

ASPECTS OF FOOD ADDITIVES AND HEALTH

Nicoleta IANOVICI, Dalia DÎRNU*

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Center for Environmental Biology and Biomonitoring, Pestalozzi 16, Timișoara

*Corresponding author e-mail: dalia.dirnu01@e-uvv.ro

Received 22 June 2023; accepted 30 June 2023

ABSTRACT

*Knowledge of the health impact of regular and cumulative consumption of food additives in humans and potential "cocktail" effects/interactions is still lacking. Further research is needed to study the effects of lifetime exposure to food additives and toxicity tests should be conducted to better identify health problems. Phytotoxicity assessment and in situ genotoxicity monitoring of food dyes using *Allium cepa* is an essential test system. The future of food coloring lies in the use of new technologies to develop safe and high quality colorants. This current trend and topic has gained ground, as evidenced by the increase in the number of published manuscripts focusing on color additive.*

KEYWORDS: food security, color additive, *Allium* test, biotest

1. Aditivii alimentari și sănătatea
2. Aditivi alimentari indirecti
3. Aditivi alimentari directi
4. Distribuția aditivilor alimentari
5. Coloranții alimentari și sănătatea
6. Coloranți alimentari: reglementări și eforturi de omogenizare
7. Analize de toxicitate. Biotestul *Allium*

1. Aditivii alimentari și sănătatea

În prezent, securitatea alimentară este una dintre preocupările majore ale omenirii (Fahim și colab., 2021). Creșterea dovezilor științifice sugerează potențiale efecte adverse asupra sănătății copiilor de la substanțele chimice sintetice utilizate ca aditivi alimentari. Aceștia sunt, atât cei adăugați în mod deliberat la alimente în timpul procesării (directe), cât și cei utilizați în materiale care pot contamina alimentele ca parte a ambalării sau producției (indirecte). Preocuparea cu privire la aditivii alimentari a crescut în ultimele 2 decenii, în parte din cauza studiilor care documentează tot mai mult tulburări endocrine și alte efecte adverse asupra sănătății. În unele cazuri, expunerea la aceste substanțe chimice este disproporționată în rândul populațiilor minoritare și cu venituri mici.

Mai mult de 10000 de substanțe chimice pot fi adăugate în alimente. Se estimează că 1000 de substanțe chimice sunt utilizate sub denumirea

„General Recognized as Safe” (GRAS), fără aprobări sau notificări. Din cauza utilizării excesive a procesului GRAS și a altor deficiențe cheie în cadrul sistemului de siguranță alimentară, există lacune substanțiale în datele despre efectele potențiale asupra sănătății ale aditivilor alimentari. Spre exemplu, din cei 3941 aditivi alimentari listați pe un site web din SUA, datele de toxicologie a reproducerii au fost disponibile pentru 263 (6,7%). Datele de toxicologie a dezvoltării au fost disponibile doar pentru 2 (Trasande și colab., 2018).

Dovezi acumulate din studii epidemiologice umane și de laborator non-umane sugerează că pot contribui la îmbolnăvire și dizabilități în rândul populației

- coloranții, aromele, substanțele chimice adăugate în mod deliberat alimentelor în timpul procesării (aditivi alimentari direcți)
- substanțele din materialele care vin în contact cu alimentele (inclusiv adezivi, coloranți, acoperiri, hârtie, carton, plastic, polimeri) care pot intra în contact cu alimentele ca parte a echipamentelor de ambalare sau procesare, dar care nu sunt destinate a fi adăugate direct în alimente (aditivi alimentari indirecti).

Copiii pot fi deosebit de sensibili la efectele acestor compuși, deoarece au expuneri relative mai mari în comparație cu adulții (din cauza unui aport alimentar mai mare pe kilogram), sistemele lor metabolice (adică, detoxifiere) sunt încă în curs de dezvoltare, iar sistemele de organe cheie suferă modificări și maturizări substanțiale care sunt vulnerabile la perturbări (Landrigan și Goldman, 2011).

Produsele chimice care prezintă motive din ce în ce mai mari de îngrijorare includ bisfenolii (utilizați în căptușeala cutiilor de metal pentru a preveni coroziunea), ftalați (esteri ai acidului diftalic care sunt utilizați în adezivi și plastifianți în timpul procesului de fabricație), pesticide nepersistente, substanțe chimice perfluoroalchilice – PFC (sunt utilizate în ambalajele alimentare din hârtie și carton rezistente la grăsimi), perclorat (un agent antistatic folosit pentru ambalarea în contact cu alimente uscate cu suprafețe care nu conțin grăsimi sau ulei liber), nitrații, nitriții și coloranții alimentari artificiali (Trasande și colab., 2018).

Există și alți contaminanți care intră din greșeală în produsele alimentare și apă: aflatoxinele, bifenilii policlorurați, dioxinele, metalele (inclusiv mercurul), reziduurile persistente de pesticide (cum ar fi DDT-ul) și vomitoxina.

Un alt grup major de probleme de reglementare și biomedicale îl constituie alimentele modificate genetic.

Cofeina sau alți stimulenți sunt adăugați intenționat în produsele alimentare (Trasande și colab., 2018).

2. Aditivi alimentari indirecți

Bisfenolii. Utilizarea bisfenolilor ca aditivi alimentari s-a accelerat în 1960, când bisfenolul A (BPA) a fost identificat ca un ingredient util în fabricarea materialelor plastice din policarbonat și a acoperirii cutiilor. BPA a fost interzis recent din biberoanele pentru sugari. Recipientele din plastic pentru băuturi sunt din ce în ce mai des desemnate ca fiind fără BPA. Cu toate acestea, BPA și compușii înrudiți sunt încă utilizați în învelirea cu rășini polimerice pentru a preveni coroziunea metalelor în recipientele pentru alimente și băuturi (Trasande și colab., 2018).

BPA se poate lega de receptorul de estrogen și poate determina țesuturile să răspundă ca și cum estradiolul ar fi prezent. Este clasificat drept „perturbator endocrin”. Studiile de laborator non-umane și studiile epidemiologice umane sugerează legături între expunerea la BPA și numeroase efecte finale legate de sistemul endocrin, inclusiv fertilitatea redusă, modificări pubertare, modificări ale dezvoltării glandelor mamare și dezvoltarea neoplaziilor. Dozele de BPA relevante pentru mediu declanșează conversia celulelor în adipocite, perturbă funcția celulelor β pancreatice in vivo, și afectează transportul glucozei în adipocite. Expunerea la BPA în uter a fost asociată cu rezultate negative asupra dezvoltării neurologice și studiile transversale au asociat BPA cu scăderea creșterii fetale, obezitate infantile. Studiile longitudinale ale expunerii prenatale au dat rezultate mai puțin consistente cu masa corporală postnatală (Seachrist și colab., 2016).

