

Ing. VLADIMÍR KELLNER, CSc., Ing. JIŘÍ ČULÍK, Ing. GABRIELA BASAŘOVÁ, DrSc., Výzkumný ústav pivovarský a sladařský, Praha.

ÚVOD

V posledních zhruba deseti letech se zájem specialistů mnoha vědních oborů soustředil na N-nitrososloučeniny, tedy sloučeniny obsahující v molekule skupinu $>N-NO$.

Mnohé z těchto sloučenin jsou známy již z konce minulého století, ale až na výjimky nenalezly výraznější technické uplatnění. Zájem o tyto sloučeniny byl vyvolán hlavně zveřejněním prací o biologické aktivitě dimethyl-nitrosaminu [1], o zjištěné hepatotoxicitě [2], a zvláště pak údaji o karcinogenních účincích [3]. Opravdová exploze zájmu o tyto sloučeniny nastala, když bylo prokázáno, že tyto látky, které mohou být potenciálními karcinogeny i pro člověka, jsou přítomny v životním prostředí nebo v něm mohou vznikat z vhodných amino-sloučenin a nitrosačních činidel [4, 5, 6, 7]. Hlubší zkoumání problematiky N-nitrososloučenin a jejich přítomnosti v potravinách a ve světě okolo nás bylo umožněno vývojem vysoce citlivých analytických metod, neboť koncentrace nitrososloučenin v potravinách nebo přímo v živých organismech se pohybuje v rozmezí ppm (mg/kg) až ppb ($\mu\text{g/kg}$).

Velká pozornost je věnována N-nitrosaminům. Jsou řazeny mezi tzv. cizorodé látky, a to v potravinářství (pivo, slad, maso, masné výrobky, mléčné výrobky atd.), v tukovém průmyslu (např. kosmetika), či dokonce ve strojírenství (chladicí média obráběcích strojů).

Výzkum je zaměřen na zjištění výskytu, příčin vzniku, na stanovení koncentrace a na hledání cest, jak N-nitrososloučeniny zcela odstranit nebo alespoň jejich koncentraci snížit na co nejmenší možnou míru.

2. VZNIK N-NITROSAMINŮ

N-nitrosaminy vznikají reakcí vhodného nitrosačního činidla s příslušným aminem. Podmínky, potřebné pro průběh reakce, jsou závislé na povaze a koncentraci látek vstupujících do reakce, na reakčním prostředí, na pH prostředí, na teplotě, na přítomnosti látek s katalytickými, popř. inhibičními vlastnostmi.

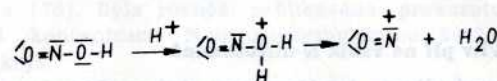
2.1 Vznik a reakce N-nitrosaminů v kyselém prostředí

Klasický způsob přípravy N-nitrosaminů spočívá v reakci dusitanů alkalických kovů se sekundárními aminy za přítomnosti minerální kyseliny [8]



kde R_1, R_2 = alkyl, cykloalkyl, aryl, heterocyklický zbytek nebo součást cyklu.

Dříve byl nitrosační efekt připisován pouze působení kyseliny dusité, resp. nitrosylovému kationtu, vznikajícímu v počátku reakce ve velmi kyselém prostředí



Podle prací [6, 9, 10] se však ukázalo, že kyselina dusitá ani dusitanový ion nejsou přímá nitrosační činidla. Nitrosačními činidly jsou sloučeniny typu $NOCl$, N_2O_3 , N_2O_4 , $NOBF_4$, 3-nitro-N-nitrosokarbazol apod. [11, 12].

Tvorba N-nitrosaminů ve vodném prostředí probíhá většinou při kyselém pH ($\text{pH} < 5$). U silně basických dialkylaminů probíhá nitrosace nejrychleji při $\text{pH} 3-4$ [9, 13], zatímco u aromatických (slabě basických) aminů probíhá též ochotně při ještě nižších pH [14]. Lze to vysvětlit tím, že čím basictější je amin, tím snáze vzniká jeho sůl (v kyselé oblasti), a tím hůře může být nitrosován. Reakční podmínky pro basictější dialkylaminy jsou popsány v pracích [6, 15, 16].

