

International Think Tank of
Human DignityThe Bioethics and Health
Law InstituteThe Iranian Association of
Medical Law

The Right to Healthy Eating: Raising Awareness about Carcinogenic Compounds in Heat Treated Meats

Dorsa Hoseinzadeh¹

1. Department of Food Science and Technology, Faculty of Agriculture, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

ABSTRACT

Background and Aim: The right to food is a universal human right. States have the primary responsibility to respect, protect and fulfil this right. This includes ensuring that people have the means to produce or prepare nutritious, safe and culturally acceptable food. Meat products are an important part of our daily diet and provide valuable nutrients for the human body. However, thermal processes cause changes in the texture, appearance, taste and chemical properties of meat by changing the structure of protein and other components. Heterocyclic aromatic amines (HAA) are one type of heat-induced contaminants of meat that are widely found in protein-containing food products with high carcinogenic and mutagenic properties. These potent mutagens are causative agents of several types of cancer at the nanogram/gram level and are 100 to 2000 times more toxic than aflatoxins and benzopyrenes, respectively. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has also classified some of these amines as carcinogenic and a threat to human health, which highlights the importance of studying the mechanisms of their formation and control in food safety research. The production of heterocyclic aromatic amines increases with increasing temperature and heating time and their presence depends on factors such as meat type, presence of precursors, water activity and cooking method in addition to temperature and time. The use of natural antioxidants found in plant extracts has recently been considered as a promising method to prevent the formation of these amines. In order to improve meat products, this article focuses on the formation, metabolism, biological monitoring and proposed methods to inhibit the production of these contaminants.

Methods: The method of the present study is a traditional review and Google Scholar search engine was utilized for searching specific keywords. The reviewed sources included reputable journals based on chemistry, nutrition and food industry contents.

Ethical Considerations: In the present study, the ethical aspects of library research, including originality of texts, honesty and trustworthiness, were considered.

Results: The production of heterocyclic aromatic amines increases with increasing temperature and heating time and their presence depends on factors such as meat type, presence of precursors, water activity and cooking method in addition to temperature and time. The use of natural antioxidants found in plant extracts has recently been considered as a promising method to prevent the formation of these amines. In order to improve meat products, this article focuses on the formation, metabolism, biological monitoring and proposed methods to inhibit the production of these contaminants.

Conclusion: Heterocyclic aromatic amines (HAAs) are a type of pollutant resulting from the heating of meat that has mutagenic and carcinogenic properties. Due to the high toxicity of these compounds, it is essential to eliminate them from the human diet. There are various methods to control HAAs; preventive methods such as reducing water activity, selecting meat and appropriate cooking methods can be used, or various reduction techniques can be used, such as using spices and natural plant extracts containing antioxidants, sulfur-containing compounds and technologies such as cold plasma and various adsorbents. The most important factor determining the formation of these compounds in home methods is the cooking method, which is best done at low heat and for a shorter time.

Keywords: Antioxidant; Mutagen; Heat; Cancer; Meat

Corresponding Author: Dorsa Hoseinzadeh; **Email:** dorsahz87@gmail.com

Received: August 25, 2025; **Accepted:** October 23, 2025; **Published Online:** November 29, 2025

Please cite this article as:

Hoseinzadeh D. The Right to Healthy Eating: Raising Awareness about Carcinogenic Compounds in Heat Treated Meats. Health Law Journal. 2025; 3: e17.



حق بر تغذیه سالم: آگاهی بخشی در خصوص ترکیبات سرطان‌زای گوشت‌های حرارت‌دیده

دorsa حسین‌زاده^۱

۱. گروه علوم و مهندسی صنایع غذایی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: حق غذا یک حق جهانی بشر است. دولت‌ها مسئولیت اصلی احترام، حفاظت و تحقق این حق را بر عهده دارند. این شامل اطمینان از این است که مردم ابزار تولید یا تهیه غذایی مغذی، عاری از مواد مضر و از نظر فرهنگی قابل قبول را داشته باشند. فرآورده‌های گوشتی بخش مهمی از رژیم غذایی روزانه ما هستند و مواد مغذی ارزشمندی را برای بدن انسان فراهم می‌کنند. با این حال، فرآیندهای حرارتی با تغییر ساختار پروتئین و سایر مواد تشکیل‌دهنده آن، باعث می‌شوند تغییراتی در بافت، ظاهر، طعم و خواص شیمیایی گوشت رخ دهد. آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک (HAA) یکی از انواع آلاینده‌های ناشی از حرارت‌دهی گوشت هستند که به طور گسترده در محصولات غذایی حاوی پروتئین با خواص سرطان‌زایی و جهش‌زایی قوی یافت می‌شوند. این جهش‌زاهای قوی، عامل ایجاد چندین نوع سرطان در سطح نانوگرم بر گرم هستند و به ترتیب ۱۰۰ تا ۲۰۰۰ برابر قوی‌تر از آفلاتوکسین‌ها و بنزوپیرن‌ها می‌باشند. آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) نیز برخی از این آمین‌ها را به عنوان عوامل سرطان‌زا و تهدیدکننده سلامت انسان طبقه‌بندی کرده است که همین موضوع اهمیت مطالعه روش‌های تشکیل و کنترل آن‌ها را در تحقیقات ایمنی مواد غذایی برجسته می‌کند.

روش: روش مطالعه حاضر مرور سنتی بوده و برای جستجوی واژگان کلیدی از موتور جستجوگر گوگل اسکالر (Google Scholar) استفاده گردیده است. منابع بررسی‌شده شامل ژورنال‌های معتبر با محوریت موضوعات شیمی، تغذیه و صنایع غذایی می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی: در پژوهش حاضر جنبه‌های اخلاقی مطالعه کتابخانه‌ای شامل اصالت متون، صداقت و امانتداری رعایت شده است.

یافته‌ها: تولید آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک با افزایش دما و مدت زمان حرارت‌دهی افزایش می‌یابد و وجود آن‌ها علاوه بر دما و زمان به عواملی مانند نوع گوشت، حضور پیش‌سازها، فعالیت آبی و روش طبخ بستگی دارد. استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی موجود در عصاره‌های گیاهی اخیراً به عنوان روشی امیدوارکننده برای جلوگیری از تشکیل این آمین‌ها مورد توجه قرار گرفته است. به منظور ارتقای فرآورده‌های گوشتی، این مقاله بر تشکیل، متابولیسم، نظارت بیولوژیکی و روش‌های پیشنهادی برای مهار تولید این آلاینده‌ها متمرکز شده است.

نتیجه‌گیری: آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک (HAAs) یکی از انواع آلاینده‌های ناشی از حرارت‌دهی گوشت هستند که خاصیت جهش‌زایی و سرطان‌زایی دارند. با توجه به سمیت بسیار زیاد این ترکیبات حذف آن‌ها از رژیم غذایی انسان ضروری می‌باشد. روش‌های مختلفی برای مهار آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک وجود دارد: می‌توان از روش‌های پیشگیرانه مانند کاهش فعالیت آبی، انتخاب گوشت و روش پخت مناسب استفاده کرد یا از تکنیک‌های مختلف کاهش، مانند استفاده از ادویه‌ها و عصاره‌های گیاهی طبیعی حاوی آنتی‌اکسیدان‌ها، ترکیبات حاوی سولفور و تکنولوژی‌هایی مانند پلاسمای سرد و جاذب‌های مختلف بهره برد. مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده تشکیل این ترکیبات در روش‌های خانگی شیوه پخت غذا می‌باشد که بهتر است با حرارت کم و مدت زمان کمتری صورت گیرد.

واژگان کلیدی: آنتی‌اکسیدان؛ جهش‌زا؛ حرارت؛ سرطان؛ گوشت

نویسنده مسئول: دorsa حسین‌زاده؛ پست الکترونیک: dorsahz87@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۰۳؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۸/۰۱؛ تاریخ انتشار: ۱۴۰۴/۰۹/۰۸

خواهشمند است این مقاله به روش زیر مورد استناد قرار گیرد:

Hoseinzadeh D. The Right to Healthy Eating: Raising Awareness about Carcinogenic Compounds in Heat Treated Meats. Health Law Journal. 2025; 3: e17.