Un studiu cuprinzător asupra prafului, aerului interior și exterior, alimentelor solide și lichide la copii de vârstă preșcolară, a sugerat că sursele alimentare constituie 99% din expunerea la BPA. Sigilanții dentari și hârtia de copiere termică sunt surse, de asemenea. Concentrații urinare mai mari de BPA au fost documentate la indivizi afro-americani. Concentrațiile de BPA au fost invers asociate cu venitul familiei. Având în vedere că obezitatea este bine documentată a fi mai răspândită în rândul copiilor cu venituri mici și din minorități, expunerea disproporționată la substanțele chimice care perturbă sistemul endocrin, cum ar fi BPA, poate explica parțial disparitățile sociodemografice în sănătate (Trasande și colab., 2018).

În multe cazuri, a fost înlocuit cu alternative cum ar fi bisfenolul S care au fost identificate în produsele din hârtie și urina umană. Puținele studii axate pe evaluarea bisfenolului S au identificat genotoxicitate și estrogenitate similare cu BPA și rezistență mai mare la degradarea mediului decât BPA. Eforturile de a elimina BPA din materialele plastice și cutiile metalice vor oferi beneficii pentru sănătate și economie numai dacă este înlocuit cu o alternativă sigură.

Ftalații au o gamă variată de utilizări în produsele de larg consum și pot fi clasificați în 2 categorii:

- ftalați cu greutate moleculară mică adăugați frecvent la șampoane, cosmetice, loțiuni și alte produse de îngrijire personală pentru a păstra mirosul, în timp ce
- ftalații cu greutate moleculară mare utilizați pentru a produce materiale plastice de vinil pentru diverse pardoseli, folii transparente pentru alimente și tuburi flexibile din plastic utilizate în mod obișnuit în fabricarea alimentelor.

În categoria cu greutate moleculară mare, di-2-etilhexilftalatul (DEHP) prezintă un interes deosebit deoarece procesele industriale de producere a alimentelor folosesc frecvent produse din plastic care conțin DEHP. Diferențele rasiale și/sau etnice în expunerile la ftalați sunt bine documentate.

Numeroase studii pe animale și pe oameni, arată că DEHP este antiandrogenic și afectează negativ dezvoltarea genitală fetală masculină. Aceste substanțe chimice exercită toxicitate testiculară directă, reducând astfel concentrațiile circulante de testosteron în organism și crescând riscul de hipospadias și criptorhidie la naștere. Acești ftalați sunt, de asemenea, asociați cu modificări ale concentrațiilor de hormoni la bărbați și modificări ale motilității și cantității spermatozoizilor (Hauser și colab., 2015). Un metabolit DEHP, interacționează cu 3 receptori cu roluri cheie în metabolismul lipidelor și carbohidraților, oferind plauzibilitate biologică pentru ca metabolitul DEHP să contribuie la obezitatea infantilă și rezistența la insulină. Studiile epidemiologice au demonstrat, de asemenea, o asociere între metabolitul ftalați urinari și markerii stresului oxidativ. Stresul oxidativ pare să diminueze stimularea insulino-dependentă a elementelor de semnalizare a insulinei și a activității de transport a glucozei, promovând vasoconstricția, aderența trombocitelor și eliberarea de citokine proinflamatorii, cum ar fi interleukina-1. Prin urmare, dacă ftalații sunt proinflamatori și cresc stresul oxidativ, aceste efecte ar putea duce la modificări ale sănătății metabolice. DEHP poate produce aritmie, modifică profilurile metabolice și produc disfuncție în miocitele cardiace (Trasande și colab., 2018).

Datele din Sondajul Național de Sănătate și Nutriție (NHANES) indică faptul că metabolitul DEHP au scăzut cu aproximativ 37% între 2001 și 2010. Aceste scăderi sunt atribuibile înlocuirii DEHP cu diizodecil (DIDP) și diisonilftalat (DINP), ftalați care nu au fost interziși sau restricționați de agențiile de reglementare și sunt din ce în ce mai detectați în rândul populației. Metabolitul urinari ai DIDP și DINP au fost detectați la 94% și, respectiv, 98% din populație (Zota și colab., 2014).

PFC-urile sunt compuși fluorurați organici sintetici ale căror legături carbon-fluor conferă stabilitate ridicată și rezistență termică. PFC-urile au o utilitate largă în spray-uri rezistente la pete pentru covoare și tapițerie, spume

ignifuge, suprafețe de gătit antiaderente și impermeabilizarea la grăsime a hârtiei și cartonului utilizate în ambalarea alimentelor. NHANES 2003–2004 a dezvăluit că >98% din populația SUA are concentrații detectabile de PFC în sânge. Deși expunerea poate apărea prin contact cutanat și inhalare, consumul de alimente contaminate este o cale majoră de expunere pentru majoritatea oamenilor. Studiile au asociat expunerea cu efecte adverse asupra sănătății, cum ar fi răspunsul imun redus la vaccinuri, modificări metabolice, și scăderea greutatei la naștere. Există, de asemenea, o îngrijorare tot mai mare cu privire la potențialul de perturbare endocrină al PFC. Acești compuși sunt extrem de persistenți și bioacumulativi, cu timpi de înjumătățire între 2 și 9 ani în corpul uman (US Environmental Protection Agency, 2014).

În ianuarie 2016, FDA a interzis utilizarea a 3 clase de PFC cu lanț lung ca aditivi alimentari indirecti. Cu toate acestea, PFC-uri cu lanț scurt, similare din punct de vedere structural, cum ar fi PFHxS, continuă să fie utilizate. Un studiu suedez al tendințelor acidului perfluoroalchil între 1996 și 2010 a confirmat creșteri ale concentrațiilor (8,3% pe an), dar a observat și creșteri de 11% pe an la sulfonat de perfluoroalchilbutan (PFBS), un alt înlocuitor de PFC cu lanț scurt, care se găsește din ce în ce mai mult în alimente. Deși studiile nu au evaluat suficient consecințele asupra sănătății umane ale expunerii la PFC cu lanț scurt, similitudinea structurală cu compușii interziși sugerează că aceștia pot prezenta riscuri pentru sănătatea umană (Blum și colab., 2015).

Percloratul intră cel mai frecvent în aprovizionarea cu alimente prin prezența sa de contaminant în apă sau de component al îngrășămintelor cu nitrați (Trasande și colab., 2018). Culturile expuse pot păstra niveluri ridicate de compus, așa cum este descris în anumite studii exploratorii. În plus, percloratul este un aditiv alimentar indirect. Contaminarea alimentelor are loc prin utilizarea acestuia ca agent antistatic pentru ambalajele din plastic în contact cu alimente uscate cu suprafețe ce nu conțin grăsimi sau ulei liber sau prin degradarea din înălbitor cu hipoclorit, care este utilizat ca o soluție de curățare (Maffini și colab., 2016).

