутствуют, либо находятся в чрезвычайно низких концентрациях ($\leq 0,01$ мкг/л) [8, 13, 114, 117, 241, 261, 262]. Относительно большие количества имеются в хлорированной воде (НДМА $\leq 1,0$ мкг/л) и деионизированной воде (НДМА $\leq 0,5$ мкг/л и НДЭА $\leq 0,8$ мкг/л) [35, 103, 114, 117, 261].

НА обнаружены в различных видах сточных вод. Так, в морской воде у стоков рыбокомбината найдено до 2 мкг/л НДМА, в отработанной воде НДМА (≥ 3 мкг/л) и НДЭА ($\geq 0,2$ мкг/л) [5, 114, 117, 255, 261]. В сточных водах различных заводов содержится до 10 мкг/л НДМА, 5,5 мкг/л НДЭА и некоторые другие НА [103, 114, 183, 223], а в отдельных видах вод, содержащих шламм — до 940 мкг/л [128, 223]. В сточных водах, содержащих амины, концентрация НА обычно повышена [183, 262].

Для предотвращения загрязнения нитрозаминалами окружающей среды необходима очистка сточных вод, так как эти канцерогены могут переходить из воды в растения [7, 10, 216, 222, 223, 262]. В природных водах обнаружены нитриты и нитраты, причем последние в высоких концентрациях [10, 55, 255, 261].

3. Почва

Кругооборот НА в почве недостаточно изучен. НА и их предшественники могут попадать в почву из атмосферы, с удобрениями и ядохимикатами, со сточными водами и др. Хотя в почве имеется много различных аминов, других азотистых оснований, нитратов и нитритов, НА в почве обычно не накапливаются [5, 10, 216, 262]. Это объясняется протеканием процессов деградации НА под воздействием света, температуры и микрофлоры, испарением в атмосферу, переходом в воду, сорбцией растениями и др. [7, 10, 13, 75, 216, 222, 255, 262].

4. Минеральные азотные удобрения и ядохимикаты

В ряде пестицидов найдены высокие концентрации НА, иногда превышающие 1000 мг/кг [8, 12, 39, 96, 103, 113, 114, 116, 117, 183]. Много НДМА содержится в диметиламмонийных солях 2,4-D, 2,4-DB, МСРР, МСР, ТСВА, алкилдиметилбензиламмонийхлоридах, цетилдиметилэтиламмонийбромиде, тираме и др. [96, 103, 107, 115]. НМор в высоких концентрациях имеется в N-алкил-N-этилморфоролинийэтилсульфате, НДПА — в трифлуралине (трефлане), изопропалине и др. [96, 103, 107, 114, 117].

О наличии НА в минеральных азотных удобрениях не сообщается, но они являются важнейшим источником попадания нитратов в почву, водоемы и растения [7, 10, 75, 216, 263].

5. Продукты химической и резиновой промышленности

N-Нитрозамины обнаружены в таких крупнотоннажных продуктах, как амины и растворители. В аминах находят соответствующие НА; так, в диметиламине содержится до 17 300 мкг/кг НДМА, в пирролидине до 53 000 мкг/кг НПир, в дипропиламине до 13 000 мкг/кг НДПА; несколько ниже концентрации НА в других вторичных и третичных аминах [12, 183, 257].

В хлороформе и хлористом метилене обнаружен НМор в концентрациях, достигающих 376 и 32 мкг/кг соответственно. Небольшие количества НДМА и НДЭА найдены в ряде других растворителей. В этих продуктах после очистки НА, как правило, не обнаруживаются [58, 264]. В некоторых видах синтетических моющих средств найдены НДМА, НДЭА и другие НА [14].

Ускорители вулканизации резины содержат значительные количества НА, например, НДМА (4—800 мкг/кг) в тетраметилтиурамдисульфиде, НДЭА (10—100 мкг/кг) в тетраэтилтиурамдисульфиде и Zn-диэтилдинтиокарбамате, НМор (60—3500 мкг/кг) в различных производных морфоролина и др. [38, 71, 99, 118, 119, 121, 232, 253]. N-нитрозамины найдены и в различных резиновых изделиях, в том числе предназначенных для медицинских и пищевых целей. В жгутах медицинских, шлангах молочных и некоторых резиновых изделиях для пищевой промышленности, изготовленных методом непрерывной вулканизации, содержание НДМА НДЭА НМор достигает 50,3, 2,2 и 120 мкг/кг соответственно [38, 40, 118, 154, 253, 259, 265]. В сосках, пустышках, пробках для бутылок с детским

питанием, резиновых игрушках и перчатках максимальные концентрации НДМА, НДЭА, НДБА, НПип и НМор составляют 200, 100, 2796, 180 и 86 мкг/кг соответственно [38, 40, 71, 99, 118, 121, 229, 232, 253, 265, 266]. N-нитрозамины из резины способны диффундировать в контактирующие жидкости — молоко, молочные продукты, фруктовые соки и др. [11, 38, 99, 232, 253, 266]. Это заставило уделить существенное внимание снижению содержания НА в пищевых и медицинских резинах. Введение в резиновые смеси ингибиторов и усовершенствование технологии позволило решить эту задачу [118, 154, 174, 265].

6. Лекарственные средства

В ряде лекарственных препаратов найдены НА, чаще всего НДМА. Например, в амидопирине содержится 1—371 мкг/кг, а в отдельных образцах до 980 мкг/кг этого НА; в имизине до 68 мкг/кг, нитрофурантоине до 40 мкг/кг, окситетрациклине до 7 мкг/кг [12, 58, 86, 102, 104, 110, 183, 230]. НА обнаружены в лекарствах, в состав которых включаются амидопирин, пиперазин, фенацетин, эфедрин, имизин, пипольфен, аминазин, тетрациклин, пенициллин, анальгин и многие другие [14, 102, 104—106, 109—111, 230].

Доказано, что многие лекарственные вещества могут нитрозироваться непосредственно в желудке человека [102, 106, 108].

7. Корма для животных

N-нитрозамины и их предшественники встречаются в различных видах кормов для животных. В луговых травах обычно обнаруживают нитраты, иногда нитриты и только в отдельных образцах — небольшие количества НА [231, 263, 267]. В смесях сочных кормов с концентраторами и в кормах для птицы и кроликов наряду с предшественниками найден НДМА — до 150 мкг/кг [5, 8, 102, 268].