مقدمه

شناخت خطرات بالقوه پنهان در رژیم غذایی روزمره خطرات ابتلای انسان به انواع بیماری‌ها را افزایش داده و حق غذای سالم انسان را به خطر می‌اندازد. به طور مثال مطالعات متعددی رابطه بین مصرف گوشت و افزایش خطر ابتلا به انواع مختلف سرطان را نشان داده‌اند (۱). علاوه بر تأثیر رژیم غذایی بر بروز سرطان در انسان، شواهد محکمی وجود دارد که نشان می‌دهد ترکیبات جهش‌زای موجود در محصولات غذایی فرآورده‌هایی را در جهت ظهور ساختارهای غیر طبیعی و اغلب بدخیم در بدن انسان آغاز می‌کنند (۲). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که برای پخت محصولات گوشتی از روش‌های مختلف طبخ با دمای بالاتر از ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد استفاده می‌شود، از جمله کباب‌کردن (۳)، دودی‌کردن (۴)، برشته‌کردن (۵)، سرخ‌کردن و کباب‌کردن (۶)، آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک (HAAs) ترکیبات سرطان‌زای قوی هستند که توسط واکنش میلارد در گوشت‌های پخته‌شده ایجاد می‌شوند. اسیدهای آمینه آزاد، پروتئین، کراتینین، قندهای احیاکننده و نوکلئوزیدها پیش‌سازهای اصلی دخیل در تولید HAAهای قطبی و غیر قطبی هستند (۷).

آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک (HAAs) گروه متنوعی از مواد مضر هستند که با ساختار حلقوی خود مشخص می‌شوند و در طول فرآوری حرارتی منابع غذایی غنی از پروتئین، به ویژه گوشت، تولید می‌شوند. دمای بالا و زمان حرارت‌دهی (گریل، کباب، سرخ‌کردن) طولانی، تشکیل این نوع آمین‌ها را افزایش می‌دهد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که اسیدهای آمین‌های مانند فنیل‌آلانین، ترئونین، آلانین و همچنین قندهای احیاکننده، پیش‌سازهای تشکیل آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک هستند (۸). این آمین‌ها عمدتاً از طریق واکنش میلارد تشکیل می‌شوند. واکنش میلارد به عنوان مجموعه‌ای از واکنش‌های قهوه‌ای شدن پیچیده و غیر آنزیمی بین گروه‌های آمین آزاد اسیدهای آمینه (یا پپتیدها) و قندهای احیاکننده تعریف می‌شود که عمدتاً در سطوح رطوبت پایین رخ می‌دهد و به تشکیل ترکیبات معطر فرار در گوشت

پخته‌شده کمک می‌کند (۹). با توجه به واکنش‌های شیمیایی پیچیده‌ای که در این فرآیند دخیل هستند، توضیح دقیق سنتز آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک در فرآورده‌های گوشتی چالش‌برانگیز است، اگرچه آمین‌های مختلفی از فرآورده‌های گوشتی جداسازی و شناسایی شده‌اند، اما تنها برخی از مکانیسم‌های تشکیل این آمین‌ها تأیید شده‌اند (۱۰). مدت‌هاست که مشخص شده است فرآیند پخت و پز نقش کلیدی در تشکیل ترکیب جهش‌زای مضر در مواد غذایی طبیعی دارد و زمان و دمای پخت و پز از مهم‌ترین عوامل تولید آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک هستند (۱۱).

آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی منبع طبیعی ترکیبات زیست‌فعال هستند. آن‌ها نقش مهمی در سازگاری گیاه با چالش‌های محیطی دارند و برای سلامتی انسان نیز مفید هستند (۱۲). آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی مانند اسید اسکوربیک و فلاونوئیدها به عنوان بهترین آنتی‌اکسیدان‌های برون‌زا شناخته شده‌اند. در واقع، این ترکیبات نه تنها با حذف رادیکال‌های آزاد تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را مهار می‌کنند، بلکه به تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی درون‌زا بدن نیز کمک می‌کنند (۱۳). ترکیبات زیست‌فعال، به ویژه ترکیبات آنتی‌اکسیدانی موجود در عصاره‌های گیاهی در کاهش آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک نقش دارند. وجود آنتی‌اکسیدان‌ها در گیاهان و ادویه‌ها به عنوان مهارکننده‌های طبیعی ترکیبات جهش‌زا در گوشت فرآوری‌شده، توجهات زیادی را به خود جلب کرده است (۱۴).

وجود آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک در ماتریس‌های غذایی حرارت‌دیده و نظارت بر اثرات منفی این ترکیبات سمی بر سلامت انسان و مهار تشکیل آن‌ها در محصولات حرارت‌دیده یک امر ضروری است. این بررسی، اطلاعات دقیقی در خصوص آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک ارائه می‌دهد که مبتنی بر دانش حاصل از مطالعات پیشین است. تاکنون پیش تیمارها و روش‌های خالص‌سازی و تکنیک‌های تجزیه و تحلیل متعددی برای خالص‌سازی و کمی‌سازی این آمین‌ها در نمونه‌های غذایی به کار گرفته شده است. در این مقاله، مروری بر استراتژی‌های امیدوارکننده برای کاهش خطر آمین‌های

به یک حلقه پیریدین تشکیل شده است. این ترکیب به دلیل نیتروژن شبه پیریدینی، خاصیت بازی خود را حفظ می کند (۱۷).

۱-۳. آمین های مشتق شده از تiazول، اکسازول و ایزوتiazول: این ها آمین های آروماتیک هتروسیکلیک پنج وجهی هستند که حاوی نیتروژن و سایر هترواتم ها مانند گوگرد (تiazول، ایزوتiazول) یا اکسیژن (اکسازول) می باشند. تiazول یک حلقه آروماتیک پنج عضوی است که حاوی نیتروژن در موقعیت ۱ و گوگرد در موقعیت ۳ است. اکسازول یک هتروسیکل آروماتیک پنج عضوی مشابه تiazول است، اما در موقعیت ۳- آن اکسیژن جایگزین گوگرد شده است. ایزوتiazول ایزومری از تiazول است که اتم های نیتروژن و گوگرد در مجاورت یکدیگر (موقعیت های ۱، ۲) قرار دارند (۱۸).

۱-۴. آمین های ادغام شده: این دسته شامل آمین هایی است که در آن ها حلقه های هتروسیکلیک با سایر حلقه های آروماتیک ترکیب شده اند و ساختارهای دو حلقه ای یا چند حلقه ای پیچیده تری را تشکیل می دهند. به عنوان مثال از این گروه می توان به ایندول، کینولین، ایزو کینولین و سایر هتروسیکلیک های ادغام شده حاوی نیتروژن اشاره کرد (۲۱-۱۹).

۲. پیش سازهای آمین های آروماتیک هتروسیکلیک: پیش سازهای سنتر آمین های آروماتیک هتروسیکلیک به شرح زیر می باشند:

۱-۲. هتروسیکل های حاوی نیترو: ترکیبات حاوی نیترو با زنجیره باز و آروماتیک های جایگزین شده با نیترو، پیش سازهای معمولی هستند که برای تشکیل حلقه و در نتیجه تشکیل نیترو - هتروسیکل ها استفاده می شوند. مشتقات سیکلوهگزن و آمین های اولیه می توانند با هم واکنش داده و ترکیبات نیتروژن هتروسیکلیک حاوی گروه های نیترو تشکیل دهند. نیترو آروماتیک ها همچنین می توانند تحت جایگزینی یا حلقه زایی قرار گیرند تا چارچوب های هتروسیکلیک با عملکرد نیترو را ایجاد کنند (۲۲).

آروماتیک هتروسیکلیک توسط ترکیبات طبیعی و عصاره های گیاهی حاوی آنتی اکسیدان ها در گوشت های حرارت دیده ارائه شده است.

۱. انواع آمین های آروماتیک هتروسیکلیک: به طور کلی می توان آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را به ۴ دسته اصلی تقسیم کرد:

۱-۱. آمین های مشتق شده از پیرول، پیرازول، ایندول: در این آمین های هتروسیکلیک، اتم نیتروژن بخشی از حلقه پنج وجهی (پیرول، پیرازول) یا ساختارهای دو حلقه ای مانند ایندول است.