Se știe că percloratul perturbă producția de hormoni tiroidieni, esențiali pentru dezvoltarea timpurie a creierului, iar modificările concentrațiilor pot avea consecințe cognitive pe tot parcursul vieții (Moog și colab., 2017). Expunerea la perclorat în rândul femeilor însărcinate, în special a celor care au deficit de iod, ridică o îngrijorare deosebită, având în vedere că fătul în curs de dezvoltare depinde în totalitate de hormonul tiroidian matern în primul trimestru de sarcină (Steinmaus și colab., 2016). Percloratul și alți contaminanți ai alimentelor care modifică homeostazia hormonilor tiroidieni, pot contribui la creșterea hipotiroidismului neonatal și a altor perturbări ale sistemului tiroidian, care au fost documentate în SUA (Trasande și colab., 2018). Dovezi recente

sugerează că expunerea ridicată la compuși care interferează cu absorbția iodului este asociată cu diminuarea creșterii (Mervish și colab., 2016).

3. Aditivi alimentari direcți

Coloranți alimentari artificiali sintetici (AFC) sunt adăugați în alimente și băuturi din motive estetice, iar produsele colorate și strălucitoare sunt atrăgătoare în special pentru copiii mici. În unele cazuri, AFC-urile servesc ca înlocuitori pentru ingredientele nutritive, cum ar fi băuturile cu suc de fructe care conțin puțin sau deloc fructe reale. În prezent, nouă AFC-uri sunt aprobate pentru utilizare în Statele Unite: Blue 1, Blue 2, Green 3, Yellow 5, Yellow 6, Red 3, Red 40, Citrus Red 2 și Orange B (FDA, 2016). Datele FDA indică faptul că utilizarea AFC-urilor a crescut de peste cinci ori între 1950 și 2012, de la 12 la 68 mg pe cap de locuitor pe zi (Stevens și colab., 2014).

În ultimele decenii, studiile au ridicat îngrijorări cu privire la efectul AFC asupra comportamentului copilului și rolul lor în exacerbarea tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate (Trasande și colab., 2018).

Eliminarea AFC din dietă poate oferi beneficii copiilor cu tulburare de deficit de atenție/hiperactivitate (Stevenson și colab., 2014). Deși mecanismele de acțiune nu au fost încă pe deplin elucidate, cel puțin un AFC, Blue 1, poate traversa bariera hemato-encefalică. FDA a stabilit doze zilnice acceptabile pentru fiecare dintre AFC. Aceste standarde, precum și aprobarea originală de siguranță pentru aditivii de culoare, se bazează pe studii pe animale care nu includ puncte finale neurologice sau neurocomportamentale (US Food and Drug Administration, 2011).

Nitrați și nitriți. A existat o preocupare de lungă durată cu privire la utilizarea nitraților și a nitriților cu rol de conservanți în carnea, peștele și brânza prelucrate. Într-o declarație din 2004, Asociația Medicală Americană a subliniat că sugarii sunt deosebit de vulnerabili la methemoglobinemia de la nitrați și nitriți din cauza compoziției chimice a tractului lor gastric (AMA, 2004). Declarația a evidențiat riscul de cancer gastrointestinal sau neural prin ingestia de nitrați și nitriți, care, deși nu sunt cancerigeni în sine, pot reacționa cu aminele sau amidele secundare pentru a forma compuși N-nitrozo (NOC) cancerigeni în organism. În 2015, Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului a clasificat în mod specific carnea procesată drept „cancerigenă pentru oameni”. Există dovezi convingătoare care leagă consumul de carne procesată de cancerul colorectal (Bouvard și colab., 2015). Aportul matern ridicat de carne tratată cu nitriți a fost, de asemenea, asociat cu un risc crescut de apariție a tumorilor cerebrale la urmași, în timpul copilăriei. Reglementările actuale ale FDA permit în prezent până la 500 ppm de nitrat de sodiu și 200 ppm de nitrit de sodiu în produsele finale din carne. Cu toate acestea, nu pot fi

utilizați nitrați sau nitriți în alimentele produse special pentru sugari sau copii mici (Moog și colab., 2017).

În ultimii ani, a existat o utilizare din ce în ce mai mare a surselor alternative de conservanți de nitrați și nitriți, cum ar fi pudra de țelină, în produsele etichetate ca „naturale” și „organice”. Aceste produse pot conține nitrați și nitriți în concentrații care pot fi echivalente sau mai mari decât cele găsite în produsele tradiționale care utilizează surse pe bază de sodiu. Astfel, consumatorii ar trebui să fie conștienți de faptul că numai în ceea ce privește nitrații și nitriții, este posibil ca produsele naturale și organice să nu ofere avantaje față de produsele convenționale (Trasande și colab., 2018).

4. Distribuția aditivilor alimentari

În lumea occidentală, ultimele decenii au fost marcate de o creștere a consumului de alimente „ultraprocesate”, adică alimente supuse la multiple procese fizice, biologice și/sau chimice și care conțin diverși aditivi alimentari. Rezultatele studiilor epidemiologice observaționale care leagă consumul de alimente „ultraprocesate” și rezultatele sănătății se acumulează la nivel mondial (Chazelas și colab., 2020). Un studiu clinic a evidențiat o asocieră între alimentele ultraprocesate și creșterea aportului de energie ad libitum și creșterea în greutate pe o perioadă de 2 săptămâni (Hall și colab., 2019). Pe lângă compoziția nutrițională mai slabă, prezența compușilor neoformați și a substanțelor care migrează din ambalaje, aditivii alimentari reprezintă una dintre principalele ipoteze care ar putea ajuta la explicarea acestor rezultate. Conținutul de aditiv al unui produs alimentar este furnizat în mod obligatoriu pe ambalajul/eticheta acestuia cu o listă a tuturor substanțelor identificate prin numărul lor E, denumire și funcția în produsul final. Conform EFSA sunt utilizați în mod obișnuit ca antioxidanți, coloranți, emulgatori, stabilizatori, agenți de gelifiere, agenți de îngroșare, conservanți și îndulcitori, iar unele sunt, fără îndoială, utile pentru creșterea duratei de valabilitate și a siguranței alimentelor. Majoritatea dintre ele probabil nu au niciun impact asupra sănătății și unele pot fi chiar benefice (ex. antimicrobiene, antioxidanți, polifenoli). Cu toate acestea, au apărut unele rezultate îngrijorătoare, derivate în principal din studii experimentale pe animale și/sau pe celule, cu privire la mai mulți aditivi. De exemplu, nitrați/nitriți, caragenine, glutamat, bixină, îndulcitori artificiali, fosfați, emulgatori, caramel, dioxid de titan (TiO₂), tartrazină și hidroxianisol butilat/hidroxitoluen butilat (BHA/BHT) au fost anterior legate de perturbări metabolice ale microbiotei intestinale sau endocrine, împreună cu efecte cancerigene, inflamatorii și/sau oxidative (Smith și colab., 2015). În plus, unele rezultate experimentale sugerează că diferiți aditivi pot interacționa (între ei și/

sau cu matricea alimentară) și astfel pot duce la efecte sinergice sau antagoniste (Chen și colab., 2018).