В качестве добавок к кормам применяют различные концентраты, в том числе и рыбную муку, в которой концентрация НДМА и НДЭА может достигать 417—2000 и 36 мкг/кг соответственно [8, 128, 268, 269]. В травяном и кукурузном силосе обнаружены НДМА (2 и 85 мкг/кг), НДЭА (24 и 512 мкг/кг) и некоторые другие НА [270—272]. В молоке коров и коз, в яйцах птиц, получавших корма с высоким содержанием НА и их предшественников, найдены НА [263, 268, 271]. Существенные количества НДМА, НДЭА, НПип и НПир (до 79, 65, 300 и 26 мкг/кг соответственно) обнаружены в рационах лабораторных животных [8, 58, 127, 231, 269].

8. Пищевые продукты

К настоящему времени проведены анализы важнейших пищевых продуктов, готовых блюд и напитков, а в ряде стран наложен систематический контроль за содержанием НА в этих объектах. Во многих продуктах проводится определение предшественников НА, в первую очередь нитратов и нитритов [5, 7, 10, 19, 40, 122, 218, 273]; следует учитывать, что технология изготовления ряда мясных продуктов и сыров предусматривает введение в них определенных количеств нитратов и нитритов [11, 107, 122, 127, 198, 218, 274]. Значительно меньше внимания уделено исследованию содержания в пищевых продуктах аминов, хотя наличие широкого спектра этих веществ и необходимость их определения наряду с нитратами и нитритами показана еще в 1976 г. [275]. Материалы, характеризующие загрязненность продуктов питания и напитков нитрозаминами и их предшественниками представлены в ряде монографий и обзоров [3, 5, 8, 10, 12, 19, 23, 39, 75, 122, 125, 127, 128, 148, 183, 200, 215, 218, 220, 276].

Как правило, в сырых и варенных продуктах НА встречаются значительно реже и в относительно более низких концентрациях, чем в жареных, копченых, соленых и консервированных. Так, в свежем, свежеморо-

женом и вареном мясе только в отдельных образцах суммарное содержание НДМА и НДЭА может достигать 5 мкг/кг, а в вареных колбасах 10 мкг/кг [9, 122, 125, 127, 160, 161, 217, 233, 260, 277, 278]. В различных видах бекона, копченых колбасах, сосисках, свинокопченостях и консервах НА обнаруживаются часто, а максимальные концентрации НДМА, НДЭА, НДБА, НПир и НПип составляют 84, 16, 4, 207 и 50 мкг/кг соответственно [9, 40, 114, 122, 125, 127, 148, 160, 233, 236, 265]. В копченых продуктах, приготовленных с избытком специй, количество НПип резко увеличивается, иногда до 1600 мкг/кг [125, 127, 183, 220, 279]. В беконе, жареном, копченом и консервированном мясе найден нитрозотиазолидин (порядка 20 мкг/кг). НМор в продуктах встречается крайне редко [11, 236, 276, 278, 280, 281]. В мясных продуктах, особенно копченых, соленных и консервированных, достаточно высокое содержание нитратов и нитритов — до 145 и 760 мг/кг [40, 122, 127, 148, 160, 215, 233, 236, 273].

В рыбных и морепродуктах наиболее часто находят НДМА, в отдельных видах свежей рыбы — до 9 мкг/кг. В солено-вяленой, маринованной, копченой и жареной рыбе, а также рыбных консервах максимальные концентрации НДМА, НДЭА, НПир и НПип могут достигать 84, 51, 37 и 19 мкг/кг соответственно, причем частота обнаружения очень высока [3, 125, 148, 160, 161, 220, 234, 253, 260, 265, 282]. В соленой и солено-вяленой рыбе, изготовленной с использованием технической поваренной соли, содержащей нитраты, обнаружено до 400 мкг/кг [125, 128], а в рыбе горячего копчения дымом от костра из дров — до 206,5 мкг/кг НДМА [234]. Много НДМА (до 12 600 мкг/кг) найдено в соусах из морепродуктов (креветок и др.), особенно содержащих нитраты и нитриты [283]. Помимо нитритов и нитратов, концентрация которых составляет 30 и 100 мг/кг, в рыбе и рыбных продуктах имеются амины [148, 160, 260].

Относительно меньше загрязнены нитрозаминалами молочные и растительные продукты, причем в них, как правило, находят только НДМА. В молоке, кисломолочных продуктах и твороге НА практически отсутствуют. Однако в сухом молоке и отдельных видах сыров, например, гауде, чеддере и винном найдены НДМА и НДЭА — до 68 и 20 мкг/кг соответственно [5, 58, 122, 161, 183, 215, 218, 238, 250, 272, 274, 277, 279]. Следует отметить, что в молоке и сырах содержание нитритов и нитратов может достигать 1,6 и 76 мкг/кг [122, 218, 238, 274].

В большинстве зерновых, овощей и фруктов НА отсутствуют; в хранившихся овощах и муке найден НДМА (2—5 мкг/кг) [122, 244, 284]. В овощных и фруктовых консервах НА встречаются редко и в малых количествах, однако в солено-маринованных овощах уровни НДМА и НПир доходят до 63 и 32 мкг/кг соответственно [125, 141, 148, 244, 282]. Как правило, фрукты и овощи содержат достаточно много нитратов, например, салат и свекла — до 8000 мг/кг [55, 75, 148, 200, 244, 282].

НДМА найден в пиве и алкогольных напитках (в темных сортах пива до 68 мкг/л) [6, 39, 122, 148, 200, 246, 277, 279, 282]. Считается, что концентрация НА в пиве зависит от качества солода [40, 101, 233, 246, 260, 277].

Так же, как и в воде, в напитках имеются нитраты [55, 200]. Отмечается, что содержание НА, нитритов и нитратов в одном и том же виде продукта, в зависимости от условий производства и хранения, может колебаться в значительных пределах [125, 127, 183, 218].

Рассчитано количество НА, попадающее ежедневно в организм человека с диетой. Естественно, что оно различно для разных стран, но обычно не превышает 2,3 мкг/день на человека [3, 5, 6, 10, 55, 122, 148, 200, 220, 277]. С пищевыми продуктами в организм человека поступают существенные количества нитратов и нитритов [6, 10, 39, 55, 122, 148, 200].