این آمین ها شامل آمین های مبتنی بر پیرول، پیرازول آمین ها و مشتقات ایندول هستند. پیرازول آمین ها حاوی یک حلقه پنج وجهی با دو اتم نیتروژن هستند: یکی شبه پیرول (که به آروماتیک بودن کمک می کند) و یک نیتروژن شبه پیریدین با یک جفت بازی تنها. پیرازول خاصیت بازی متوسطی (pKa ~14.2) از خود نشان می دهد و نسبت به پیرول، واکنش پذیری کمتری نسبت به الکتروفیل ها دارد. این ماده می تواند در جانشینی آروماتیک نوکلئوفیلی در موقعیت های کربنی خاص شرکت کند. مشتقات پیرازول فعالیت های بیولوژیکی گسترده ای، از جمله اثرات ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، ضد میکروبی و ضد سرطانی دارند (۱۵).

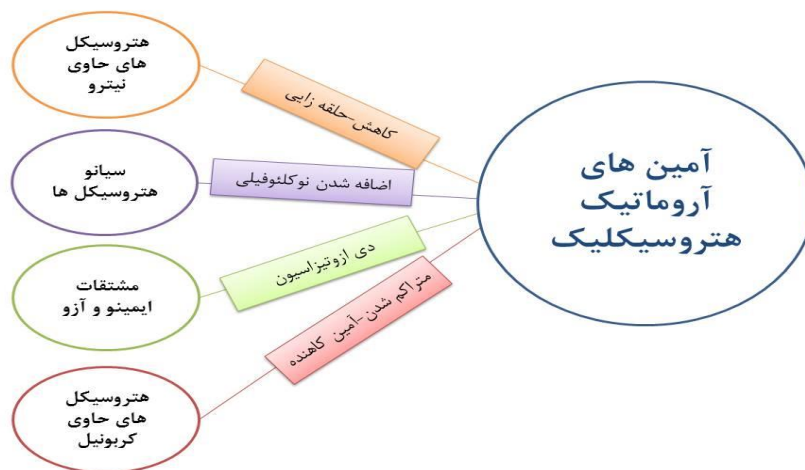
۱-۲. آمین های مشتق شده از پیریدین، پیریمیدین، پیرازین و کینولین: این آمین ها حاوی نیتروژن در حلقه های آروماتیک شش وجهی مانند پیریدین، پیریمیدین و پیرازین هستند. کینولین یک ساختار دو حلقه ای ادغام شده با یک حلقه بنزن متصل به پیریدین است. پیریمیدین، پیرازین و پیریدازین، حلقه های آروماتیک شش عضوی با دو اتم نیتروژن هستند که در موقعیت های مختلف قرار گرفته اند. پیریمیدین و پیرازین خواص الکترونیکی متمایزی دارند که بر واکنش پذیری و بازیسیته آن ها تأثیر می گذارد. پیریمیدین ها به دلیل نقششان در ساختارهای DNA/RNA و شیمی دارویی به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته اند (۱۶). کینولین یک سیستم دو حلقه ای ترکیبی است که از یک حلقه بنزن متصل

۲-۲. سیانو-هتروسیکل ها (Cyano-Heterocycles):

سیانو استامیدها و نیتریل های فعال به عنوان پیش سازهای مهم در سنتز هتروسیکل عمل می کنند. β -کتونیتریل ها، آریل استونیتریل ها و سایر مولکول های کوچک حاوی نیتریل در واکنش های چند جزئی شرکت می کنند و هتروسیکل های سیانو-جانشین شده را تولید می کنند. این پیش سازها به دلیل گروه سیانو واکنش پذیر خود، امکان جایگزینی های متنوع و بسته شدن حلقه ها را فراهم می کنند (۲۳).

۲-۳. مشتقات ایمینو و آزو (Imino and Azo Derivatives):

آمین های آروماتیک، هنگامی که دی آزوتیزه می شوند (با اسید نیتریک واکنش می دهند)، نمک های دیازونیوم تشکیل می دهند که واسطه های کلیدی در سنتز هتروسیکل های آزو هستند. پیش سازهای آمین آروماتیک، واکنش های جفت شدن را برای تشکیل رنگ های آزو و مشتقات آزو هتروسیکل ممکن می سازند. مشتقات ایمینو از واکنش هایی که شامل آمین های اولیه و ترکیبات کربونیل هستند و تشکیل حلقه هتروسیکل را تسهیل می کنند، حاصل می شوند (۲۴).



شکل ۱: مسیرهای سنتز آمین های آروماتیک هتروسیکلیک از پیش سازهای یادشده

۲-۴. هتروسیکل های حاوی کربونیل (Carbonyl-Containing Heterocycles):

کتون ها، آلدیدها و آسیل سیلان ها پیش سازهای اساسی کربونیل هستند. این ترکیبات در حضور آمین ها یا سایر نوکلفیل ها، واکنش های تراکمی یا آمیناسیون را انجام می دهند تا هتروسیکل های کربونیل α -آمینو را تشکیل دهند. بتا-دی کتون ها و دی کتون های جایگزین شده با تری فلورومتیل معمولاً برای معرفی گروه های عاملی کربونیل در طول سنتز آمین هتروسیکل استفاده می شوند (۲۵).

۳. مسیرهای تشکیل: واکنش های چند جزئی، واکنش های حلقه زایی، واکنش های جانشینی نوکلفوبیلی، واکنش های کاهش و آمیناسیون مستقیم از مسیرهای تأیید شده تشکیل آمین های هتروسیکلیک هستند. در مواد غذایی و گوشت های حرارت دیده، بیشتر واکنش های تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک از طریق واکنش های حرارتی پیچیده ای ناشی از واکنش میلارد اتفاق می افتد. در واقع، این روند بیشتر یک ترکیب از واکنش های چند مرحله ای در پخت گوشت است که نسبت به مسیرهای سنتزی آزمایشگاهی تفاوت اساسی دارد. در واقع، این روند بیشتر یک ترکیب از واکنش های

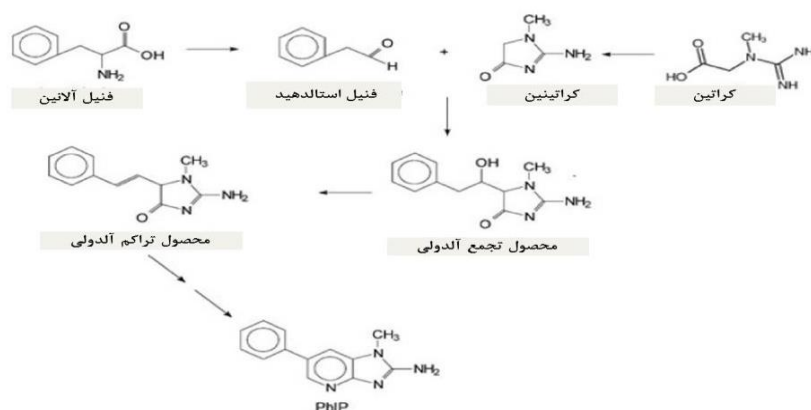
چند مرحله‌ای در پخت گوشت است که نسبت به مسیرهای سنتزی آزمایشگاهی تفاوت اساسی دارد. بنابراین تشکیل آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک طی واکنش میلارد بر اساس فرآیندی پیچیده و چند مرحله‌ای است که شامل تشکیل ایمین، بازآرایی، تجزیه و در نهایت حلقه‌زایی هتروسیکلیک می‌باشد.

۳-۱. آمینو-ایمیدازوآزارن‌ها: مکانیسم‌های تولید آمینو-ایمیدازوآزارن‌ها، به دلیل ساختارهای متنوع و پیچیده آن‌ها، به طور کامل شناخته نشده‌اند. تحقیقات فعلی نشان می‌دهد که تشکیل آمینو-ایمیدازوآزارن‌ها ممکن است از طریق عملکرد ترکیبی گونه‌های کربونیل واکنش‌پذیر و رادیکال‌های آزاد رخ دهد (۲۶). تشکیل آمینو-ایمیدازوآزارن‌ها معمولاً شامل واکنش کراتینین با آمونیاک و گونه‌های کربونیل واکنش‌پذیر خاص است که به عنوان «معرف‌های محدودکننده» برای تشکیل آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک عمل می‌کنند و از منابع مختلفی به وجود می‌آیند (۲۷).