N-nitrosaminy mohou vznikat ve vodných roztocích i při $\text{pH} > 5$, např. při $\text{pH} = 6,4$ v přítomnosti trichloracetaldehydu nebo formaldehydu [17]. Ve stopovém množství vznikají N-nitrosaminy reakcí dusitanu s dialkylaminem i ve slabě alkalickém prostředí [18]. S nitrosacími činidly reagují i aminy primární, terciární a kvartérní, avšak liší se mechanismem i konečnými produkty reakce. Reakci primárních aminů s kyselinou dusitou v silně kyselém prostředí zahajuje nitrosylový kation, přičemž vznikající primární N-nitrosaminy se přeměňují na stálejší diazohydroxidy [8]. Reakci terciárních aminů s kyselinou dusitou se zabýval *Schwerdtfeger* [19]. Kvartérní soli mohou při nitrosaci poskytovat N-nitrosodimethylamin [20]. Tuto skutečnost potvrzují i práce *Ohshima* a *Kawabaty* [21, 22].

2.2 Vznik a reakce N-nitrosaminů v neutrálním či zásaditém prostředí

Velká pozornost byla věnována nitrosacím účinkům oxidů dusíku ve vodném prostředí a v organických rozpouštědlech při neutrálním či alkalickém pH.

Do této oblasti patří práce *Newratha et al.* [23], *Spincera* a *Westcotta* [24] a práce [25]. Zájem o reakce oxidů dusíku byl vyvolán zejména zjištěním, že jsou produkty spalovacího procesu a tím i potenciálními nitrosacími činidly obsaženými v atmosféře [26, 27, 28, 29]. Průběhem reakce oxidů dusíku s příslušnými aminy se zabývali *Challis et al.* [30]. *Angelis et al.* [31] zjistili, že dochází k reakci aminů s dusitanem v prostředí dichlormethanu a tetrahydrofuranu. Dichlormethan je nejčastěji používaným extrakčním činidlem pro izolaci nitrosaminů.

2.3 Další možnosti vzniku N-nitrosaminů

Byla prokázána tvorba N-dimethylnitrosaminu z cholinu, betainu, karnitinu, neurinu a jejich solí [18, 20, 32].

Kromě aminů jsou prekursori nitrosaminů i α -amino-kyseliny [33, 34]. Nitrosaminy mohou vznikat i přímo v lidském těle, a to buď ve slinách [35, 36] nebo v žaludku, kde reagují dusitany obsažené ve vodě s aminy potravy [5, 36, 37], přičemž mohou tvorbu nitrosaminů podporovat některé látky, jako např. thiokyanátové ionty, jichž je u kuřáků obsaženo ve slinách a žaludečních šťávách třikrát více než u nekuřáků.

Na vzniku nitrosaminů v potravinách se podílejí některé mikroorganismy, ať již jde o původní bakterie z čeledi *Enterobacteriaceae* nebo bakterie obsažené ve střední mikroflóře (*Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*) [20].

Tvorba nitrosaminů byla potvrzena i u potravin obsahujících zvýšené množství cukerných látek, pokud je přítomen současně dusitan [38, 39]. Potenciálními prekursori nitrosaminů jsou i mnohé pesticidy, z nichž mohou vznikat za vhodných podmínek nitrosaminy [40, 41, 42].

2.4 Vliv pH na vznik N-nitrosaminů

pH má vliv na tvorbu nitrosaminů a zároveň na stabilitu nitrosaminů. Nitrosace sekundárních aminů závisí značně na pH. Maximum tvorby nitrosaminů se pohybuje v rozmezí $\text{pH} 2-4$ [43]. Slabě basické aminy reagují i při nižším pH [14]. Při nitrosaci pomocí N_2O_x v oblasti

neutrální a alkalické klesá u silně basických aminů výtežek s klesajícím pH, zatímco slabě alkalické aminy reagují ochotně i za fyziologických podmínek [30]. Určité výjimky z tohoto pravidla lze vysvětlit průběhem konkurenčních reakcí nebo vlivem některých substitučních skupin aminu [30, 44].

Vliv pH na stabilitu nitrosaminů studovali *Fan* a *Tannenbaum* [13]. Zjistili, že při $\text{pH} 2-4$ sloučeniny s karboxylovou skupinou v sousedství aminodusíku podléhají rozkladu 10^3 krát rychleji než obdobné látky bez karboxylu, při $\text{pH} 4,5-8,5$ je míra rozkladu pro všechny nitrosaminy zhruba stejná, při $\text{pH} 11-12$ se látky s cyklickou strukturou rozkládají asi 10^2 krát rychleji než látky bez cyklické struktury.