Определены гигиенические нормативы, согласно которым предельно допустимые концентрации НДМА и НДЭА (суммарно) в различных пищевых продуктах не должны превышать 2—4 мкг/кг¹.

¹ Временные гигиенические нормативы содержания N-нитрозаминов в пищевых продуктах. М.: Минздрав СССР, 1986. 13 с.

Одним из путей загрязнения продуктов нитрозаминами является циркуляция по пищевым цепям. Циркуляция НА — сложный процесс, в котором нужно учитывать не только переход самих НА, но и их предшественников, способных легко образовывать эти канцерогены непосредственно в объектах. Совокупность проникновения НА и их предшественников из окружающей среды в растения и пищевые продукты, образование НА, различные превращения этих соединений и денитрозирование определяют в конечном счете их концентрацию в данном объекте [7, 216].

Циркуляция по пищевым цепям начинается с загрязнения растений нитрозаминами и их предшественниками [7, 10, 193, 216]. Показано, что НА, нитриты и нитраты способны из воды и почвы, а также из содержащихся в них остатков минеральных азотных удобрений, ядохимикатов, промышленных и сельскохозяйственных отходов, проникать и накапливаться в растительных продуктах [7, 10, 216, 222, 263, 267].

С кормами и водой НА, нитриты и нитраты попадают в организм животных, а затем переходят в продукты животноводства — молоко, мясо, яйца [7, 10, 216, 263, 268, 271]. При хранении различных продуктов, особенно содержащих высокие концентрации предшественников, в них образуются НА [122, 125, 128, 244, 284]. С пищей, напитками и водой НА и их предшественники попадают в организм человека; образование НА из предшественников происходит в желудочно-кишечном тракте [3—5, 10, 102]. Показано также, что НА могут проникать в пищевые продукты из упаковочных материалов [11, 281].

Вторым путем загрязнения пищевых продуктов является технологическая обработка: копчение, жарка, посол, вяление, сушка и др. [40, 127, 216, 233, 234, 260, 284]. Получены многочисленные доказательства того, что при этом высокие концентрации НА обнаруживаются в продуктах, содержащих значительные количества нитритов и нитратов [10, 40, 122, 127, 233, 260, 273]. Существенное повышение уровней НА дает копчение дымом с окислами азота [10, 160, 234, 260]. Показано, что снижение концентрации нитратов, нитритов и окислов азота, а также введение ингибиторов и совершенствование технологии позволяет получать копченые, соленые, жареные и др. продукты с невысоким содержанием НА [5, 40, 122, 127, 198, 233, 234, 273, 277].

Важное значение для уменьшения загрязненности пищевых продуктов нитрозаминами играет снижение количества попадающих в окружающую среду НА и различных азотсодержащих веществ за счет эффективной очистки промышленных и транспортных выбросов, строгой регламентации использования азотсодержащих минеральных удобрений, ядохимикатов и др. [7, 10, 216].

* * *

Таким образом, канцерогенные N-нитрозамины способны образовываться из широкого круга азотсодержащих веществ и нитрирующих агентов непосредственно в объектах и живых организмах. Легкость образования, достаточно высокая реакционная способность и стойкость НА определяют их значительное распространение в окружающей среде и возможность нежелательного воздействия на человека.