کراتین/کراتینین، قندهای احیاکننده و اسیدهای آمینه پیش‌سازهای اصلی کینولین‌ها و کینوکسالی‌ها هستند (۲۸). مسیرهای احتمالی برای تولید آن‌ها را می‌توان به شرح زیر خلاصه کرد: ۱- قندهای احیاکننده و اسیدهای آمینه تحت واکنش اشتراک قرار می‌گیرند و پیریدین و پیرازین را تشکیل می‌دهند، در حالی که کراتین در اثر حرارت به کراتینین تجزیه می‌شود؛ ۲- کینولین‌ها یا کینوکسالی‌ها از طریق واکنش آلدولی میان مشتقات پیرازین یا پیریدین با ترکیباتی مانند کراتینین و آلدئیدها که در مرحله قبل تولید شدند، تشکیل می‌شوند (۲۶). تفاوت بین تشکیل کینولین و

کینوکسالی‌ن در واکنش پیریدین یا پیرازین با کراتینین نهفته است (۲۶). علاوه بر این، رادیکال‌های آلکیل پیریدین و رادیکال‌های دی آلکیل پیرازین که از اکسیداسیون قندهای احیاکننده و اسیدهای آمینه در دماهای بالا تشکیل می‌شوند، ممکن است مستقیماً با آلدئیدها و کراتینین واکنش دهند و به ترتیب انواع مختلفی از کینولین یا کینوکسالی‌ن تولید کنند (۲۹). با این حال، فقدان مرجع معتبر منجر به بحث و جدل پیرامون این مکانیسم شده است.

مکانیسم تشکیل PhIP از طریق برچسب‌گذاری ایزوتوپی به خوبی نشان داده شده و به طور گسترده پذیرفته شده است (شکل ۲). مکانیسم پیشنهادی تشکیل PhIP را می‌توان در چهار مرحله خلاصه کرد: ۱- فنیل‌آلانین تحت تخریب اشتراک قرار می‌گیرد تا فنیل‌استالدهید تولید کند، در حالی که کراتین به صورت حرارتی تجزیه می‌شود تا کراتینین تشکیل شود؛ ۲- فنیل‌استالدهید و کراتینین تحت تراکم آلدولی و سپس دهیدراسیون قرار می‌گیرند؛ ۳- واکنش‌های حرارتی، فنیل‌آلانین، کراتین و کربوهیدرات‌ها را تجزیه می‌کنند تا فرمالدئید و آمونیاک تولید شود؛ ۴- فرمالدئید و آمونیاک با واسطه‌ها ترکیب می‌شوند تا یک حلقه پیریدین کامل تشکیل دهند (۳۰)، در نتیجه، تشکیل آمینو-ایمیدازوآزارن‌ها را نمی‌توان صرفاً به واکنش میلارد نسبت داد، بلکه می‌توان آن را به هر فرآیندی که کربونیل‌های واکنش‌پذیر و رادیکال‌های آزاد لازم را تولید می‌کند نسبت داد. برای درک کامل مسیرهای جامع تشکیل آمینو-ایمیدازوآزارن‌ها، تحقیقات بیشتری لازم است.



شکل ۲: مسیر تشکیل PhIP

۲-۳. آمینوکاربولین ها: معمولاً پیش سازهای اسید آمینه، مانند تریپتوفان، فنیل آلانین، گلوتامات یا اورنیتین، پتانسیل تولید رادیکال های فعال و محصولات دامیناسیون یا دکربوکسیلاسیون را در دماهای بالا دارند که منجر به تولید آمینوکاربولین ها می شود (۳۲). سنتز بتا-کربولین ها شامل گونه های کربونیل واکنش پذیر و رادیکال های آزاد است. استالدهید و آلفا-کتو اسید که در طول واکنش مایلارد تولید می شوند، واسطه های کلیدی در تشکیل بتا-کربولین هستند. تجزیه و تحلیل های طیف سنجی رزونانس اسپین الکترون (ESR) دخالت رادیکال های آلکیل را در این فرآیند نشان داده است (۳۳).

بر اساس این شواهد، مکانیسم تشکیل بتا-کربولین ها روشن شده و به طور گسترده پذیرفته شده است: ۱- تریپتوفان در حضور گلوکز، محصول بازآرایی آمادوری را تولید می کند؛ ۲- یک واکنش بتالیمنیشن منجر به تشکیل یون های اکسونیوم مزدوج می شود؛ ۳- واسطه ها پس از شکستن پیوند کربن-کربن، وارد واکنش جانشینی هسته دوستی درون مولکولی می شوند که منجر به تشکیل بتا-کربولین می شود (۳۴).

۴. عوامل مؤثر بر تشکیل

۴-۱. عوامل شیمیایی

۴-۱-۱. دما و زمان حرارت دهی: آمین های آروماتیک هتروسیکلیک عمدتاً از طریق مسیر واکنش مایلارد تشکیل

می شوند که شامل واکنش های بین اسیدهای آمینه، کراتینین و قندهای احیاکننده در گوشت است. تخریب استرکر اسیدهای آمینه، واسطه های آلدید واکنش پذیر مانند فنیل استالدهید را تولید می کند که با کراتینین متراکم می شوند و تحت فرآیندهای بیشتری قرار می گیرند تا آمین های آروماتیک هتروسیکلیک مختلفی مانند PhIP، IQ و MeIQx تولید کنند. واسطه های رادیکالی و واکنش های تراکمی منجر به تشکیل حلقوی آمین های آروماتیک هتروسیکلیک می شوند. در دماهای پخت بالاتر (۱۷۵ درجه سانتی گراد و بالاتر)، سرعت تشکیل واسطه و حلقه زایی بعدی افزایش می یابد و منجر به تولید آمین های آروماتیک هتروسیکلیک بیشتر می شود. زمان پخت طولانی تر، واکنش های تخریب مایلارد و استرکر گسترده تری را ممکن می سازد و غلظت آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را افزایش می دهد. مطالعات نشان می دهد که افزایش تقریباً خطی یا نمایی در سطوح آمین های آروماتیک هتروسیکلیک با دما و زمان در فرآیندهای پخت و پز رایج مانند کباب کردن، گریل کردن یا سرخ کردن وجود دارد (۳۵).

اسیدهای آمینه با زنجیره های جانبی آروماتیک (مثلاً فنیل آلانین) تشکیل آمین هایی مانند PhIP را تسهیل می کنند. کراتینین نیز یک متابولیت عضلانی حاوی ساختار گوآنیدین حلقوی است که برای بسیاری از آمین ها ضروری

است همچنین تغییر در جایگزین های آلکیل و متیل روی حلقه های ایمیدازو یا کینوکسالین، انواع مختلف آمین ها را ایجاد می کند.

تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک در گوشت و فرآورده های گوشتی فرآوری شده به زمان و دمای حرارت دهی و روش پخت اعمال شده بستگی دارد، اما بیشترین تأثیر را از دما می پذیرد (۳۶). هدف از مطالعه پلاک (Polak) و همکارانش (۲۰۲۰ م.) ارزیابی اثرات دمای کباب کردن بر تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک با استفاده از دمای ۱۲۰ تا ۲۸۰ درجه سانتی گراد بود. در بین آمین ها، فراوان ترین آن ها PhIP بود که حداکثر ۲۸/۶۲ نانوگرم در گرم استیک خوک بود. بالاترین سطح کل آمین ها در استیک خوک کبابی شده با دمای ۲۸۰ درجه سانتی گراد (۲۹/۶۴ نانوگرم در گرم) یافت شد. این داده ها نشان می دهد که تشکیل آمین های سرطان زا در طول کباب کردن استیک های خوک را می توان با استفاده از دماهای کباب کردن پایین (≥ 240 درجه سانتی گراد) به حداقل رساند (۳۷). یان (Yan) و همکارانش (۲۰۲۱) اثر شرایط فرآیند را بر روی پروفایل های آمین آروماتیک هتروسیکلیک در گوشت خوک کباب شده در دماهای ۱۷۵، ۲۰۰، ۲۲۵ و ۲۵۰ درجه سانتی گراد به مدت ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۳۵ و ۴۰ دقیقه با استفاده از UHPLC-MS/MS بررسی کردند. پروفایل های مربوط به دماهای بالاتر، پراکندگی بیشتری نسبت به پروفایل های دماهای پایین تر دارند که نشان دهنده تأثیر دما بر غلظت آمین های آروماتیک هیدروسیکلیک است (۳۵). در کتف خوک، وقتی دمای پخت از ۷۰ درجه سانتی گراد به ۱۰۰ درجه سانتی گراد افزایش یافت، مقدار کل آمین های آروماتیک هیدروسیکلیک از ۷۶/۱ نانوگرم در گرم به ۹۱ نانوگرم در گرم افزایش یافت و هنگامی که زمان پخت از ۱ ساعت به ۴ ساعت افزایش یافت، مقدار کل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک به ۵۰/۲۳ درصد افزایش یافت.