Nivelurile maxime autorizate de aditivi alimentari sunt stabilite de Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară și JECFA OMS-FAO la nivel internațional (Codex GSFA, 2018) și sunt, teoretic, menite să protejeze consumatorii împotriva potențialelor efecte adverse ale fiecărei substanțe individuale dintr-un produs alimentar dat. Cu toate acestea, în ciuda volumului substanțial de muncă depus pentru analiza literaturii și a expertizei colective, evaluarea se bazează doar pe dovezile care provin în principal din cercetări experimentale in vitro sau in vivo și simulări ale expunerii omului.

Autorii unui studiu derulat în Franța a arătat că în 126556 de produse au fost găsiți 329 de aditivi, dintre care 141 au fost prezenți în cel puțin 100 de produse alimentare. A fost arătat și numărul de aditivi alimentari prezenți în produsele alimentare: în total 53,8% dintre produse au conținut cel puțin un aditiv alimentar; 17,8% au conținut unul, 11,6% doi, 7,8% trei, 5,3% patru și 11,3% cinci sau mai mulți aditivi alimentari. Practic, toate băuturile îndulcite artificial, 95,0% dintre înghețate, 88,7% dintre sandvișurile industriale și 87,1% dintre biscuiți și prăjituri, au conținut cel puțin un aditiv alimentar (Chazelas și colab., 2020). Aditivii alimentari cei mai des utilizați au fost acidul citric, lecitinele și amidonul modificat.

Până în prezent, lipsesc informații detaliate despre interacțiuni și sinergii între aditivii alimentari. De exemplu, amestecurile de coloranți cu benzoat de sodiu (e211) au fost asociate cu hiperactivitate crescută la copiii de 3 ani și 8/9 ani. De asemenea, au fost observate efecte neurotoxice între combinațiile de albastru strălucitor (e133) cu acid L-glutamic (e620) și galben de chinolină (e104) cu aspartam (e951) in vitro și un amestec de aditivi de colorare alimentară a crescut stresul oxidativ la șobolani (Başak și colab., 2017). Viitoarele studii prospective și cercetări experimentale ar trebui să investigheze efectele expunerii cronice la aceste cocktailuri de aditivi alimentari, așa cum sunt consumate în viața reală (Chazelas și colab., 2020).

5. Coloranții alimentari și sănătatea

Consumatorii din întreaga lume sunt interesați de alimente atractive și, în același timp, de produse mai sigure, mai hrănitoare și mai sănătoase. Culoarea este unul dintre cele mai importante attribute organoleptice legate de calitatea generală a alimentelor și care influențează direct acceptarea consumatorilor și selecția alimentelor (Durazzo și colab., 2022).

Primii stimuli senzoriali pe care consumatorii îi simt atunci când fac cumpărături, sunt culorile. Cu mult timp înainte să simtă miros sau să guste mâncarea, culoarea transmite informații, deoarece ochii sunt primul judecător

al aspectului alimentelor. Aditivii sunt molecule adăugate alimentelor pentru a îndeplini o funcție tehnologică, fie pentru a colora, îndulci, conserva, schimba textura, umidifica, usca, printre alte funcții tehnologice. Coloranții conferă culoare alimentelor, pentru a masca culorile nedorite, pentru a omogeniza culoarea, pentru a extinde o anumită culoare în timp sau pur și simplu pentru a face culoarea naturală a alimentelor să devină mai mult sau mai puțin intensă sau vibrantă (Carocho și colab., 2014). Aditivii coloranți care se găsesc în mod natural, care provin din legume și minerale, au fost utilizați din vremuri străvechi. Egiptenii foloseau culori artificiale în produse cosmetice și vopsele de păr. Vinul a fost colorat artificial începând cu cel puțin 300 î.Hr. În 1856, Willian Perkin a descoperit movul, primul colorant sintetic. În SUA, guvernul federal a început să reglementeze coloranții alimentari din 1880.

Categorizarea coloranților alimentari variază pe tot globul, două organisme fiind renumite și respectate, și anume Food and Drug Administration (FDA) și Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară a Uniunii Europene (EFSA). Aceste organisme îndeplinesc reglementări de siguranță, analizează datele științifice, toxicitatea potențială și estimează expunerea alimentară a omului la aditivi alimentari. EFSA atribuie identificatori unici fiecărui aditiv, alcătuiți din litera „E” urmată de un număr. Coloranții variază de la E100 (curcumină) la E180 (litholrubină BK), dar numai 40 de coloranți sunt permisi începând cu anul 2021 în UE. Toți coloranții, precum și alți aditivi alimentari din UE sunt supuși reglementărilor în ceea ce privește doza zilnică admisibilă (DZA), care definește cantitatea maximă din fiecare aditiv care poate fi ingerată de către populație în fiecare zi. Există unele excepții pentru aditivii alimentari care nu reprezintă amenințări toxice pentru consumatori și sunt considerați *quantum satis*, adică cantitatea suficientă este adăugată în hrană pentru a îndeplini funcția tehnologică. Niciunul dintre coloranții alimentari din UE nu este luat în considerare *quantum satis* (Durazzo și colab., 2022).

Coloranții sunt împărțiți în trei tipuri, și anume “straight colors”, lacuri și amestecuri. “Straight colors”, sunt coloranți care nu au fost amestecați sau nu au reacționat chimic cu nicio altă substanță. Lacurile se formează prin reacția “straight colors” cu precipitanți sau alte substraturi. Amestecurile se obțin prin amestecarea unui colorant cu altul sau diluate, dar fără a avea loc reacții chimice. Nu toate alimentele pot avea coloranți adăugați: apa, laptele cu ciocolată, unele sucuri de fructe și brânzeturi, printre altele.

Unii autori clasifică coloranții în funcție de originea lor, împărțindu-i în 5 grupe diferite. Compușii azoici sunt substanțe chimice cu formula generală $R-N=N-R'$ și afișează culorile de la galben la roșu. Al doilea grup, derivații de chinofalton, după cum sugerează și numele, derivă din chinofalton și, de

asemenea, prezintă culori în intervalul de la galben la roșu. Grupul triarilmetan se bazează pe trifenilmetan pentru a produce diferiți compuși, în timp ce xantenele sunt un grup format din eritrozină, fluoresceina, eozinele și rodaminele. În cele din urmă, coloranții indigo derivă din colorantul indigo și produc pigmentare albastruie (Carocho și colab., 2014).

Tendențele în publicațiile științifice (1962-2020) privind coloranții alimentari și relațiile cu sănătatea, ilustrează o creștere explozivă a cercetărilor după 2010 (Durazzo și colab., 2022).