Важную роль в изучении N-нитрозаминов сыграла разработка эффективных и надежных хроматографических методов идентификации и количественного определения этих соединений в различных объектах на микрограммовом и нанограммовом уровнях. Систематическое проведение анализов позволило установить объекты с высоким содержанием N-нитрозаминов, выявить основные причины их накопления, предложить некоторые мероприятия по предотвращению или резкому снижению загрязнения объектов этими канцерогенами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Druckrey H., Preussmann R., Ivancovic S.//Z. Krebsforschung. 1967. В. 69. С. 103.
2. Успехи в изучении рака. Т. 10. М.: Изд-во иностр. лит., 1971. с. 242.
3. Magee P., Montesano R., Preussmann R.//Chemical Carcinogens. ACS Monographs 173. Washington: Amer. Chem. Soc. 1976. Р. 492.
4. Preussmann R., Stewart B.//Chemical Carcinogens. ACS Monographs 182. Washington: Amer. Chem. Soc. 1984. Р. 644.
5. Рубенчик Б. Л., Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.//Профилактика загрязнения пищевых продуктов канцерогенными веществами. Киев: Здоров'я. 1983. 160 с.
6. Боговский П. А.//Вопр. питания. 1981. № 2. С. 3.
7. Рубенчик Б. Л., Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.//Экология и рак. Киев: Наук. думка. 1985. С. 145.
8. Some N-Nitroso Compounds. IARC Monographs 17. Lyon: IARC Publ. 1978. 365 р.
9. Покровский А. А., Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б., Медведев Ф. А.//Вопр. питания. 1978. № 5. С. 65.
10. Боговский П. А.//Экология и рак. Киев: Наук. думка. 1985. С. 97.
11. Fazio T.//J. Assoc. Offic. Analyt. Chem. 1986. V. 69. P. 255.
12. Eisenbrand G.//N-Nitrosoverbindungen in Nahrung und Umwelt. Stuttgart: Wissenschaft. Verlagsgesellsch. 1981. 134 S.
13. Нитраты, нитриты и N-нитрозосоединения. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 1981. 118 с.
14. Barsch H., Montesano R.//Carcinogenesis. 1984. V. 5. P. 1381.
15. Nutritional Toxicology/Ed. Hathcock J. N. Y.: Acad. Press. 1982. Р. 303.
16. Рубенчик Б. Л.//Питание, канцерогены и рак. Киев: Наук. думка. 1979. 220 с.
17. Xenobiotics in Food and Feed/Eds. Finley J., Schwass D. ACS Symp. Ser. 234. Washington: Amer. Chem. Soc. 1983. P. 379.
18. Reed P.//Excerpta Med. 1985. № 685. P. 97.
19. Garcia R., Vidanz C.//Z. gesamte Hyg. 1986. B. 32. S. 5.
20. Lijinsky W.//N-Nitroso Compounds/Eds. Scanlan R., Tannenbaum S. ACS Symp. Ser. 174. Washington: Amer. Chem. Soc. 1981. P. 89.
21. Challis B.//Safety Evaluation of Nitrosatable Drugs and Chemicals. L.: Taylor and Francis. 1981. P. 16.
22. Anselme J.//N-Nitrosamines/Ed. Anselme J. ACS Symp. Ser. 101. Washington: Amer. Chem. Soc. 1979. P. 1.
23. Scanlan R.//Cancer Res. 1983. V. 43. (Suppl.). P. 2435.
24. Casado J., Castro A., Leis J.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1985. P. 1859.
25. Reynolds C., Thompson C.//J. Quantum Chem. 1986. V. 12. P. 263.
26. Digenis G., Issidorides C.//Bioorg. Chem. 1979. V. 8. P. 97.
27. Mangino M., Scanlan R.//J. Agric. Food Chem. 1985. V. 33. P. 699.
28. Casado J., Mosquera M., Paz L., Rodriguez P.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1984. P. 1963.
29. Challis B., Edwards A., Humma R.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 19. Lyon: IARC. 1978. P. 127.
30. Mirvish S., Karlowksi K., Samis J., Arnold S.//Ibid. 1978. P. 161.
31. Challis B., Shuker D.//Food Cosmet. Toxicol. 1980. V. 18. P. 283.
32. The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives/Ed Patai S. Chichester: J. Wiley. 1982. P. 181.
33. Smith R.//Chem. Times Trends. 1980. V. 3. P. 35.
34. Mirvish S.//Toxicol. Appl. Pharmac. 1975. V. 31. P. 325.
35. Angeles R., Keefer L., Roller P., Uhm S.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 19. Lyon: IARC. 1978. P. 109.
36. Challis B., Kyrtopoulos S.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1978. P. 1296.
37. Pitts J., Grosjean K., Schmid J.//Environ. Sci. Technol. 1978. P. 946.
38. Sen N., Seaman S., Clarkson S.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 57. Lyon: IARC 1984. P. 51.
39. Preussmann R., Eisenbrand G.//Chemical Carcinogens. ACS Monographs 182. Washington: Amer. Chem. Soc. 1984. Р. 829.
40. Haverty D., Fazio T.//Food Technol. 1985. V. 39. P. 80.
41. Singer G.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 31. Lyon: IARC. 1980. P. 139.
42. Challis B., Outram J., Shuker D.//Ibid. 1980. P. 43.
43. Ямшанов В. А.//Канцерогенные N-нитрозамины и их предшественники. Таллин: Совмин ЭССР. 1984. С. 7.
44. Жигунова Л. Н., Маленченко А. Ф., Святченко В. В.//Там же. 1984. С. 46.
45. Fiddler W., Pensabene J., Wiericki E.//Food Irradiation Process. (Vienna). 1985. P. 233.
46. Roller P., Keefer L., Stavin B.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 31. Lyon: IARC. 1980. P. 119.
47. Archer M.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 57. Lyon: IARC. 1984. P. 263.
48. Keefer L.//Environmental N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 14. Lyon: IARC. 1976. P. 153.
49. Croisy A., Fanning J., Keefer L. et al.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 31. Lyon: IARC 1980. P. 83.
50. Фридман А. Л., Мухаметшин Ф. М., Новиков С. С.//Успехи химии. 1971. Т. 40. С. 64.
51. Park Jeen Woo, Means G. N.//Engl. J. Med. 1985. V. 313. P. 1547.