۲-۱-۴. روش حرارت دهی: بخارپز کردن، جوشاندن در آب یا گرم کردن در میکروویو، روش های طبخی هستند که در دماهای پایین و معمولاً کمتر از ۱۰۰ درجه سانتی گراد عمل

می کنند. آمین های آروماتیک هتروسیکلیک در گوشت های تهیه شده تحت چنین شرایطی به مقدار بسیار کم شناسایی به طور کل شناسایی نمی شوند (۳۸). سطح تولید ترکیبات جهش زا در ماده غذایی، در روش های حرارت دهی خشک مانند سرخ کردن در ماهیتابه، به طور قابل توجهی بالاتر از طبخ در فر است (۳۹). پیش تیمار مایکروویو به مدت ۰، ۱، ۱/۵، ۲ یا ۳ دقیقه قبل از سرخ کردن در دمای ۲۰۰ درجه سانتی گراد یا ۲۵۰ درجه سانتی گراد به مدت ۶ دقیقه برای هر طرف، پیش سازهای آمین آروماتیک هتروسیکلیک، مانند کراتین، کراتینین، اسیدهای آمینه، گلوکز، آب و چربی را در ورقه های گوشت سرخ شده تا ۳۰ درصد کاهش داد و منجر به کاهش فعالیت جهش زایی تا ۹۵ درصد شد. این پدیده به علت انتقال حرارت غیر مستقیم به ماده غذایی از طریق تابش است (۴۰). تأثیر روش های مختلف پخت (آب پز کردن، سرخ کردن در ماهیتابه بدون روغن، سرخ کردن غوطه وری، پخت در فر و مایکروویو) بر تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک در گوشت سینه و ران بوقلمون بررسی شد. بیشترین مقدار کل آمین ها در گوشت سینه و ران نمونه های سرخ شده با روش غوطه وری در روغن مشاهده شد (۴۱).

۲-۴. عوامل شیمیایی

۲-۴-۱. چربی گوشت (نوع گوشت): ثابت شده است که میزان چربی و وضعیت اکسیداتیو آن نیز بر تشکیل مواد جهش زا تأثیر دارد. توانایی کارآمدتر چربی در انتقال گرما، رسیدن به دماهای بالاتر در مدت زمان نسبتاً کوتاهی را ممکن می سازد که این امر تولید آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را در گوشت افزایش می دهد. علاوه بر این، میزان چربی بالاتر، نسبت سایر پیش سازهای مورد نیاز برای تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک مانند کراتین، قندها و اسیدهای آمینه را کاهش می دهد. ثابت شده است که افزایش سطح چربی بیشتر از نسبت بهینه، میزان آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را کاهش می دهد (۳۸). نیز (Knize) و همکارانش گزارش داده اند که گوشت چرخ کرده حاوی ۳۰ درصد چربی، جهش زایی کمتری (۱۵۰۰۰۰ مبدل در هر

کیلوگرم گوشت تازه) نسبت به گوشت گاو حاوی ۱۵ درصد چربی (۲۳۰۰۰۰ مبدل در هر کیلوگرم) دارد. علاوه بر این، وضعیت اکسیداتیو چربی نیز بسیار مهم است. چربی اکسید شده سطح ترکیبات سرطان زا را در نمونه های آزمایش شده افزایش می دهد (۴۲).

۲-۲-۴. فعالیت آبی: آب یکی از اجزای مهم گوشت است و به عنوان یک واکنش دهنده و واسطه در طی حرارت دیدن گوشت و فرآورده های گوشتی عمل می کند. پیش سازهای مانند کراتین، اسیدهای آمینه و گلوکز از طریق آب به سطح گوشت منتقل می شوند، در نتیجه پیش سازها در معرض دماهای بالا در سطح قرار می گیرند و تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک افزایش می یابد (۴۳). کاهش میزان رطوبت یا فعالیت آب می تواند با محدود کردن انتقال این پیش سازها، تشکیل آمین ها را کاهش دهد (۴۴). با افزودن مخلوط تری پلی فسفات و سدیم کلرید (۴۵)، پروتئین سویا (۴۶) یا کربوهیدرات به محصولات حاوی گوشت چرخ کرده، آب به دام افتاده و منجر به کاهش تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک می شوند (۱). کاهش رطوبت شدید حاصل از جت های هوای گرم منجر به کاهش فعالیت آبی و کاهش سرعت تشکیل MeIQx, IQx و به ویژه DiMeIQx-4,8 در کتلت های گوشت گاو شد (۴۷). در بیکن سرخ شده در ماهیتابه، عملیات حرارتی اعمال شده به بیکن با فعالیت آبی حدود ۰/۹۳ باعث افزایش محتوای MeIQx شد (۴۸).

۳-۲-۴. ترکیبات طبیعی ماده غذایی: آنتی اکسیدان ها نه تنها اکسیداسیون چربی را مهار می کنند، بلکه در مهار رادیکال های آزاد نقش دارند. مشخص است که رادیکال های آزاد ممکن است در مکانیسم تولید آمین های آروماتیک هتروسیکلیک و واکنش مایلارد نقش داشته باشند. آنتی اکسیدان ها رادیکال های آزاد را از بین می برند و تشکیل آمین ها را کاهش می دهند و این می تواند واکنش های رادیکالی منتهی به تولید آمین ها را مهار کند (۴۹). هنگامی که نیتريت به محصولات گوشتی اضافه شد، چندین آمین آروماتیک هتروسیکلیک مانند Trp-P-1, Trp-P-2, Glu-P-1, Glu-

P-2 و AαC در شرایط اسیدی (پی اچ ۲) به مشتقات هیدروکسی خود در سیستم های مدل تبدیل شدند و فعالیت جهش زایی خود را از دست دادند (۳۱). تولید ترکیبات کینوکسالیین با افزودن توکوفرول (ویتامین E) کاهش می یابد. توکوفرول یک آنتی اکسیدان طبیعی است که فعالیت مهاری آن به علت خنثی سازی مستقیم رادیکال های آزاد است. علاوه بر این، محصولات تجزیه توکوفرول با پیش سازها واکنش می دهند و آن ها را از دسترس خارج می کنند. اسید اسکوربیک (به عنوان یک آنتی اکسیدان طبیعی) و ردوکتون، به ترتیب، می توانند به طور مشابه باعث کاهش آمین های آروماتیک هتروسیکلیک شوند (۱). اثر مهاری بخش کاروتنوئیدی گوجه فرنگی بر تشکیل ایمیدازوکینولین ها (MeIQx, IQx و DiMeIQx) در سیستم های مدل حاوی آب گوشت گاو خشک شده با انجماد گزارش شده است (۳۴).