Tabulka 1. Poločasy rozpadu nitrosaminů při 110°C [13]

Poločas (dny)				
pH	NPYR	NDMA	NSAR	NPRO
2,2	150	150	0,3	0,08
4,0	55	55	1,7	0,4
5,5	28	16	18	6,0
7,0	28	24	25	4,5
8,5	11,4	15	67	5,3
11,0	1,1	150	120	3,0
12,2	1,0	67	120	1,5

NPYR — N-nitroso-pyrrolidin

NSAR — N-nitroso-sarkosin

NDMA — N-nitrosodimethylamin

NPRO — N-nitrosoprolin

2.5 Katalytický a inhibiční vliv na vznik nitrosaminů

Tvorbu nitrosaminů podporují některé soli, halogenidy [30] nebo thiokyanátové ionty [45], některé kovové ionty, např. Cu^+ , Ag^+ [30]. Naopak přítomnost kyseliny askorbové, askorbátu sodného a isoaskorbátu sodného rychlost vzniku N-nitrosaminů podstatně snižuje [46, 47]. Inhibiční účinky jsou popsány i u kyseliny sorbové [48], cysteinu [49], kyseliny isoaskorbové, oktylgallátu, dodecylthiodipropionátu, α -tokoferolu nebo jejich kombinací [50, 51]. Mnohé z nich, jako např. α -tokoferol, vykazují inhibiční účinky jak v lipofilním, tak v hydrofylním prostředí. V masném průmyslu je věnována v poslední době zvýšená pozornost použití derivátů 1, 2, 3, 4-tetrahydrochinolinu [52].

Inhibiční účinek vykazují i polyfenoly, např. pyrokatechol, pyrogallol, dále kyselina gallová a další [53].

3. VLASTNOSTI N-NITROSAMINŮ

3.1 Fyzikální vlastnosti N-nitrosaminů

(viz tab. 2)

3.2 Chemické vlastnosti N-nitrosaminů

Dialkylnitrosaminy jsou po chemické stránce neobyčejně stálé. Alkylaryl- a diarylnitrosaminy jsou naproti tomu méně stálé a podléhají v kyselém prostředí Fischer-Heppovu přesmyku [55] za vzniku C-nitrosoloučeniny nebo denitrosaci. Kinetikou tohoto přesmyku a denitrosace se zabýval *Williams et al.* [56].

Důležitou vlastností nitrososkupiny je kyselost vodíku vázaného na α -uhlíku, dále vysoká rotační bariéra okolo N-N vazby a polarita skupiny [57]. Tyto vlastnosti jsou způsobeny elektronovými poměry nitrososkupiny

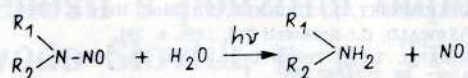


Tabulka 2. Fyzikální vlastnosti nejběžnějších N-nitrosaminů [54]

Název	Zkratka	Vzorec	Molekulová hmotnost	Skupenství	B. t. °C	B. v. °C	Hustota d ₄ ²⁰	Index lomu n _D ²⁰	Barva	Dobrá rozpustnost
N-nitrosodiethylamin	NDEA	(C ₂ H ₅) ₂ NNO	102,14	liq	—	176,9	0,9422	1,4386	světle žlutá	voda, éter alkohol
N-nitrosodimethylamin	NDMA	(CH ₃) ₂ NNO	74,08	liq	—	154	1,0059	1,4358	žlutá olej.	voda éter ∞ alkohol ∞
N-nitrosodisopropylamin	NDiPA	[(CH ₃) ₂ CH]NNO	130,19	s	46	194,5	0,9422	—	bezb.	voda, éter benzen velmi málo
N-nitrosodipropylamin	NDPA	(C ₃ H ₇) ₂ NNO	130,19	liq	—	205	0,9163	1,4437	žlutá	voda éter ∞ alkohol ∞
N-nitrosodibutylamin	NDBA	(C ₄ H ₉) ₂ NNO	158,25	liq	—	234—237	—	—	bezb.	alkohol
N-nitrosopyrrolidin	NPYR	C ₅ H ₈ N ₂ O	100,12	liq	—	216	1,094	—	—	—
N-nitrosopiperidin	NPIP	C ₅ H ₁₀ N ₂ O	114,15	liq	—	218	1,063	—	žlutá	málo rozp. ve vodě a zřed. kyselinách
N-nitrosomorfolin	NMOR	C ₄ H ₈ N ₂ O ₂	116,12	s	29	224	—	—	žlutá	málo rozp. ve vodě alkohol, éter