52. Keefer L.//N-Nitrosamines/Ed. Anselme J. ACS Symp. Ser. 101. Washington: Amer. Chem. Soc. 1979. P. 91.
53. Iqbal Z.//N-Nitroso Compounds. IARC. Sci. Publ. № 57. Lyon: IARC. 1984. P. 291.
54. Hanst P., Spense J., Miller M.//Environ. Sci. Technol. 1977. V. 11. P. 403.
55. Fine D.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 41. Lyon: IARC. 1982. P. 379.
56. Янышева Н. Я., Черниченко И. А., Литвиценко О. Н.//Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники. Таллин: Совмин ЭССР, 1984, с. 15.
57. Bretschneider K., Matz J.//Environmental N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 14. Lyon: IARC. 1976. P. 395.
58. Eisenbrand G., Spiegelhalder B., Janzowski C., Kann J.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 19. Lyon: IARC. 1978. P. 311.
59. Fan T., Vita R., Fine D. Toxcol. Lett. 1978. P. 5.
60. Alder S., Williams D.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1981. P. 1021.
61. Challis B., Shuker D.//J. Chem. Soc. Chem. Communns. 1979. P. 315.
62. Oae S., Kim D., Fukushima D.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1978. P. 913.
63. Loepky R., Tomasz W., Millard T.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 57. Lyon: IARC. 1984. P. 353.
64. Dabora R., Molina M., Wishnok J., Tannenbaum S.//Ibid. 1984. P. 311.
65. Dennis J., Davies R., McWeeny D.//J. Sci. Food Agric. 1979. V. 30. P. 639.
66. Davies R., Dennis M., Massey R., McWeeny D.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 19. Lyon: IARC. 1978. P. 183.
67. Kunisaki N., Hayashi M.//J. Natl. Cancer Inst. 1980. V. 65. P. 791.
68. Dennis M., Massey R., McWeeny D.//J. Sci. Food Agric. 1980. V. 31. P. 1195.
69. Lijinsky W.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 41. Lyon: IARC. 1982. P. 315.
70. Singer S.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 31. Lyon: IARC. 1980. P. 111.
71. Rappe C., Rydstrom T.//Ibid. 1980. P. 565.
72. Cardy R., Lijinsky W., Hildebrand P.//Ecotoxicol. Environ. Safety. 1979. V. 3. P. 29.
73. Singer S., Lijinsky W., Singer G.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 19. Lyon: IARC. 1978. P. 175.
74. Yang H., Okun J., Archer M.//Agric. Food. Chem. 1977. V. 25. P. 1181.
75. Андрющенко В. К.//Нитраты в овощах и пути их снижения. Кишинев: МолдНИИ науч. техн. информ. 1983. 60 с.
76. Wagner D., Tannenbaum S.//Food Technol. 1985. V. 39. P. 89.
77. Morrison J., Hecht S.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 57. Lyon: IARC. 1984. P. 185.
78. Epstein S., Iqbal Z., Johnson M.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 31. Lyon: IARC. 1980. P. 195.
79. Groenen P., Cock-Betheder M., Bouwman J., Dhont J.//Ibid. 1980. P. 215.
80. Pignatelli B., Bereziat J., Descotes C., Bartsch H.//Carcinogenesis. 1982. V. 3.
81. Iqbal Z., Epstein S., Krull I. et al.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 31. Lyon: IARC 1980. P. 169.
82. Meier A., Schlatter C.//Mitt. Gebiete Lebensmitt. Hyg. 1981. B. 72. S. 71.
83. Gowenlock B., Hutchison R., Little J.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1979. P. 1110.
84. Ohshima H., Kawabata T.//Invironmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 19. Lyon: IARC. 1978. P. 143.
85. Lijinsky W., Singer G.//N-Nitroso Compound in the Environment. IARC. Sci. Publ. № 9. Lyon: IARC. 1974. P. 111.
86. Röper H., Heyns K.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 19. Lyon: IARC. 1978. P. 219.
87. Boyer J., Pillai T.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1985. P. 1681.
88. Boyer J., Pillai T., Ramakrishnan V.//Synthesis. 1985. S. 677.
89. Ishibachi T., Kawabata T., Matsui M.//Bull. Jap. Soc. Sci. Fish. 1984. V. 50. P. 1425.
90. Matsui M., Ishibachi T., Kawabata T.//Ibid. 1984. V. 50. P. 151.
91. Hildrum K., Scanlan R., Libbey L.//Environmental N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 14. Lyon: IARC. 1976. P. 205.
92. Tannenbaum S., Wishnok J., Hovis J., Bishop W.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 19. Lyon: IARC. 1978. P. 155.
93. Nebelin E., Pillai S., Lund E., Thomisen J.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 31. Lyon: IARC. 1980. P. 183.
94. Warthesen J., Scanlan R., Bills D., Libbey L.//J. Agric. Food Chem. 1975. V. 23
95. Eisenbrand G., Ungerer O., Preussmann R.//N-Nitroso Compounds in the Environment. IARC Sci. Publ. № 9. Lyon: IARC. 1974. P. 71.
96. Zweig G., Selim S., Hummel R.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 31. Lyon: IARC. 1980. P. 555.
97. Maduogwu E.//Xenobiotics. 1985. V. 15. P. 1061.
98. Hoffmann D., Adams J., Brunnemann K.//N-Nitroso Compounds IARC Sci. Publ. № 41. Lyon: IARC. 1982. P. 309.
99. Spiegelhalder B., Pressmann R.//Ibid. 1982. P. 231.
100. Lijinsky W.//Safety Evaluation of Nitrosatable Drugs and Chemicals. L.: Taylor and Francis. 1981. P. 80.
101. Mangino M., Scanlan R.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 57. Lyon: IARC. 1984. P. 337.
102. Lijinsky W.//N-Nitrosamines/Ed. Anselme J. ACS Symp. Ser. 101. Washington: Amer. Chem. Soc. 1979. P. 165.
103. Cohen S., Zweig G., Law M. et al.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 19. Lyon: IARC 1978. P. 333.

104. Eisenbrand G., Spiegelhalder B., Kann J., Klein R.//Arzneimit. Forsch. 1979. B. 29. S. 867.
105. Spiegelhalder B., Preussmann R.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 57. Lyon: IARC. 1984. P. 179.
106. Ziebarth D., Teichmann B.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 31. Lyon: IARC. 1980. P. 231.
107. Krull J., Edwerds G., Wolf M. et al.//N-Nitrosamines/Ed. Anselme J. ACS Symp. Ser. 101. Washington: Amer. Chem. Soc. 1979. P. 175.
108. Ziebarth D.//Arch. Geschwulstforsch. 1985. B. 55. S. 315.
109. Gillatt P., Hart R., Walters C., Reed P.//Food Chem. Toxicol. 1984. V. 22. P. 264.
110. Krull J., Goff U., Sievergleid A., Fine D.//Arzneimit. Forsch. 1979. B. 29. S. 870.
111. Akintonwa D.//Ecotoxic. Envir. Saf. 1985. V. 9. P. 64.
112. Garcia J., Gonzalez J., Segura R.//Tetrahedron. 1984. V. 40. P. 3121.
113. Kearney P.//Pure Appl. Chem. 1980. V. 52. P. 499.
114. Fine D.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 19. Lyon: IARC. 1978. P. 267.
115. Probst G.//N-Nitroso Compounds/Eds. Scanlan R., Tannenbaum S. ACS Symp. Ser. 174. Washington: Amer. Chem. Soc. 1981. P. 363.
116. Bontoyan W., Law M., Wright D.//J. Agric. Food Chem. 1979. V. 27. P. 631.
117. Fine D.//Adv. Envir. Sci. Technol. 1980. V. 10. P. 39.
118. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б., Лещинская Г. А.//Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1986. Т. 31. С. 113.
119. Gupta H.//Gummi, Fasern Kunstst. 1986. B. 39. S. 6.
120. Sen N., Seaman S., Kushwaha S.//Analyst. 1986. V. 111. P. 139.
121. The Rubber Industry. IARC Monographs. V. 28. Lyon. 1982. P. 110.
122. Eisenbrand G., Preussmann R.//Naturwissenschaft. Rundschau. 1980. B. 33. S. 20.
123. Kunisaki N.//Appl. Envir. Microb. 1979. V. 37. P. 279.
124. Scanlan R.//Analysis of Food Contaminants/Ed. Gilbert J. L.: Elsevier Appl. Sci. Publ. 1984. P. 321.
125. Костюковский Я. Л., Архипов Г. Н., Меламед Д. Б., Жукова Г. Ф.//Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. 1978. Т. 23. С. 410.
126. Douglass M., Kabacoff B., Anderson G., Cheng M.//J. Soc. Cosmet. Chem. 1978. V. 29. P. 581.
127. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б., Хохлов В. Ф.//Нитрозамины в мясных продуктах, вырабатываемых за рубежом. М.: ЦНИИТЭИ Мясомолпром. 1982. 33 с.
128. Fishbein L.//Sci. Total Envir. 1979. V. 13. P. 157.
129. Jorgensen K., Lawesson S.//J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 4687.
130. Williams D.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1977. P. 128.
131. Challis B., Outram J.//Ibid. 1982. P. 693.
132. Boyland E., Woolf A.//Environmental N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 14. Lyon: IARC. 1976. P. 161.
133. Casado J., Castro A., Lopez M.//Z. phys. Chem. 1981. B. 127. S. 179.
134. Meyer T., Williams D.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1981. P. 361.
135. Pignatelli B., Friesen M., Walker E.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 31. Lyon: IARC. 1980. P. 95.
136. Walker E., Pignatelli B., Castegnaro M.//J. Agric. Food. Chem. 1979. V. 27. P. 393.
137. Davies R., Massey R., McWeeny D.//Food Chem. 1980. V. 6. P. 115.
138. Mirvish S.//Cancer: Achievements, Challenges and Prospects. N. Y.: Grune and Stratton. 1981. P. 557.
139. Stich H., Dunn B., Pignatelli B.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 57. Lyon: IARC. 1984. P. 213.
140. Kim Y., Tannenbaum S., Wishnok J.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 31. Lyon: IARC. 1980. P. 207.
141. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.//Журн. аналит. химии. 1979. Т. 34. С. 1358.
142. Mergens W., Kamii J., Newmark H., Fiddler W.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 19. Lyon: IARC. 1978. P. 199.
143. Tannenbaum S., Mergens W.//Ann. N. Y. Acad. Sci. 1980. V. 355. P. 267.
144. Williams D.//Food Cosmet. Toxicol. 1978. V. 16. P. 365.
145. Fiddler W., Pensabene J., Piotrowski E.//J. Agric. Food. Chem. 1978. V. 26. P. 653.
146. Bharucha K., Cross C., Rubin L.//Ibid. 1985. V. 33. P. 834.
147. Ellison G., Williams D.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1981. P. 699.
148. Kawabata T., Matsui M., Ishibashi T., Hamano M.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 57. Lyon: IARC. 1984. P. 25.
149. Aldred S., Williams D., Garley M.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1982. P. 777.
150. Williams D., Aldred S.//Food Chem. Toxicol. 1982. V. 20. P. 79.
151. Kurechi T., Kikugawa K., Kato T.//Food Cosmet. Toxicol. 1980. V. 18. P. 591.
152. Шендрикова И. А., Дикун П. П.//Катиогенные N-нитрозосоединения и их предшественники. Таллин: Совмиц ЭССР. 1984. С. 94.
153. Рубенчик Б. Л., Карпиловская Е. Д., Тактин Л. А. и др.///Вопр. питания. 1985. № 1. С. 48.
154. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б., Станкевич В. В., Прокофьева Л. Г. А. с. 971850 СССР/Б. И. 1982. № 41.
155. Костюковский Я. Л., Медведев Ф. А., Меламед Д. Б.//Журн. аналит. химии. 1980. Т. 35. С. 551.
156. Gaffield W., Fish R., Holmstead R.//Environmental N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. № 14. Lyon: IARC. 1976. P. 11.