۵. روش های کنترل تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک

۵-۱. کنترل پیش سازها: تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک تا حد زیادی تحت تأثیر پیش سازهای مختلف از جمله قندها، اسیدهای آمینه و کراتین (کراتینین) است که نقش حیاتی در تولید آمین های آروماتیک هتروسیکلیک دارند. با کنترل نوع و محتوای این پیش سازها، می توان تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را کاهش داد (۳۴). کراتینین که از حلقه زایی کراتین در دماهای بالا تشکیل می شود، به عنوان یک پیش ساز حیاتی برای آمینو-ایمیدازوآزارن ها عمل می کند و در واکنش هیدروکسیل آلدئید نقش دارد. علاوه بر این، تشکیل حلقه های ایمیدازول، که برای تشکیل کینوکسالیین و کینولین ضروری هستند، به کراتینین وابسته است. بنابراین، مهار کراتینین می تواند به طور مؤثر مانع تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک شود (۵۰). وقتی میزان کربوهیدرات از کراتین بیشتر شود، قندهای احیا کننده اضافی ترجیحاً از طریق واکنش مایلارد، ۵-هیدروکسی متیل-۲-فورفورال تشکیل می دهند که با واکنش با کراتینین، تشکیل آمینو-ایمیدازوآزارن ها را مهار می کند

(۵۱). برای مثال، موادی مانند سینامالدهید (Cinnamaldehyde) در دارچین، تیموکینون (Thymoquinone) در زیره سیاه، پپیرین (Piperine) در فلفل سیاه، کورکومین (Curcumin) و آلیسن (Allicene) در کنگر فرنگی که حاوی گروه های الکتروفیلی هستند، به راحتی با نوکلئوفیل های غنی از الکترون، ترکیبات کووالانسی تشکیل می دهند و در نتیجه تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را مهار می کنند (۵۲-۵۳). رطوبت بیش از حد در محصولات گوشتی می تواند منجر به انتقال پیش سازها به سطح محصول شود و در نتیجه تشکیل آمین ها را افزایش دهد. گرم کردن گوشت چرب به دلیل افزایش قابلیت انتقال حرارت، منجر به تولید آمین های بیشتر می شود، به طوری که گوشت با چربی بیشتر احتمال بیشتری دارد که به دمای حرارتی لازم برای تولید آمین های آروماتیک هتروسیکلیک برسد و در نتیجه، پیش سازهای مختلف بیشتر مستعد واکنش هستند (۳۴).

۶. تنظیم واسطه ها

۶-۱. خنثی سازی رادیکال های آزاد: آنتی اکسیدان های مشتق شده از مواد غذایی که به طور طبیعی سرشار از ترکیبات فنلی هستند، با حذف رادیکال های آزاد در سیستم واکنش، توانایی مهار تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را دارند (۵۴). نمونه هایی از چنین آنتی اکسیدان هایی شامل پوست سیب خشک شده، چای سبز، روغن زیتون، رزماری، سیر، پیاز، فلفل قرمز، پاپریکا، زنجبیل، زردچوبه و فلفل سیاه است که ثابت شده با از بین بردن رادیکال های کاتیون پیرازین یا رادیکال های کربن محور در هر دو مدل شیمیایی و گوشت پخته شده، تشکیل این نوع آمین ها را مهار می کنند (۵۵). مطالعات قبلی نشان داده اند که هرچه فعالیت مهار رادیکال های آزاد قوی تر باشد، مهار آمین های آروماتیک هتروسیکلیک بیشتر است. با این حال، مشاهده شده است که نارینجین، علیرغم نشان دادن فعالیت ضعیف مهار رادیکال های آزاد، مهار قوی تشکیل PhIP را نشان می دهد (۵۶). سه مکانیسم شناخته شده برای مهار آمین های آروماتیک

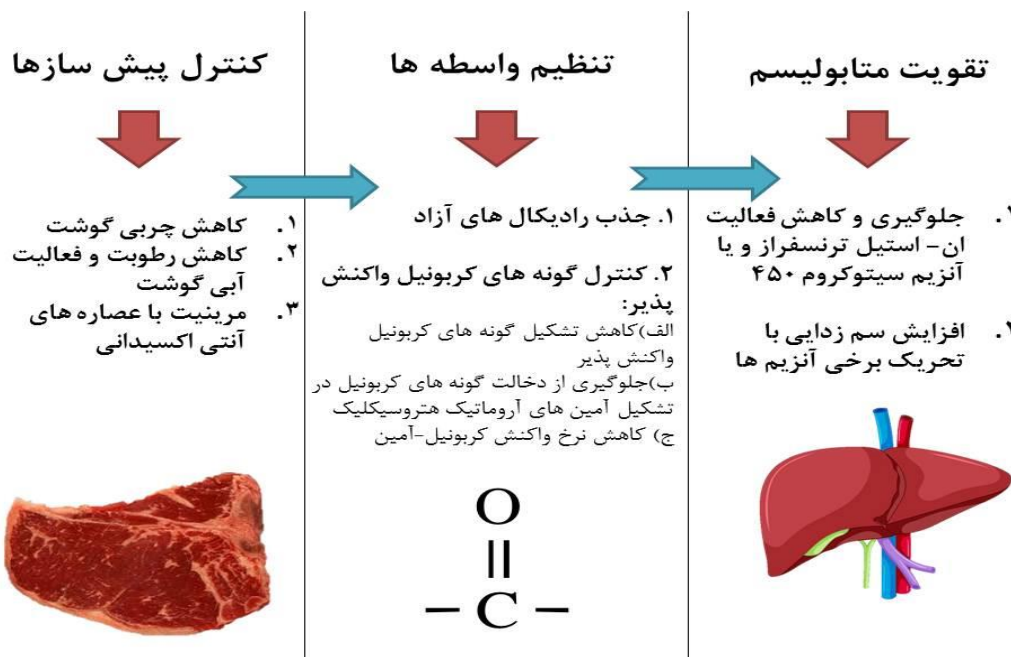
هتروسیکلیک وجود دارد: اولین مکانیسم این است که فنول ها با رادیکال های آزاد واکنش می دهند تا یک گروه آزاد نیمه کینون نسبتاً پایدار تشکیل دهند که واکنش زنجیره ای را مسدود می کند؛ دومین مکانیسم این است که آن ها با اتصال یون های فلزی به ترکیبات آنتی اکسیدانی، تولید رادیکال های آزاد را مهار می کنند؛ سومین مکانیسم این است که فنول ها با تأمین اکسیداسیون هیدروژن توسط خودشان، رادیکال های آزاد را از بین می برند (۳۴). سه مکانیسم شناخته شده برای مهار آمین های آروماتیک هتروسیکلیک وجود دارد: در اولین مکانیسم فنول ها با رادیکال های آزاد واکنش می دهند تا یک گروه آزاد نیمه کینون نسبتاً پایدار تشکیل دهند که واکنش زنجیره ای را مسدود می کند؛ در دومین مکانیسم، آن ها با اتصال یون های فلزی به ترکیبات آنتی اکسیدانی تولید رادیکال های آزاد را مهار می کنند؛ سومین مکانیسم این است که فنول ها با تأمین اکسیداسیون هیدروژن توسط خودشان، رادیکال های آزاد را از بین می برند (۵۷). مطالعات نشان داده اند که برخی از فلاونوئیدها مانند اپی گالوکاتچین گالات (EGCG)، لوتئولین و کوئرستین می توانند به طور مؤثر تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک مانند MeIQx، PhIP و IQ را مهار کنند (۲۹).

۶-۲. کنترل گونه های کربونیل واکنش پذیر: گونه های کربونیل واکنش پذیر که در تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک نقش دارند، می توانند از منابع مختلفی مانند کربوهیدرات ها، لیپیدها و اسیدهای آمینه ایجاد شوند، در نتیجه، مهار تولید این گونه های کربونیل واکنش پذیر، یک استراتژی بالقوه برای جلوگیری از تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک است. یکی از مسیرهای رایج برای تولید گونه های کربونیل واکنش پذیر، واکنش میلارد است که به ویژه با طعم و قهوه ای شدن محصولات غذایی مرتبط است. منبع مهم دیگر گونه های کربونیل واکنش پذیر، اکسیداسیون لیپید است. در شرایط هیپوکسی، لیپیدها کمتر مستعد اکسیداسیون هستند و در نتیجه تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را محدود می کنند. با به کارگیری استراتژی هایی برای

محدود کردن واکنش میلارد و اکسیداسیون لیپید، کاهش تولید گونه های کربونیل واکنش پذیر و مهار تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک امکان پذیر می شود (۵۸). گونه های کربونیل واکنش پذیر که در تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک نقش دارند، می توانند به راحتی با نوکلئوفیل هایی مانند اسیدهای آمینه، تیول ها و آنتی اکسیدان ها واکنش دهند و منجر به مصرف آن ها شوند، در نتیجه، هر نوکلئوفیلی که قادر به واکنش با گونه های کربونیل واکنش پذیر مرتبط با تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک باشد یا به طور رقابتی واکنش کربونیل-کراتینین را مهار کند، می تواند بر تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک تأثیر بگذارد. آمین ها و تیول ها به عنوان مهارکننده های آمین های آروماتیک هتروسیکلیک شناسایی شده اند، از جمله تیامین موجود در سیر و پیاز که می تواند با واکنش با گونه های کربونیل واکنش پذیر، تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را مهار کند (۲۶).