6. Coloranți alimentari: reglementări și eforturi de omogenizare

Reglementarea coloranților alimentari și, de asemenea, a aditivilor alimentari este destul de eficientă în țările industrializate, unde alimentele sunt analizate în mod obișnuit pentru fraudă și abatere de către producători. Este descris un sentiment de nesiguranță, anxietate și dezaprobară din partea cetățenilor chinezi față de starea produselor alimentare din țara lor. Milioane de dolari sunt irosite anual cu respingerea importurilor de alimente din produsele chinezești (Liu și Soon, 2020). În timp ce țările lumii a treia încearcă să combată fraudă alimentară, națiunile industrializate se confruntă de asemenea cu unele controverse privind aditivii alimentari și în special coloranții alimentari. De exemplu, unii coloranți alimentari, produși în același mod și pentru aceeași utilizare sunt interziși în SUA și permiși în UE, și se întâmplă și invers. Exemple precum carmozina (E122), amarant (E123), albastru patent (E131), verde strălucitor (E142) și negru strălucitor (E151) pot fi utilizate în doze specifice în țările UE, dar sunt interzise în SUA, în timp ce verde rapid (E143) este interzis în UE, dar permis în SUA. Alți aditivi alimentari din îndulcitori și conservanți au, de asemenea, aceste discrepanțe și nepotriviri de reglementare (Carocho și colab., 2014).

FAO și OMS au implementat în 1961 *Codex Alimentarius* (CA), care este o colecție de standarde, coduri, linii directoare și recomandări recunoscute la nivel internațional, pentru a armoniza toate lucrurile legate de alimente în întreaga lume. Multe țări urmează îndrumările CA referitoare la aditivii alimentari (inclusiv coloranții) (Durazzo și colab., 2022).

Astăzi, atât EFSA, cât și FDA, încearcă să sporească transparența și siguranța și, astfel, au depus câteva eforturi de omogenizare. EFSA a început să reevalueze periodic siguranța aditivilor alimentari, solicitând grupurilor de cercetare să efectueze cercetări independente și să-și trimită concluziile.

Coloranții alimentari au parcurs un drum lung de la prima lor utilizare în alimentație, trecând printr-un număr considerabil de scandaluri în secolul trecut, care au culminat cu retrageri de utilizare, urmate de reintroduceri, care răspândesc neîncrederea consumatorilor față de aceste molecule, cu accent

deosebit pe coloranții alimentari. În prezent sunt abordate lucrări privind explorarea principalelor surse de coloranți naturali și aplicațiile acestora.

Merită subliniată importanța metodelor și strategiilor analitice pentru controlul calității coloranților alimentari și se efectuează studii în această direcție prin utilizarea tehnicilor și abordărilor emergente precum chimiometria. În ultimii ani, progresele în domeniul nanotehnologiei au introdus inovație și în industria alimentară, iar aditivii alimentari sunt incluși în producția de nanoaditivi (Sahani și Sharma, 2021). Alte progrese în acest sector sunt utilizarea reziduurilor vegetale și a algelor ca aditivi alimentari (inclusiv coloranți). Nevoia de aditivi naturali și promovarea sustenabilității și circularității în sectorul alimentar va îmbunătăți cercetarea și investițiile în acest sector și va stimula noi aplicații pentru noi coloranți alimentari naturali (Durmaz și colab., 2020).

7. Analize de toxicitate. Biotestul *Allium*

Analiza toxicității este crucială pentru evaluarea riscului potențial al unei mari varietăți de substanțe. Investigarea preliminară a toxicității în diverse sisteme biologice demonstrează efectele toxice ale compusului în cauză în funcție de specie, organ și doză. Toxicitatea unui compus poate fi realizată prin analiza in vitro utilizând celule sau linii celulare și studii in vivo utilizând animale de laborator (Bhuia și colab., 2023). Scopul elementar al investigației toxicologice în procesul de descoperire și dezvoltare a medicamentelor este de a evalua siguranța unui medicament candidat și de a identifica efectele adverse probabile care apar prin candidatul respectiv, de exemplu, genotoxicitatea, imunotoxicitatea, carcinogenitatea etc., care sunt deosebit de evidente după expunerea cronică (Gupta și colab., 2022).

Testul *Allium* (*Allium cepa*) este o metodă experimentală bine organizată pentru depistarea compușilor chimici și pentru monitorizarea in situ a citogenotoxicității diferitelor substanțe, inclusiv a extractelor brute, a compușilor naturali izolați, a derivaților de laborator, a substanțelor toxice pentru mediu etc. (Ciobanu, 2019; Datcu și colab., 2020). Procedura de testare a fost utilizată pe scară largă pentru a investiga leziunile ADN, cum ar fi aberațiile cromozomiale și perturbările ciclului mitotic în meristemele rădăcinilor de *A. cepa* (Owolarafe și colab., 2020). Sistemul de testare este descris ca fiind o procedură rentabilă și ușor de manevrat, precum și avantajoasă față de alte metode de testare pe termen scurt care necesită pregătirea prealabilă a probelor experimentate (Bhuia și colab., 2023). Testul *A. cepa* a fost utilizat pe scară largă pentru a investiga genotoxicitatea diferiților compuși chimici, demonstrând că acești agenți pot provoca aberații cromozomiale în meristemele rădăcinilor de *A. cepa* (Leme, De Angelis și

Marin-Morales, 2008; Russel, 2002). Testul *A. cepa* este, de asemenea, capabil să evalueze o serie de criterii de evaluare genetică, care se referă la anomalii nucleare specificate prin modificări morfologice în nucleeele interfazice (Leme, De Angelis și Marin-Morales, 2008). Metoda a fost, de asemenea, testată cu succes pentru a examina o gamă largă de factori, cum ar fi radiațiile ionizante și neionizante, aditivii alimentari, erbicidele, medicamentele și chiar potențialul antimutagenic (Samoilov și colab, 2019).

Diverși agenți chimici sunt frecvent folosiți în procesarea alimentelor sau de către populația locală pentru a depozita sau găti alimente în întreaga lume, de exemplu, anumiți conservanți și aditivi alimentari: aspartam, caragenan, benzoat de sodiu, vitamina A, tartrazina și benzoatul de potasiu. Dozele mari sau utilizarea cronică a acestor substanțe chimice sunt în mod evident legate de multe boli și tulburări, cum ar fi obezitatea, astmul, cancerul, diverse boli, tulburările neurologice și cardiace (Sambu și colab., 2022).