157. Fong Y., Jiahue D., Shili L.//*Talanta*. 1984. V. 31. P. 619.
158. Rainey W., Christie W., Lijinsky W.//*Biomed. Mass. Spectrom.* 1978. V. 5. P. 395.
159. Lyle R., Fribush H., Lite G., Saavedra J.//*Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds*. IARC Sci. Publ. N19. Lyon: IARC. 1978. P. 99.
160. Tayrc O. B. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. тех. наук. Таллин: Таллинский политехн. ин-т. 1977.
161. Канн Ю. М., Tayrc O. B.//Тр. Таллинского политехн. ин-та. 1978. № 447. С. 41.
162. Al-Kaabi S., Hallet G., Meyer T.//*J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*. 1984. P. 1803.
163. Walters C., Eisenbrand G.//*Environmental Carcinogens Selected Methods of Analysis*. IARC Sci. Publ. N45. Lyon: IARC. 1983. P. 467.
164. Eisenbrand G., Preussmann R.//*Arzneimitt. Forsch.* 1970. B. 20. S. 1513.
165. Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some N-Nitrosamine. IARC Sci. Publ. N43. Lyon: IARC. 1982. 73 p.
166. Castegnaro M., Michelson J., Walker E.//*N-Nitroso Compounds*. IARC Sci. Publ. N41. Lyon: IARC. 1982. P. 151.
167. Frank C., Nord P., Cox R. Пат. 4336158 США РЖХим, 1983. 4T180.
168. Саламон Г. С.//Гигиена и санитария. 1984. № 5. С. 57.
169. Gowenlock B., Pfab J., Williams G.//*J. Chem. Res.* 1978. P. 362.
170. Michejda C., Rydstrom T.//*N-Nitroso Compounds*. IARC Sci. Publ. N57. Lyon: IARC. 1984. P. 365.
171. Challis B., Li B.//*N-Nitroso Compounds*. IARC Sci. Publ. N41. Lyon: IARC. 1982. P. 31.
172. Kimoto W., Fiddler W.//*J. Assoc. Offic. Analys. Chem.* 1983. V. 65. P. 1162.
173. MacMillan W.//*Analyst. Lett.* 1983. V. 16A. P. 957.
174. Cimiraglia R., Persico M., Tomasi J.//*J. Amer. Chem. Soc.* 1985. V. 107. P. 1617.
175. Young J.//*Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds*. IARC Sci. Publ. N19. Lyon: IARC. 1978. P. 63.
176. Tuazon E.//*Envir. Sci. Technol.* 1984. V. 18. P. 49.
177. Thomas M., Msimange H., Sturrock P.//*Analyst. Chim. Acta*. 1985. V. 174. P. 287.
178. Меламед Д. Б., Зайцев А. Н., Костюковский Я. Л.//Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники. Таллин: Совмин ЭССР. 1984. С. 44.
179. Mirna A., Rem G., Stark W.//*Fleischwirtschaft*. 1982. B. 62. S. 1340.
180. Environmental Carcinogens Selected Methods of Analysis. IARC Sci. Publ. N18. Lyon: IARC. 1978. 212 p.
181. Ibid. 1983. N45. 508 р.
182. Fine D., Lieb D., Rufen R.//*J. Chromatogr.* 1975. V. 107. P. 351.
183. Gough T.//*Analyst*. 1978. V. 103. P. 785.
184. Kimoto W.//*J. Assoc. Offic. Analys. Chem.* 1984. V. 67. P. 751.
185. Masui M., Nose K., Terauchi S.//*Chem. Pharm. Bull.* 1985. V. 33. P. 2721.
186. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.//Гигиена и санитария. 1978. № 1. С. 63.
187. Sansone E., Lunn G., Johnes L., Keefer L.//*N-Nitroso Compounds*. IARC Sci. Publ. N41. Lyon: IARC. 1982. P. 137.
188. Adediran G., Bark L.//*J. Thermal Analys.* 1984. V. 29. P. 153.
189. Montesano R., Becker R., Hall J.//*Biochem.* 1985. V. 67. P. 919.
190. Neshow S., Langenbach R., Mass M.//*Envir. Health Perspect.* 1985. V. 61. P. 345.
191. Dahl A.//*Mutat. Res.* 1985. V. 158. P. 141.
192. Yamazaki H., Mori V., Toyoshi K., Nagai H.//*Jap. J. Cancer Res. (GANN)*. 1986. V. 77. P. 107.
193. Шабад Л. М. О циркуляции канцерогенов в окружающей среде. М.: Медицина. 1973. 367 с.
194. Wishnok J.//*N-Nitrosamines*/Ed. Anselme J. ACS Symp. Ser. 101. Washington: Amer. Chem. Soc. 1979. P. 153.
195. Setlow R., Cao E., Detilhas N.//*N-Nitroso Compounds*. IARC Sci. Publ. N57. Lyon: IARC. 1984. P. 561.
196. Pegg A.//Ibid. 1984. P. 575.
197. Walters C., Guadagni S., Carboni M.//*Exp. Clin. Cancer Res.* 1985. V. 4. P. 409.
198. Безвредность пищевых продуктов. М.: Агропромиздат. 1986. 286 с.
199. Davis C., Cohen M., Anderson M. et al.//*J. Urol. (Baltimore)*. 1985. V. 134. P. 1002.
200. Preussmann R.//*N-Nitroso Compounds*. IARC Sci. Publ. N57. Lyon: IARC. 1984. P. 3.
201. Driver H., McLean A.//*Food Chem. Technol.* 1986. V. 24. P. 242.
202. Appel K., Rühl C., Hildebrandt A.//*N-Nitroso Compounds*. IARC Sci. Publ. N57. Lyon: IARC. 1984. P. 443.
203. Michejda C.//*N-Nitrosamines*/Ed. Anselme J. ACS Symp. Ser. 101. Washington: Amer. Chem. Soc. 1979. P. 77.
204. Michejda C., Keepe S.//*N-Nitroso Compounds*/Eds. Scanlan R., Tannenbaum S. ACS Symp. Ser. 174. Washington: Amer. Chem. Soc. 1981. P. 3.
205. Archer M., Leung R.//Ibid. 1981. P. 39.
206. Hong J., Young C.//*Carcinogenesis*. 1985. V. 6. P. 1679.
207. Нахомов В. Ю., Шулаковская Т. С., Аргемова Л. Г., Саприн А. Н.//Докл. АН СССР. 1986. Т. 286. С. 1264.
208. Van Hoje E., Grahmann F., Keefer L., Lijinsky W.//*Cancer Res.* 1986. V. 46. P. 1038.
209. Саприн А. Н., Дубров Ю. И., Кильдеев Р. А.//Докл. АН СССР. 1986. Т. 286. С. 1182.
210. Hecht S., McColl D.//*N-Nitroso Compounds*/Eds. Scanlan R., Tannenbaum S. ACS Symp. Ser. 174. Washington: Amer. Chem. Soc. 1981. P. 49.