۶-۳. تقویت متابولیسم: آمین های آروماتیک هتروسیکلیک در روده کوچک بدن جذب می شوند و پس از آن به کبد منتقل شده و در این اندام فعال می شوند. فعال سازی آمین های آروماتیک هتروسیکلیک متابولیک با ان-اکسیداسیون توسط آنزیم های سیتوکروم آغاز می شود و واکنش استیلایسون برای این مرحله از فعال سازی ضروری است. محصول ان-استوکسی آمین که در واکنش فوق ذکر شد، یک مولکول

واکنش پذیر است که می تواند به ماده ژنتیکی آسیب برساند و باعث جهش شود (۳۴). در حال حاضر، روش های مختلفی برای کاهش مصرف آمین های آروماتیک هتروسیکلیک وجود دارد. با این حال، با توجه به حضور گسترده، مصرف آن ها اجتناب ناپذیر است. برای کاهش سمیت متابولیک آمین های آروماتیک هتروسیکلیک در بدن رویکردهای زیر را می توان عنوان کرد: ۱- غیر فعال سازی مستقیم با اتصال به آمین های آروماتیک هتروسیکلیک؛ ۲- جلوگیری از فعال شدن آن ها با کاهش فعالیت آنزیم CYP450 یا ان-استیل ترنسفرز (N-acetyltransferase)؛ ۳- القای سم زدایی با فعال کردن آنزیم های خاص (۵۹). ترکیبات خاصی توانایی اتصال مستقیم و غیر فعال کردن آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را نشان داده اند. به عنوان مثال، کلروفیل می تواند با تشکیل پیوندهای کووالانسی با آمین های آروماتیک هتروسیکلیک متابولیسم آن ها را محدود کند (۶۰). اصلاح قابلیت هضم آمین های آروماتیک هتروسیکلیک رویکرد دیگری برای کاهش دسترسی زیستی آن ها است. به عنوان مثال، هنگامی که آمین های آروماتیک هتروسیکلیک توسط فیبرهای غذایی جذب می شوند، نمی توانند به راحتی توسط روده کوچک جذب شوند، بنابراین فعال شدن زیستی آن ها در کبد کاهش یافته و خطر ابتلا به سرطان نیز کاهش می یابد (۶۱).



شکل ۳: روش های جلوگیری و سم زدایی از آمین های آروماتیک هتروسیکلیک.

۷. **تشخیص و اندازه گیری:** برای اطمینان از اندازه گیری دقیق آمین های آروماتیک هتروسیکلیک در فرآورده های گوشتی، استفاده از روش های ساده و مؤثر آماده سازی نمونه بسیار مهم است. پیش تیمار آمین های آروماتیک هتروسیکلیک شامل دو جنبه اصلی است: ۱- استخراج؛ ۲- خالص سازی. در حال حاضر، روش های استاندارد برای استخراج و خالص سازی آمین های آروماتیک هتروسیکلیک شامل تکنیک های مرسوم مختلفی مانند استخراج مایع-مایع (LLE)، استخراج فاز جامد (SPE)، استخراج مایع تحت فشار (PLE)، استخراج به کمک میکروویو (MAE) و استخراج سیال فوق بحرانی (SFE) و همچنین فناوری های میکرواستخراج مانند میکرواستخراج فاز جامد (SPME) و میکرواستخراج مایع-مایع پخشی (DLLME) می شود (۶۲).

در حال حاضر، چندین تکنیک تشخیصی برای تجزیه و تحلیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک استفاده می شوند، از جمله کروماتوگرافی مایع (LC)، کروماتوگرافی مایع-طیف سنجی جرمی (LC-MS)، کروماتوگرافی گازی (GC) و سنجش های ایمنوسوربنت متصل به آنزیم (ELISA). از اواخر قرن بیستم،

تکنیک های کروماتوگرافی برای تعیین کمیت آمین های آروماتیک هتروسیکلیک در مواد غذایی مورد استفاده قرار گرفته اند. در میان این تکنیک ها، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) همراه با یک آشکارساز پرکاربردترین روش برای تجزیه و تحلیل و تشخیص آمین های آروماتیک هتروسیکلیک است (۶۳). چندین نوع آشکارساز مختلف برای بررسی ترکیبات نمونه های مختلف با ویژگی های بسیار متفاوت توسعه داده شده اند. بیشتر آمین های آروماتیک هتروسیکلیک جذب ماورای بنفش یا فلورسانس را در محدوده طول موج ۲۶۰ تا ۲۷۵ نانومتر نشان می دهند که امکان تشخیص آنها را با استفاده از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا با یک آشکارساز فرابنفش-مرئی (UV-Vis) یا فلورسانس فراهم می کند. با این حال، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا محدودیت هایی دارد. گرینش پذیری نسبتاً کمی دارد و جداسازی کامل آنالیت هدف از ماتریس های پیچیده را چالش برانگیز می کند و منجر به نتایج نادرست می شود. علاوه بر این، این روش دارای حد تشخیص بالایی است که تشخیص مقادیر ناچیز آمین های آروماتیک هتروسیکلیک موجود در ماتریس های غذایی را

دشوار می کند. بنابراین، توسعه یک روش تشخیص حساس تر ضروری است (۳۴).

در سال های اخیر، کروماتوگرافی مایع-طیف سنج جرمی به طور فزاینده ای برای تجزیه و تحلیل کیفی و کمی آمین های آروماتیک هتروسیکلیک مورد استفاده قرار گرفته است. در این روش از یونیزه کردن قطعات هدف استفاده می شود تا توسط طیف سنج جرمی بهتر شناسایی می شوند. کروماتوگرافی مایع آنالیت های هدف را بر اساس وزن مولکولی آن ها جدا می کند، در حالی که طیف سنجی جرمی ساختار آن ها را تعیین می کند. طیف سنجی جرمی-کروماتوگرافی مایع با کارایی (HPLC-MS) بالا یک روش تجزیه و تحلیل در حال تکامل است که به طور مؤثر قابلیت جداسازی کارآمد کروماتوگرافی مایع را برای مواد ناپایدار حرارتی با نقطه جوش بالا با توانایی تحلیلی طیف سنجی جرمی برای اجزای پیچیده ترکیب می کند و آن را برای تجزیه و تحلیل مخلوط های آلی پیچیده مناسب می سازد (۶۴).

الایزا (ELISA) روش تشخیصی دیگری است که حساسیت و گزینش پذیری بالایی برای آمین های آروماتیک هتروسیکلیک ارائه می دهد. با وجود سادگی و هزینه نسبتاً پایین، توسعه آنتی بادی های مونوکلونال فرآیندی پیچیده است، در نتیجه تنها تعداد کمی از آنتی بادی های مونوکلونال علیه آمین های آروماتیک هتروسیکلیک، مانند IQ، MeIQ، MeIQx، DiMeIQx-4,8 و PhIP با موفقیت تولید شده اند (۳۴).

۸. روش های کاهش آمین های آروماتیک هتروسیکلیک

۸-۱. عصاره های آنتی اکسیدانی و ترکیبات حاوی سولفور:

آنتی اکسیدان های طبیعی مانند پلی فنول ها، فلاونوئید های سبز سفید و سیاه از چای، فلاونوئید کریسین (Chrysin)، فلاونوئید های موجود در مرکبات، اسید الایک (Ellagic acid)، ویتامین E و C، پروپیل گالات (PG)، عصاره های گیاهی یا میوه ای، آبجو، شراب و ادویه های متعدد بر تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک در محصولات گوشتی تأثیر می گذارند. پلی فنول ها برای مهار تولید آمین های آروماتیک هتروسیکلیک از طریق رادیکال های آزاد تشکیل شده از واکنش

میلارد عمل می کنند (۱۰). کاهش مقدار آمین های آروماتیک هتروسیکلیک می تواند تحت تأثیر غلظت و قدرت عصاره های گیاهی و همچنین غلظت آمین های موجود در نمونه های گوشت باشد (۶۵).