Multe persoane necunoscătoare și lipsite de experiență folosesc numeroase substanțe chimice în timpul procesării și conservării alimentelor. Printre aceste substanțe chimice, formalina (FML) este utilizată pe scară largă pentru a conserva diferite produse alimentare, cum ar fi legumele, fructele și peștele (Bhuia și colab., 2023). Studiile au arătat că consumul direct de FML este cel mai amenințător pentru organismul uman, deoarece poate provoca cancer și ciroză hepatică și pulmonară (Islam și colab., 2015). De asemenea, s-a observat că ingestia unei cantități infime de FML poate fi responsabilă de leziuni corozive ale mucoasei gastrointestinale, cu greață, vărsături, hemoragii, perforații și dureri, precum și de efecte sistemice nocive, inclusiv acidoză metabolică, comă, depresie a SNC, insuficiență renală și insuficiență respiratorie. Chiar și persoanele care injectează sau pulverizează FML prezintă riscul de a dezvolta probleme de sănătate, cum ar fi orbirea sau astmul, ca urmare a faptului că fac acest lucru în mod repetat, pe o perioadă prelungită de timp.

În zilele noastre, îndulcitorii artificiali sunt folosiți ca un aditiv alimentar foarte popular și ca înlocuitor al zahărului în procesarea alimentelor. Printre acestea, zaharina (SCN) este utilizată pe scară largă în industria alimentară, a dulciurilor, băuturilor și farmaceutică (Meghla, 2018). În prezent, FDA îi acordă un grad de siguranță pentru consum și poate fi utilizat în băuturi, sucuri de fructe și baze sau amestecuri, în conformitate cu orientările ca substitut al zahărului pentru gătit sau de masă, precum și în alimentele preparate în comerț la o doză de 15 mg/kg/zi. Pe lângă utilizarea sa benefică, a prezentat toxicitate semnificativă în organismul animalelor de laborator, precum și al oamenilor (Bian și colab., 2017). Un studiu recent a demonstrat că utilizarea pe termen lung a SCN îmbunătățește intoleranța la glucoză prin afectarea

microorganismelor intestinale, ceea ce duce la consecințe prediabetice, cum ar fi rezistență la insulină, boli de inimă, accident vascular cerebral, obezitate și risc de mortalitate (Bansal, 2015). În cantități mari, SCN adăugat în alimente sau în consum, în special peste 1g pentru o perioadă lungă de timp, este susceptibil de a induce tulburări de digestie și de a favoriza inflamația hepatică (Bian și colab., 2017).

Ureea este o sursă importantă de azot în agricultură și este utilizată ca îngrășământ și aditiv pentru hrana animalelor. În organismul uman, ureea este produsă de metabolismul proteic din ficat și rinichi prin ciclul ornitinei, prin combinarea a două molecule de amoniac (NH_3) cu o moleculă de dioxid de carbon (CO_2) și este ulterior excretată ca un constituent al urinei (Matsumoto și colab., 2019). Deși este utilizat ca îngrășământ, în unele țări asiatice, este utilizată și ca agent de prelucrare a alimentelor în fabricile de orez. Ureea este un produs chimic netoxic (LD_{50} este de 15 g/kg pentru șobolani) în limita unei doze optime, iar doza aprobată pentru consumul de uree este de 250 mg/kg/zi. O cantitate excesivă de aport de uree poate provoca leziuni tisulare, în special la nivelul ficatului și al rinichilor, precum și dermatită (Shahzad și colab., 2012).