3.3 Fotosensibilita N nitrosaminů

Nitrosaminy jsou citlivé na ozáření světlem, a to jak ve viditelné, tak v ultrafialové oblasti [58]. Rozklad probíhá podle rovnice



Nitrosaminy s nasycenými C-atomy v obou α-polohách mají maximum absorpce mezi 226—237 nm a 332—350 nm (NDMA např. 332 nm) [58, 59]. Sloučeniny s nenasyčenými α-C atomy mají maximum mezi 200—208 nm, 270—275 nm a 360—376 nm.

Tyto vlastnosti jsou využívány při detekci nitrosaminů v oblasti UV [57, 58]. Nitrosaminy jsou citlivé i na radioaktivní γ-záření [60].

3.4 Biologické účinky N-nitrosaminů

Nitrososloučeniny se většinou řadí mezi látky karcinogenní a mutagenní [58]. Hypotéza, že biologické účinky většiny karcinogenů a mutagenů látek jsou zprostředkovány přes vznik reaktivních elektrofilních činidel, která reagují s nukleofilními skupinami buněčných makromolekul, platí zřejmě i pro N-nitrososloučeniny [61, 62]. Úloha biologického působení těchto látek byla diskutována v několika přehledných pracích [4, 63, 64, 65, 66]. Chemicky stabilní dialkylnitrosaminy vyžadují metabolickou aktivaci a setrvávají v organismu obecně déle než chemicky nestabilní nitrosamidy a nitrosomočoviny. Jejich metabolismus probíhá přednostně v játrech, ale také např. v ledvinách a plicích [67, 68, 69]. Karcinogenní účinky některých N-nitrososloučenin byly prokázány i po aplikaci jednotlivé dávky [18]. Karcinogenní účinky klesají se stoupající délkou uhlíkatých řetězců a s klesající basicitou příslušného aminu [70]. V literatuře jsou známy dvě teorie působení N-nitrosaminů:

- teorie alkylační
- teorie deaminační

Alkylační teorie vysvětluje mutagenní a karcinogenní účinky N-nitrosaminů meziproducty enzymové hydroxy-

lace. Tato teorie je dnes všeobecně uznávána za správnější a vysvětluje i ztrátu karcinogenních a mutagenních vlastností u nitrosaminů neobsahujících na α-C alespoň jeden volný vodík [58].

Deaminační teorie vysvětluje účinky N-nitrosaminů reakcí kyseliny dusité s báze nukleových kyselin a jejich následnou deaminací [58, 71]. S ohledem na dosud získané údaje lze předpokládat, že tato teorie bude odpovídat skutečnosti jen v určitém omezeném počtu případech za specifických podmínek.

Zkoumání účinků nitrosaminů na lidský organismus in vivo je nemožné, a proto je jejich vliv pozorován na laboratorních zvířatech [58] nebo na tkáňových kulturách (např. lidské epitelární buňky průdušek) [72]. Specifičnost nitrosaminů při tvorbě tumorů je značně rozdílná. Údaje jednotlivých autorů se často podstatně liší. Obecně lze říci, že symetrické dialkyl- a některé cyklické nitrosaminy způsobují rakovinu jater [58], zatímco asymetrické dialkyl- a některé cyklické nitrosaminy způsobují rakovinu jícnu, hrtanu, žaludku, močového měchýře, průdušnic atd. [70, 73, 74].

V závislosti na délce řetězce byly nalezeny specifické nádory na plicích, ledvinách, zažívacím traktu apod. [58]. Sledováním vztahu mutagenní a karcinogenní aktivity u jednotlivých N-nitrosaminů byla v 80 % případů zjištěna závislost mezi oběma biologickými aktivitami N-nitrosaminů, zatímco ve 20 % zjištěna nebyla [75].