211. Nebelin E.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N41. Lyon: IARC. 1982. P. 412.
212. Frei E., Bertram B., Wiessler M.//Chem. Biol. Interact. 1985. V. 55. P. 123.
213. Chung F., Wang M., Hecht S.//Cancer Res. 1986. V. 46. P. 165.
214. Griciute L., Castegnaro M., Bereziat J.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N41. Lyon: IARC. 1982. P. 643.
215. Grasso P.//Chemical Carcinogens. ACS Monographs 182. Washington: Amer. Chem. Soc. 1984. P. 1205.
216. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.//Окружающая среда и здоровье населения. Таллин: НИИ эпидем. микробиол. гиг. 1984. С. 85.
217. Покровский А. А.//Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи. М.: Медицина, 1979. 217 с.
218. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б., Хохлов В. Ф. Нитрозамины в молочных продуктах и методы их определения. М.: ЦНИИЦЭИ мясомолпром. 1982. 23 с.
219. Hotchkiss J.//J. Assoc. Offic. Analyt. Chem. 1981. V. 64. P. 1037.
220. Yamamoto M.//Food Chem. Toxicol. 1984. V. 22. P. 61.
221. Galinetti M., Airoldi L., Fannelli R.//J. High Resol. Chromatogr. and Chromatogr. Commun. 1986. V. 9. P. 257.
222. Михайловский Н. Я., Королев А. А., Ильницкий А. П. и др.//Канцерогены и растения. Л.: Наука. 1979. С. 92.
223. Brewer W., Draper A., Wey S.//Envir. Pollut. 1980. B. N1. P. 37.
224. Hotchkiss J.//J. Assoc. Offic. Analyt. Chem. 1980. V. 63. P. 74.
225. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.//Журн. аналит. химии. 1983. Т. 38. С. 1865.
226. Budevska B., Rizov N., Gheorghiev G.//J. Chromatogr. 1986. V. 351. P. 501.
227. Abidi S.//Ibid. 1985. V. 324. P. 209.
228. Fan T., Krull I., Ross R. et al.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N19. Lyon: IARC. 1978. P. 3.
229. Ruehl C., Reusch J.//J. Chromatogr. 1985. V. 328. P. 362.
230. Fine D.//Oncology. 1980. V. 37. P. 199.
231. Bulledeau S., Thompson H., Hausen E., Miller B.//J. Assoc. Offic. Analyt. Chem. 1984. V. 67. P. 557.
232. Haverty D., Fazio T.//Food Cosmet. Toxicol. 1982. V. 20. P. 939.
233. Sen N., Seaman S., McPherson M.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N31. Lyon: IARC. 1980. P. 457.
234. Дикун П. П., Калинина И. А., Костенко Л. Д., Шендрикова И. А.//Практические и научные основы профилактики канцерогенных воздействий. Л.: НИИ онкологии. 1984. С. 20.
235. Scanlan R.//Analysis of Food Contaminants/Ed. Gilbert J. L. Elsevier Appl. Publ. 1984. P. 321.
236. Ellen G., Egmond S., Sahertian E.//Z. Lebensmitt. Unters. Forsch. 1986. B. 182. S. 14.
237. Покровский А. А., Медведев Ф. А., Меламед Д. Б., Костюковский Я. Л.//Журн. аналит. химии. 1978. Т. 33. С. 1396.
238. Sen N., Donaldson B., Seaman S. et al.//Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N19. Lyon: IARC. 1978. P. 373.
239. Gillbert J., Startin J., Crews C.//J. Assoc. Publ. Analyt. Chem. 1985. V. 23. P. 119.
240. Suzuki O., Brandenberger H.//Z. analyt. Chem. 1986. B. 323. S. 217.
241. Максимович Н. П., Щащенко В. И., Попов В. И.//Гигиена населенных мест. 1984. № 23. С. 67.
242. Medvedev F., Melamed D., Kostyukovskii Ya.//Biomed. Mass. Spectrom. 1980. V. 7. P. 354.
243. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.//Журн. аналит. химии. 1982. Т. 37. С. 701.
244. Меламед Д. Б., Костюковский Я. Л.//Вопр. питания. 1978. № 6. С. 64.
245. Kostyukovskii Ya., Medvedev F., Melamed D.//Biomed. Mass. Spectrom. 1981. V. 8. P. 480.
246. Jasinski J.//Analyt. Chem. 1984. V. 56. P. 2214.
247. Haeberer A., Scott N.//Advances Analysis Organic Pollut. Walter. N. Y.: Ann. Arbor. 1981. P. 433.
248. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.//Успехи химии. 1985. Т. 40. С. 332.
249. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б., Покровский А. А.//Журн. аналит. химии. 1978. Т. 33. С. 808.
250. Меламед Д. Б., Костюковский Я. Л.//Вопр. питания. 1980. № 4. С. 70.
251. Грачева И. Н., Жукова Г. Ф., Ковельман И. Р., Точилкин А. И.//Журн. аналит. химии. 1986. Т. 41. С. 356.
252. Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б. А. с. 1259187 СССР//Б. И. 1986. № 35.
253. Sen N., Tesser L., Seaman S.//J. Agric. Food Chem. 1985. V. 33. P. 264.
254. Fajen J., Fine D.//N-Nitroso Compound IARC. Sci. Publ. N41. Lyon: IARC. 1982. P. 223.
255. Дагене Н. Е., Штропкувене Н. К., Грициуте Л. А., Канн Ю. М.//Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники. Таллин: Совмин ЭССР. 1984. С. 14.
256. Fajen J., Fine D., Rounbehler D.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N31. Lyon: IARC. 1980. P. 517.
257. Spiegelhalder B., Eisenbrand G., Preussmann R.//Angew. Chem. Int. Ed. 1978. V. 17. P. 367.
258. Wolf D., Blome H., Schütz A.//Staub-Reinhalt Luft. 1984. B. 44. S. 33.
259. Rounbehler D., Reisch J., Fine D.//Food Cosmet. Toxicol. 1980. V. 18. P. 147.
260. Kann J., Tauts O., Kalve R., Bogovski P.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N31. Lyon: IARC. 1980. P. 319.