Cunoscând faptele menționate mai sus, autorii unui studiu și-au propus să investigheze efectele toxice ale FML, SCN și ureei folosind modelul de testare eucariot *Allium cepa* (Bhuia și colab., 2023). Cu ajutorul testului *Allium*, s-a demonstrat un efect toxic dependent de concentrație și de timpul de expunere. Creșterea slabă a rădăcinilor de ceapă la concentrații ridicate, datorită acțiunii activității meristemice apicale și a elongării celulelor în procesul de diferențiere, exprimă genotoxicitate. Valorile IC_{50} au crescut, de asemenea, treptat, odată cu creșterea timpului de expunere până la 48 h, datorită reparării și adaptării celulare a sistemelor biologice cu timpi de expunere lungi, dar la 72 h, valorile au fost reduse pentru daune permanente (Bhuia și colab., 2023). Nu doar concentrația sau doza, ci și timpul de expunere afectează toxicocinetica și toxicodinamica substanțelor toxice. În acest studiu, s-a observat că FML și SCN au exercitat mai multe efecte toxice la concentrațiile lor de testare mai mari și la 48 și 72 de ore de expunere. Acest lucru a fost confirmat și de cea mai mare concentrație (500 $\mu\text{g/mL}$) testată pentru uree la 72 h, care a inhibat semnificativ profilul creșterii rădăcinilor al *A. cepa*. Studiul sugerează că sunt necesare măsuri de precauție adecvate și reducerea la minimum a dozelor în cazul utilizării industriale și locale a acestor substanțe chimice, deoarece substanțele chimice au produs o toxicitate dependentă de concentrație în acest sistem de testare eucariot (Bhuia și colab., 2023).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Adeyemo O.A., Farinmade A.E. 2013. Genotoxic and cytotoxic effects of food flavor enhancer, monosodium glutamate (MSG) using *Allium cepa* assay. *Afr. J. Biotechnol.* 12:1459–1466.
- Albuquerque B.R., Oliveira M.B.P.P., Barros L., Ferreira I.C.F.R. 2021. Could fruits be a reliable source of food colorants? Pros and cons of these natural additives. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 61(5):805-835.
- American Medical Association; Council on Scientific Affairs. 2004. Labeling of Nitrite Content of Processed Foods. Chicago, IL: American Medical Association.
- ANSES. 2017. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3 (INCA 3) (<https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de>, accesat în 10.06.2023)
- Bansal N. 2015. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes.* 6(2):296-303.
- Başak K., Başak P.Y., Doğuç DK., Aylak F., Oğuztüzün S., Bozer B.M., Gültekin F. 2017. Does maternal exposure to artificial food coloring additives increase oxidative stress in the skin of rats? *Hum Exp Toxicol.* 36(10):1023-1030.
- Bhuia M.S., Siam M.S.H., Ahamed M.R., Roy U.K., Hossain M.I., Rokonzaman M., Islam T., Sharafat R., Bappi M.H., Mia M.N., Emamuzzaman M., de Almeida R.S., Coutinho H.D.M., Raposo A., Alturki H.A., Islam M.T. 2023. Toxicity Analysis of Some Frequently Used Food Processing Chemicals Using *Allium cepa* Biomonitoring System. *Biology (Basel).* 12(5):637.
- Bian X., Tu P., Chi L., Gao B., Ru H., Lu K. 2017. Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food Chem Toxicol.* 107:530-539.
- Blum A., Balan S.A., Scheringer M., Trier X., Goldenman G., Cousins IT., Diamond M., Fletcher T., Higgins C., Lindeman A.E., Peaslee G., de Voogt P., Wang Z., Weber R. 2015. The Madrid Statement on Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs). *Environ Health Perspect.* 123(5):A107-11.
- Bouvard V., Loomis D., Guyton KZ., Grosse Y., Ghissassi F.E., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Mattock H., Straif K., International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. 2015. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 16(16):1599-600.
- Carocho M., Morales P., Ferreira I.C.F.R. 2015. Natural food additives: quo vadis?. *Trends Food Sci Technol.* 45:284-295.
- Carocho, M., Barreiro, M.F., Morales, P., Ferreira I.C.F.R. 2014. Adding Molecules to Food, Pros and Cons: A Review on Synthetic and Natural Food Additives. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 13: 377-399.
- Chavent M., Kuentz-Simonet V., Liquet B., Saracco, J. 2012. ClustOfVar: An R Package for the Clustering of Variables. *Journal of Statistical Software.* 50(13): 1–16.
- Chazelas E., Deschasaux M., Srour B., Kesse-Guyot E., Julia C., Alles B., Druesne-Pecollo N., Galan P., Hercberg S., Latino-Martel P., Esseddik Y., Szabo F., Slamich P., Gigandet S., Touvier M. 2020. Food additives: distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market. *Sci Rep.* 10(1):3980.
- Chen Z., Zhou D., Wang Y., Zhao L., Hu G., Liu J., Feng H., Long C., Yan T., Zhou S., Jia G. 2018. Combined effect of titanium dioxide nanoparticles and glucose on the cardiovascular system in young rats after oral administration. *J Appl Toxicol.* 39(4):590-602.
- Ciobanu D.G. 2019. A review about phytotoxicity with a focus on the *Allium* test. *BIOSTUDENT*, vol. 2 (2), pp. 65-74
- Datcu A.-D., Ciobanu D.-G., Boros B.-V., Ostafe V., Ianovici N. 2020. A new approach for phytotoxicity testing using *Allium cepa* bulbs, *Romanian Biotechnological Letters.* 25(2): 1488-1494
- Dixit S., Khanna S.K., Das M. 2013. All India survey for analyses of colors in sweets and savories: exposure risk in Indian population. *J Food Sci.* 78(4):T642-7.
- Dufossé L., Fouillaud M., Caro Y., Mapari S.A., Sutthiwong N. 2014. Filamentous fungi are large-scale producers of pigments and colorants for the food industry. *Curr Opin Biotechnol.* 26:56-61.
- Durazzo A., Carocho M., Heleno S., Barros S., Souto E. B., Santini A., Lacarini M. 2022. Food dyes and health: Literature quantitative research analysis. *Measurement: Food.* 7:100050.
- EFSA J. 2015. Scientific Opinion on the re-evaluation of ascorbic acid (E 300), sodium ascorbate (E 301) and calcium ascorbate (E 302) as food additives (<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4087>, accesat în 10.06.2023)
- Egnell M., Hercberg S., Julia C. 2019. Development and validation of the Nutri-Score A colour-coded summary front-of-pack nutrition label. *eFOOD Lab_International.*
- Fahim S.M., Hossain M.S., Sen S., Das S., Hosssain M., Ahmed T., Rahman S.M.M., Rahman M.K., Alam S. 2021. Nutrition and Food Security in Bangladesh: Achievements, Challenges, and Impact of the COVID-19 Pandemic. *J Infect Dis.* 224:S901-S909.
- FAO. 2018. Codex General Standard for Food Additives (Codex STAN 192-1995)
- Food additives permitted for direct addition to food for human consumption - food preservatives - sodium nitrite. 2005. *Fed Regist.*
- Fouillaud M., Venkatchalam M., Girard-Valenciennes E., Caro Y., Dufossé L. 2016. Anthraquinones and Derivatives from Marine-Derived Fungi: Structural Diversity and Selected Biological Activities. *Mar Drugs.* 14(4):64.
- González-Bermúdez CA., López-Nicolás R., Peso-Echarri P., Frontela-Saseta C., Martínez-Graciá C. 2018. Effects of different thickening agents on infant gut microbiota. *Food Funct.* 9(3):1768-1778.

- Gupta R., Polaka S., Rajpoot K., Tekade M.K. 2022. Pharmacokinetics and Toxicokinetic Considerations. ed. 1, Editura Academic Press: Cambridge. 117-144 p.
- Hall KD., Ayuketah A., Brychta R., Cai H., Cassimatis T., Chen KY., Chung ST., Costa E., Courville A., Darcey V., Fletcher LA., Forde CG., Gharib AM., Guo J., Howard R., Joseph PV., McGehee S., Ouwerkerk R., Rasinger K., Rozga I., Stagliano M., Walter M., Walter P.J., Yang S., Zhou M. 2019. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab.* 30(1):67-77.
- Hashemi-Shahraki F., Shareghi B., Farhadian S. 2021. Characterizing the binding affinity and molecular interplay between quinoline yellow and Pepsin. *Journal of Molecular Liquids.* 341: 117317.
- Hauser R., Skakkebaek NE., Hass U., Toppari J., Juul A., Andersson AM., Kortenkamp A., Heindel JJ., Trasande L. 2015. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(4):1267-77.
- Herberg S., Castetbon K., Czernichow S., Malon A., Mejean C., Kesse E., Touvier M., Galan P. 2010. The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health.* 10:242.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2010. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 94:v-vii, 1-412.
- Islam R., Mahmud S., Aziz A., Sarker A., Nasreen M. 2015. A comparative study of present status of marketing of formalin treated fishes in six districts of Bangladesh. *Food Nutr. Sci.* 6:124.
- Landrigan P.J., Goldman L.R. 2011. Children's vulnerability to toxic chemicals: a challenge and opportunity to strengthen health and environmental policy. *Health Aff (Millwood).* 30(5):842-850.
- Leme D.M., de Angelis Dde F., Marin-Morales M.A. 2008. Action mechanisms of petroleum hydrocarbons present in waters impacted by an oil spill on the genetic material of *Allium cepa* root cells. *Aquat Toxicol.* 88(4):214-9.
- Maffini MV., Trasande L., Neltner TG. 2016. . Perchlorate and diet: human exposures, risks, and mitigation strategies. *Curr Environ Health Rep.* 3(2):107-117.
- Matsumoto S., Häberle J., Kido J., Mitsubuchi H., Endo F., Nakamura K. 2019. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 64(9):833-847.
- Meghla Y.T. 2018. Quantitative Analysis of Artificial Sweeteners in Soft Drink Samples. Doctoral Dissertation. BRAC University.
- Mervish NA., Pajak A., Teitelbaum SL., Pinney SM., Windham GC., Kushi LH., Biro FM., Valentin-Blasini L., Blount BC., Wolff MS., Breast Cancer and Environment Research Project (BCERP). 2016. Thyroid Antagonists (Perchlorate, Thiocyanate, and Nitrate) and Childhood Growth in a Longitudinal Study of U.S. Girls. *Environ Health Perspect.* 124(4):542-9.
- Miyazaki T., Shirakami Y., Kubota M., Ideta T., Kochi T., Sakai H., Tanaka T., Moriwaki H., Shimizu M. 2016. Sodium alginate prevents progression of non-alcoholic steatohepatitis and liver carcinogenesis in obese and diabetic mice. *Oncotarget.* 7(9):10448-58.
- Monteiro CA., Cannon G., Moubarac JC., Levy RB., Louzada MLC., Jaime PC. 2017. Te UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 1-13.
- Moog NK., Entringer S., Heim C., Wadhwa PD., Kathmann N., Buss C. 2017. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience.* 342:68-100.
- Owolarafe T.A., Salawu K., Ihegboro G.O., Ononamadu C.J., Alhassan A.J., Wudil A.M. 2020. Investigation of cytotoxicity potential of different extracts of *Ziziphos mauritiana* (Lam) leaf *Allium cepa* model. *Toxicol Rep.* 7:816-821.
- Panda B.B., Achary V.M. 2014. Mitogen-activated protein kinase signal transduction and DNA repair network are involved in aluminum-induced DNA damage and adaptive response in root cells of *Allium cepa* L. *Front Plant Sci.* 5:256.
- Roehrs M., Conte L., da Silva DT., Duarte T., Maurer LH., de Carvalho JAM., Moresco RN., Somacal S., Emanuelli T. 2017. Anatto carotenoids attenuate oxidative stress and inflammatory response after high-calorie meal in healthy subjects. *Food Res Int. (Pt 1):*771-779.
- Russel P.J. 2002. Chromosomal mutation. *Genetics.* 595-621.
- Sahani S., Sharma Y.C. 2021. Advancements in applications of nanotechnology in global food industry. *Food Chem.* 342:128318.
- Sambu S., Hemaram U., Murugan R., Alsofi A.A. 2022. Toxicological and Teratogenic Effect of Various Food Additives: An Updated Review. *Biomed Res Int.* 2022:6829409.
- Samoilov A.V., Suraeva N.M., Zaitseva M.V., Kurbanova M.N., Stolbova V.V., 2019. Comparative assessment of artificial sweeteners toxicity via express biotest. *Health Risk Analysis.* no. 2. 83-90. DOI: 10.21668/health.risk/2019.2.09.eng
- Seachrist DD., Bonk KW., Ho SM., Prins GS., Soto AM., Keri RA. 2016. A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reprod Toxicol.* 59:167-82.
- Shahzad M.N., Javed M.T., Shabir S., Irfan M., Hussain R. 2012. Effects of feeding urea and copper sulphate in different combinations on live body weight, carcass weight, percent weight to body weight of different organs and histopathological tissue changes in broilers. *Exp Toxicol Pathol.* 64(3):141-7.