Dávky, potřebné k vyvolání mutací či karcinogenních změn, tak, jak je uvádějí jednotliví autoři, se od sebe navzájem dosti liší. Jsou značně závislé na struktuře použitého nitrosaminu [58]. V literatuře je uváděna jednorázová dávka 0,3 mg nitrosaminu, která u krys vyvolala rakovinu [76]. Byla rovněž publikována prokazatelná prahová koncentrace N-nitrosodiethylaminu 1—2 ppm v dietě krys.

Údaje, získané pokusy na zvířatech, je třeba posuzovat z těchto hledisek:

- zvířata se od lidí liší svými morfologickými znaky a fyziologickými pochody;
- dieta, podávaná pokusným zvířatům, obsahuje již

sama o sobě určitá množství nitrosaminů. Podle Eisenbranda *et al.* [77] obsahovalo např. 80 % testovaných vzorků krmiva pro laboratorní zvířata v průměru více než 1 µg nitrosaminů na 1 kg krmiva, přičemž však byly nalezeny obsahy NDMA až 79 µg/kg a NPYR až 26 µg/kg.

4. N-nitrososloučeniny jako možný karcinogenní faktor životního prostředí

Otázka karcinogenního rizika N-nitrososloučenin pro člověka spolu s možností jejich tvorby a výskytu patří v současné době k nejdiskutovanějším problémům, týkajícím se těchto látek. Této problematice je věnována řada přehledných prací [6, 78, 79, 80, 81, 82]. Byla studována možnost nitrosace *in vivo* některých léčiv a posuzováno možné riziko těchto reakcí pro člověka [15, 83, 84, 85]. Rovněž byl diskutován problém možné expozice člověka a její vztah k některým typům nádorových onemocnění [86, 87, 88, 89].

Na základě dosud zveřejněných prací nelze však zatím nitrososkupinu jako takovou ani žádnou N-nitrososloučeninu klasifikovat jako látku prokazatelně karcinogenní pro člověka [90, 91]. Avšak vzhledem ke skutečnosti, že tyto látky mají karcinogenní účinek od laboratorních myši až po lidoopy, není důvodu k tvrzení, že účinek na lidský organismus bude jiný. V literatuře je již dokonce publikován případ vraždy 44leté ženy pomocí N-nitrosodimethylaminu, která zemřela 32 měsíců po objevení se prvních příznaků onemocnění [92]. Proto se v poslední době v celém světě věnuje otázce nitrosaminů taková pozornost.