261. Тиктин Л. А., Глушков П. В., Рубенчик Б. Л.//Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники. Таллин: Совмин ЭССР. 1984. С. 11.
262. Greene S., Alexander M., Leggett D.//J. Envir. Qual. 1981. V. 10. P. 416.
263. Межевич Д. В., Подлужный Г. И., Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.//Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники. Таллин: Совмин ЭССР. 1981. С. 47.
264. Itsuka M., Hoshino T., Kato T.//Chem. Pharm. Bull. 1985. V. 33. P. 2516.
265. Haverty D., Perfetti G., Canas B., Fazio T.//Food Chem. Toxicol. 1985. V. 23. P. 991.
266. Billedeau S., Thompson H., Miller B.//J. Assoc. Offic. Analyt. Chem. 1986. V. 69. P. 31.
267. Макарова А. И.//Бюл. ВНИИ удобрений им. Прянишникова. 1979. Т. 46. С. 7.
268. Juszkiewicz T., Kowalski B., Pastucha F.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N31. Lyon: IARC. 1980. P. 589.
269. Walker E.//Cancer Lett. 1979. V. 6. P. 175.
270. Van Broekhoven L.//N-Nitroso Compounds IARC Sci. Publ. N41. Lyon: IARC. 1982. P. 245.
271. Möhler K., El-Refai M.//Z. Lebensmitt. Unters. Forsch. 1981. B. 172. S. 449.
272. Terplan G., Hallenmayer E., Kalbfus W.//Milchwissenschaft. 1978. B. 33. S. 142.
273. Ozdemir M.//Fleischwirtschaft. 1984. B. 64. S. 539.
274. Pedersen E., Thomsen J., Werner H.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. publ. N31. Lyon: IARC. 1980. P. 493.
275. Golovnya R. V.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N14. Lyon: IARC. 1976. P. 237.
276. Sen N., Seaman S., Baddoo A.//Food Technol. 1985. V. 39. P. 84.
277. Spiegelhalder B., Eisenbrand G., Preussmann R.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N31. Lyon: IARC. 1980. P. 467.
278. Hergason T., Ewen S., Jaffray B., Stowers J.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N57. Lyon: IARC. 1984. P. 911.
279. Okieimeu F., Akintola E.//Int. J. Envir. Analys. Chem. 1985. V. 21. P. 261.
280. Pensabene J., Fiddler W.//J. Assoc. Offic. Analyt. Chem. 1985. V. 68. P. 1077.
281. Sen N., Baddoo P.//J. Food Sci. 1986. V. 51. P. 216.
282. Kawabata T., Uibu J., Ohshima H. et al.//N-Nitroso Compounds. IARC Sci. Publ. N31. Lyon: IARC. 1980. P. 481.
283. Soo H. J.//Agric. Food Chem. 1985. V. 33. P. 17.
284. Weston R.//J. Sci. Food Agric. 1984. V. 35. P. 782.

Институт питания АМН СССР,
Москва