- Shomaji S., Masna N.V.R., Ariando D., Deb Paul S., Horace-Herron K., Forte D., Mandal S., Bhunia S. 2021. Detecting Dye-Contaminated Vegetables Using Low-Field NMR Relaxometry. *Foods*. 10(9):2232.
- Smith T.J., Wolfson J.A., Jiao D., Crupain M.J., Rangan U., Sapkota A., Bleich S.N., Nachman K.E. 2015. Caramel color in soft drinks and exposure to 4-methylimidazole: a quantitative risk assessment. *PLoS One*. 10(2):e0118138.
- Soon J.M., Liu X. 2020. Chinese consumers' risk mitigating strategies against food fraud. *Food Control*. 115:107298.
- Steinmaus C., Pearl M., Kharrazi M., Blount B.C., Miller M.D., Pearce E.N., Valentin-Blasini L., DeLorenze G., Hoofnagle A.N., Liaw J. 2016. Thyroid Hormones and Moderate Exposure to Perchlorate during Pregnancy in Women in Southern California. *Environ Health Perspect*. 124(6):861-7.
- Stevens L.J., Burgess J.R., Stochelski M.A., Kuczek T. 2014. Amounts of artificial food colors in commonly consumed beverages and potential behavioral implications for consumption in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 53(2):133–140.
- Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X., Wu Y., Hazen S.L. 2013. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 368(17):1575-84.
- Trasande L., Attina T.M., Sathyanarayana S., Spanier A.J., Blustein J. 2018. Race/ethnicity-specific associations of urinary phthalates with childhood body mass in a nationally representative sample. *Environ Health Perspect*. 121(4):501.
- Trasande L., Shaffer R.M., Sathyanarayana S. și COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH. 2018. Food Additives and Child Health. *Pediatrics*. 142(2).
- US Environmental Protection Agency. 2009. Long-chain perfluorinated chemicals (PFCs) action plan (Long-Chain Perfluorinated Chemicals (PFCs) Action Plan (epa.gov), accesat în 10.06.2023)
- US Environmental Protection Agency. 2014. Emerging contaminants - perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA).
- US Food and Drug Administration, Background Document for the Food Advisory Committee. 2011. Certified color additives in food and possible association with attention deficit hyperactivity disorder in children (Background Document for the Food Advisory Committee, March 301-31, 2011 (archive-it.org), accesat în 10.06.2023)
- US Food and Drug Administration. 2011. Food advisory committee meeting (Food Advisory Committee meeting transcript, March 31, 2011 (archive-it.org), accesat în 10.06.2023)
- US Food and Drug Administration. 2014. Bisphenol A (BPA): Use in Food Contact Application (<https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/bisphenol-bpa-use-food-contact-application>, accesat în 10.06.2023)
- US Food and Drug Administration. 2015. Filing of food additive petition. *Fed Regist*. 80(50):13508– 13510.
- US Food and Drug Administration. 2016. Summary of color additives for use in the United States in foods, drugs, cosmetics, and medical devices (Summary of Color Additives for Use in the United States in Foods, Drugs, Cosmetics, and Medical Devices | FDA, accesat în 10.06.2023)
- van Borkulo C.D., Borsboom D., Epskamp S., Blanken T.F., Boschloo L., Schoevers R.A., Waldorp L.J. 2014. A new method for constructing networks from binary data. *Sci Rep*. 4:5918.
- Venil C.K., Dufossé L., Devi R.P. 2020. Bacterial Pigments: Sustainable Compounds With Market Potential for Pharma and Food Industry. *Frontiers in Sustainable Food Systems*. 4:100.
- Zota A.R., Calafat A.M., Woodruff T.J. 2014. Temporal trends in phthalate exposures: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2010. *Environ Health Perspect*. 122(3):235–241.
- Zou Y., Tian M. 2017. Fermentative production of melanin by *Auricularia auricularia*. *J Food Process Preserv*. 41(3): e12909.
- Zou Y., Hu W., Ma K., Tian M. 2017. Fermentative Production of Melanin by the Fungus *Auricularia auricula* Using Wheat Bran Extract as Major Nutrient Source. *Food Science and Technology Research*. 23:23-29.