Literatura

- [1] FREUND, H. A.: *Ann. Int. Med.* **10**, 1937, s. 1144.
- [2] BARNES, J. M., MAGEE, P. N.: *Brit. J. Ind. Med.* **11**, 1954, s. 167.
- [3] MAGEE, P. N., BARNES, J. M.: *Brit. J. Cancer* **10**, 1956, s. 114.
- [4] DRUCKREY, H., PREUSSMANN, R., IVANKOVIC, S., SCHMÄHL, D.: *Z. Krebsforsch.* **69**, 1967, s. 103.
- [5] SANDER, J.: *Arzneim. Forsch.* **21**, 1971, s. 1572.
- [6] MIRVISH, S. S.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **31**, 1975, s. 325.
- [7] FIDDLER, W.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **31**, 1975, s. 352.
- [8] ČERVINKA, O., FERLES, M., DĚDEK, V.: *Organická chemie*, str. 468. SNTL, Praha 1960.
- [9] MIRVISH, S. S.: *J. Nat. Cancer Inst.* **44**, 1970, s. 633.
- [10] CACHAZA, J. M., CASADO, J., CASTRO, A., LOPEZ QUINTELA, M. A.: *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol.* **91**, 1978, č. 3, s. 279; *Chem. Abstr.* **89**, 1978, 124 275a.
- [11] SMITH, P. A. S.: *The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds*, Vol. II. Benjamin, New York 1966.
- [12] COOMBES, R. G.: *Compr. Org. Chem.* **2**, 1979, s. 305.
- [13] FAN, T. Y., TANNENBAUM, S. R.: *J. Food Sci.* **37**, 1972, s. 274.
- [14] KALATZIS, E., RIDD, J. H.: *J. Chem. Soc. B* 1966, s. 529.
- [15] BOVLAND, E., WALKER, S. A.: *Arzneim. Forsch.* **24**, 1974, s. 1181.
- [16] CHALLIS, B. C., BUTLER, A. R.: *The Chemistry of The Amino Group*, str. 305. Wiley, London 1968.
- [17] KEEFER, L. K., ROLLER, D. P.: *Science* **181**, 1973, s. 1245.
- [18] SEBRANEK, J. G., CASSENS, R. G.: *J. Milk Food Technol.* **36**, 1973, s. 78.
- [19] SCHWERTFEGER, E.: *Qual. Plant - Pant Foods Hum. Nutr.* **25**, 1975, č. 1, s. 89; *Chem. Abstr.* **84**, 1976, 15715v.
- [20] EISENBRAND, G.: *Fleischwirtschaft* **53**, 1973, č. 3, s. 352.
- [21] OHSHIMA, H., KAWABATA, T.: *Nippon Suisan Gakkaishi* **44**, 1978, č. 1, s. 77; *Chem. Abstr.* **88**, 1978, 120 260y.
- [22] OHSHIMA, H., KAWABATA, T.: *IARC Sci. Publ.* **19**, 1978, s. 143.
- [23] NEURATH, G. B., DÜNGER, M., PEIN, F. G.: *IARC Sci. Publ.* **14**, 1976, s. 128.
- [24] SPINER, D., WESTCOTT, D. T.: *IARC Sci. Publ.* **14**, 1976, s. 128.
- [25] WHITE, E. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1955, s. 5832.
- [26] ANONYM: *Brauwelt* **119**, 1979, s. 39.
- [27] ANONYM: *Brauwelt* **119**, 1979, s. 340.
- [28] ANONYM: *Brauwelt* **119**, 1979, s. 422.
- [29] ANONYM: *Brauwelt* **119**, 1979, s. 582.
- [30] CHALLIS, B. C., EDWARDS, A., HUNMA, R. R., KYRTOPOULOS, S. A., OUTRAM, J. R.: *IARC Sci. Publ.* **19**, 1978, s. 127.
- [31] ANGELES, R. M., KEEFER, L. K., ROLLER, P. P., UHM, S. J.: *IARC Sci. Publ.* **19**, 1978, s. 109.
- [32] MÖHLEL, K., HALLERMAYER, E.: *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **151**, 1973, s. 53.
- [33] POLIČ, M.: *Technologie masa* **14**, 1973, č. 12, s. 395.
- [34] ENDER, F., CEH, L.: *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **145**, 1971, s. 133.
- [35] TANNENBAUM, S. R., ARCHER, M. C., WISHNOK, J. S., BISHOP, W. W.: *J. Nat. Cancer Inst.* **60**, 1978, s. 251.
- [36] RAO, G. S.: *Arch. Oral Biol.* **23**, 1978, č. 8, s. 749; *Chem. Abstr.* **90**, 1979, 197315u.
- [37] GREENBLATT, M., KOMMINENI, V., CONRAD, E., WALLCAVE, L., LIJINSKY, W.: *Nature (London)*, *New Biol.* **236**, 1972, č. 62, s. 25.
- [38] HEYNS, K., KOCH, H.: *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **145**, 1971, s. 76.
- [39] COUGHLIN, J. R.: *Diss. Abstr. Int. B* **40**, 1979, č. 2, s. 719; *Chem. Abstr.* **91**, 1979, 169 687n.
- [40] ANONYM: *Fed. Regist.* **08 Aug 1977**, 42 (152), 40 009 (USA); *Chem. Abstr.* **88**, 1978, 1409u.
- [41] BÖRZSÖNYI, M., PINTER, A., SURJAN, A., TÖRÖK, G.: *Cancer Lett.* **5**, 1978, s. 107.
- [42] SEILER, J. P.: *Mutat. Res.* **48**, 1977, s. 225.
- [43] NAGATA, Y., MIRNA, A.: *Fleischwirtschaft* **54**, 1974, s. 1781.
- [44] KOLEKTIV: *Organická synthésa*, str. 194. Academia, Praha 1971.
- [45] TANNENBAUM, S. R., WISHNOK, J. S., HOVIS, J. S., BISHOP, W. W.: *IARC Sci. Publ.* **19**, 1978, s. 155.
- [46] TOZAWA, H.: *Nippon Suisan Gakkaishi* **45**, 1979, č. 12, s. 1585; *Chem. Abstr.* **92**, 1979, 175 288k.
- [47] WEISBURGER, J. H.: *Lancet* **3038**, 1977, s. 607; *Chem. Abstr.* **88**, 1978, 36 171n.
- [48] TANAKA, K., CHUNG, K. C.: *Food Cosmet. Toxicol.* **16**, 1978, č. 3, s. 209.
- [49] LO, L. W., STICH, H. F.: *Mutat. Res.* **57**, 1978, s. 57.
- [50] WALTERS, C. L., MANNING, K.: *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **165**, 1977, s. 21.
- [51] MERGERS, W. J., KAMM, J. J., NEWMARK, H. L., FIDDLER, W., PENSABENE, J.: *IARC Sci. Publ.* **19**, 1978, s. 199.
- [52] BHARUCHA, K. R., COLEMAN, M. H. (Unilever Ltd.): *U. S.* **4,087,561**; *Chem. Abstr.* **89**, 1978, 106 225e.
- [53] YAMADA, T., YAMAMOTO, M., TANIMURA, A.: *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* **19**, 1978, č. 2, s. 224; *Chem. Abstr.* **90**, 1979, 22 472r.
- [54] CRC Handbook of Chemistry And Physics [R. C. WEAST, M. J. ASTLE, Eds.]. CRS Press, Inc. BOCA Raton 1979 [USA].
- [55] FISCHER, O., HEPP, E.: *Chem. Ber.* **19**, 1866, s. 2991.
- [56] WILLIAMS, D. L. H.: *Int. J. Chem. Kinetics* **7**, 1975, s. 215.
- [57] LYLE, R. E., FRIBUSH, H. M., LYLE, G. G., SAAVEDRA, J. E.: *IARC Sci. Publ.* **19**, 1978, s. 99.
- [58] VELEMINSKÝ, J., GICHNER, T.: *Biol. listy* **2**, 1968, s. 97.
- [59] GÄRWALD, G.: *Brauwelt* **119**, 1979, s. 391.
- [60] HIRANO, T.: *J. Tokyo Univ. Dish.* **59**, 1972, č. 1, s. 1; *Chem. Abstr.* **80**, 1974, 67 888r.
- [61] MILLER, J. A.: *Cancer Res.* **30**, 1970, s. 559.
- [62] MILLER, J. A., MILLER, E. C.: *Symp. Fundam. Cancer Res.* **20**, 1966, s. 397; *Chem. Abstr.* **68**, 1968, 37 517d.
- [63] MAGEE, P. N., BARNES, J. M.: *Adv. Cancer Res.* **10**, 1967, s. 163.
- [64] MAGEE, P. N.: *Adv. Tumour Prev., Detect. Charact.* **2**, 1974, s. 41; *Chem. Abstr.* **84**, 1976, 130 968q.
- [65] EISENBRAND, G., IVANKOVIC, S., PREUSSMANN, R., SCHMAEHL, D., WIESSLER, M.: *Gann Monogr. Cancer Res.* **17**, 1975, s. 133; *Chem. Abstr.* **84**, 1976, 84 954j.
- [66] LAWLEY, P. D.: *Top. Chem. Carcinog., Proc. Int. Symp.* **2**, 1971, s. 237; *Chem. Abstr.* **80**, 1974, 91 848y.
- [67] MONTESANO, R., MAGEE, P. N.: *IARC Sci. Publ.* **10**, 1974, s. 39.
- [68] SWANN, P. F., MAGEE, P. N.: *Biochem. J.* **110**, 1968, s. 39.
- [69] SWANN P. F., MAGEE, P. N.: *Biochem. J.* **110**, 1968, s. 125.
- [70] WIESSLER, M., HABS, M., SCHMÄHL, D.: *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol.* **91**, 1978, č. 3, s. 317; *Chem. Abstr.* **89**, 1978, 124 276.
- [71] LINGENS, F.: *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* **253**, 1966, č. 1, s. 116; *Chem. Abstr.* **64**, 1966, 13 231g.
- [72] HARRIS, C. C., AUTRUP, H., STONER, G. D.: *J. Nat. Cancer Inst.* **59**, 1977, s. 1401.
- [73] MIRVISH, S. S., CHU, C., CLAYSON, D. B.: *Cancer Res.* **38**, 1978, s. 458.
- [74] HASHIMOTO, Y.: *Carcinog. Compr. Surv.* **2**, 1978, s. 533; *Chem. Abstr.* **91**, 1979, 101 459.
- [75] ANDREWS, A. W., THIBAUT, L. H., LIJINSKY, W.: *Mutat. Res.* **51**, 1978, s. 319.
- [76] ANONYM: *Brew. Distil. Int.* **9**, 1979, č. 2, s. 3.
- [77] EISENBRAND, G., SPIEGELHALDER, B., JANZOWSKI, C., KANN, J., PREUSSMANN, R.: *IARC Sci. Publ.* **19**, 1978, s. 311.
- [78] PREUSSMANN, R.: *Cancer Res.* **44**, 1974, s. 9.
- [79] NEMENKO, B. A., DOBRITS, V. P.: *Zdravookhr. Kaz.* **9**, 1976, s. 22.
- [80] MIRVISH, S. S.: *J. Toxicol. Environ. Health* **2**, 1977, s. 1267.
- [81] MIRVISH, S. S.: *Prog. Water Technol.* **8**, 1977, s. 195.
- [82] ILNITSKII, A. P., VLASENKO, N. L.: *Vopr. Onkol.* **23**, 1977, s. 99.
- [83] LIJINSKY, W.: *Cancer Res.* **34**, 1974, s. 255.
- [84] EISENBRAND, G., PREUSSMANN, R.: *Arzneim. Forsch.* **25**, 1975, s. 1472.
- [85] WOGAN, G. N.: *Cancer Res.* **35**, 1975, s. 1981.
- [86] WEISBURGER, J. H., REINER, R.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **31**, 1975, s. 369.

- [87] WOGAN, G. N., TANNENBAUM, S. R.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **31**, 1975, s. 375.
[88] CHAMBON, P., CHAMBON, R.: *Lyon Pharm.* **27**, 1976, s. 259.
[89] LIJINSKY, W.: *ACS Symp. Ser.* **101**, 1979, s. 165.
[90] ANONYM: *Environmental Health Criteria No. 5*. World Health Organisation, Geneva 1978.
[91] ALTHOUSE, R., HUFF, J., TOMATIS, L., WILBOURN, J.: *Cancer Res.* **40**, 1980, s. 1.
[92] FUSSGAENGER, R. D., DITSCHUNEIT, H.: *Oncology* **37**, 1980, s. 273.

Kellner V. - Čulík J. - Basařová G.: Problematika N-nitrosaminů — vznik a vlastnosti. *Kvas. prům.*, **28**, č. 1, 1982, s. 7—11.

V práci je pojednáno o možnostech vzniku N-nitrosaminů. Jsou diskutovány reakční podmínky s důrazem na prostředí, pH, katalyzátory a inhibitory. Jsou uvedeny fyzikální vlastnosti, chemické vlastnosti a biologické účinky nejběžnějších N-nitrosaminů.

Келлер, В., Чулик, И., Басаржова, Г.: Проблематика N-нитрозаминов-образование и свойства. *Квас. прум.*, **28**, 1982, № 1, стр. 7—11.

В работе рассмотрены возможности возникновения N-нитрозаминов. Обсуждаются реакционные условия, подчеркивая среду, pH, катализаторы и ингибиторы.

Приводятся физические свойства, химические свойства и биологическое действие основных N-нитрозаминов.

Kellner, V. - Čulík, J. Basařová, G.: On Problems of N-Nitrosamine - Bildung und Eigenschaften. *Kvas. prům.* 1982, No. 1, pp. 7—11.

Possible origins of N-nitrosamines are mentioned in the article. There are discussed reaction conditions especially with respect to the environment, pH, catalysts and inhibitors. Further the physical and chemical properties together with biological effects of the most common N-nitrosamines are described.

Kellner, V. - Čulík, J. - Basařová, G.: Die Problematik der N-Nitrosamine - Bildung und Eigenschaften. *Kvas. prům.* **28**, 1982, No 1, S. 7—11.

In der Arbeit werden die Möglichkeiten der Bildung der N-Nitrosamine behandelt. Diskutiert werden die Reaktionsbedingungen bei Hervorhebung der folgenden Faktoren: Milieu, pH, Katalysatoren, Inhibitoren. Es werden weiter die physikalischen und chemischen Eigenschaften und die biologischen Wirkungen der geläufigsten N-Nitrosamine angeführt.