به عنوان مثال، بر اساس تحقیقات یائو (Yao) و همکارانش (۲۰۲۴ م)، ۱ درصد عصاره جنسینگ قرمز در گوشت مرغ، به طور مؤثر تولید IQ و PhIP را ۱۰۰ درصد و ۱ درصد عصاره جنسینگ سفید به ترتیب آمین های آروماتیک هتروسیکلیک هارمان و نورهارمان را ۰/۷۳ درصد و ۲۴/۸۳ درصد مهار کرد. این مسأله می تواند به این دلیل باشد که عصاره جنسینگ حاوی ترکیبات فعالی است که واسطه ها/ رادیکال های آزاد درگیر در سنتز آمین های آروماتیک هتروسیکلیک از بین می برند و یا سطح کراتین و گلوکز را افزایش می دهند (۶۶). مطالعه لیو (Itô) (۲۰۲۵ م) و همکارانش نشان داد که اثر مهاری عصاره های زیره بر تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک ارتباط نزدیکی با توانایی آن ها در مهار رادیکال های آزاد دارد و عصاره زیره هتیان قوی ترین ظرفیت مهار را نشان می دهد. افزودن پودر زیره به کتلت های گوشت، به ویژه در غلظت های پایین تر، به طور قابل توجهی محتوای آمین های هتروسیکلیک بتا-کربولین را کاهش داد. به طور خلاصه، نتایج تحقیقات پتانسیل زیره، به ویژه نوع هتیان، را به عنوان یک مهار کننده طبیعی تشکیل آمین هتروسیکلیک بتا-کربولین در گوشت های فرآوری شده نشان داد. راشر و همکارانش (۱۹۹۷ م) از عصاره های هویج، زردآلو، گوجه فرنگی، پرتقال، کلم بروکسل، فلفل و جوانه برای مهار آمین های آروماتیک هتروسیکلیک استفاده کردند و به دلیل وجود اجزای زیست فعال متعدد مانند کاروتنوئیدها و زانتوفیل ها، قابلیت ضد جهش زایی آن ها را نشان دادند (۶۷).

ترکیبات ارگانوسولفور دسته دیگری از مواد هستند که در مهار واکنش قهوه ای شدن غیر آنزیمی مؤثر هستند. پیشنهاد شده است که اسیدهای آمینه گوگردی حاوی گروه های تیول، قهوه ای شدن غیر آنزیمی ترکیبات حاوی اسید آمینه-گلوکز حرارت دیده را تا حد زیادی مهار می کنند. مکانیسم های مرتبط پیشنهادی عنوان می کنند که آلدئیدها و کتون ها با

گروه های کربونیل واکنش می دهند (به دلیل ترکیبات حاوی تیول که گروه های کربونیل را کاهش می دهند) یا با پیوندهای دوگانه موجود در محصولات قهوه ای رنگ واکنش می دهند تا مواد بی رنگ تشکیل دهند (۳۴). ترکیبی که بیشترین مطالعه را در رابطه با مهار تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک داشته و حاوی گوگرد است، بی سولفیت سدیم (NaHSO_3) است. نشان داده شده است که افزودن بی سولفیت سدیم به طور قابل توجهی تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را در غذاهای کنسرو شده مهار می کند (۶۸). سیر حاوی انواع ترکیبات گوگردی آلی مانند آلیسین، دی آلیل دی سولفید، دی آلیل سولفید و دی پروپیل دی سولفید یا استیل سیستئین، سیستئین و گلو تاتیون است که می توانند تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را مهار کنند (۳۴).

۲-۸. پیش تیمار مایکروویو: همانطور که پیش تر اشاره شد، روش طبخ بخارپز کردن که در آن گرما از طریق هوا به محصول منتقل می شود، در مقایسه با سرخ کردن و کباب کردن روی زغال که در آن سطح گرم شده مستقیماً با غذا در تماس است، منجر به تولید آمین های آروماتیک هتروسیکلیک کمتری می شود. علاوه بر این، نشان داده شده است که پیش تیمار مایکروویو قبل از پخت تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را کاهش می دهد (۶۹). فلتون (Felton) و همکارانش (۱۹۹۴ م)، کتلت های گوشت گاو را قبل از سرخ کردن، در زمان های مختلف تحت تیمار مایکروویو قرار دادند. پیش تیمار مایکروویو به مدت ۰، ۱، ۱/۵، ۲ یا ۳ دقیقه قبل از سرخ کردن در دمای ۲۰۰ درجه سانتی گراد یا ۲۵۰ درجه سانتی گراد به مدت ۶ دقیقه در هر طرف، پیش سازهای آمین آروماتیک هتروسیکلیک (کراتین، کراتینین، اسیدهای آمینه، گلوکز)، آب و چربی را در کتلت ها تا ۳۰ درصد کاهش داد و منجر به کاهش فعالیت جهش زایی آن ها تا ۹۵ درصد شد. جموع چهار آمین آروماتیک هتروسیکلیک موجود MeIQ ، IQ ، DiMeIQx و PhIP در مقایسه با کتلت های گوشت گاو کنترل که در شرایط یکسان و بدون مایکروویو سرخ شده بودند، سه تا نه برابر کاهش یافت (۴۰).

۳-۸. پلاسمای سرد: تیمار هم افزایی اسید کلروژنیک و پلاسمای سرد با افزایش طعم، کاهش ترکیبات مضر مانند آمین های هتروسیکلیک و بهبود خواص آنتی اکسیدانی، کیفیت و ایمنی گوشت کبابی را به طور قابل توجهی بهبود می بخشد. این تیمار همچنین بر رنگ و لطافت گوشت تأثیر می گذارد. علاوه بر این، محتوای MeIQx ، نورهارمان، MeIQ ، DiMeIQx-4,8 در گوشت کبابی نیز کاهش یافت. بنابراین خواباندن گوشت خام در محلول اسید کلروژنیک تیمار شده با پلاسمای سرد قبل از کباب کردن، رویکردی مؤثر برای بهبود کیفیت گوشت و کاهش خطرات احتمالی آن است (۷۰). بر اساس یافته های ژانگ (Zhang) و همکارانش (۲۰۲۴ م)، از پیش تیمار آب فعال شده با پلاسمای سرد می توان برای کاهش آمین های آروماتیک هتروسیکلیک در گوشت ماهی سرخ شده استفاده کرد. این نشان می دهد که آب فعال شده با پلاسمای سرد با مهار رادیکال های آزاد، تولید واسطه های کربونیل فعال را مهار کرده و در نتیجه تشکیل آمین های آروماتیک هتروسیکلیک را مهار می کنند (۷۱).

۴-۸. جاذب ها: بر اساس تحقیقات ژائو (Zhao) و همکاران (۲۰۲۴ م)، یکی از جدیدترین روش های کاهش آمین های آروماتیک هتروسیکلیک در مواد غذایی به ویژه گوشت های حرارت دیده، استفاده از جاذب های نوین بر پایه آئروژل است. آئروژل ها مواد سبک و نرمی هستند که مقاومت بالایی در مقابل آب و حرارت دارند. این آئروژل ها از نانوالیاف سلولز که به وسیله ذرات کربنات کلسیم (CaCO_3) به یکدیگر متصل شده اند، ساخته شده و لایه های نانوذرات فلزی/آلی به صورت متخلخل در این الیاف قرار گرفته اند. این جاذب می تواند حین پخت به چاشنی ماده غذایی اضافه شود و ویژگی های جذبی عالی از خود نشان دهد (۷۲). می توان با توسعه جاذب های مقاوم به حرارت و متخلخل گام بزرگی در راستای کاهش یا حذف این ترکیبات جهش زا و سرطان زا برداشت (شکل ۴).



شکل ۴: جاذب‌های حاوی نانوذرات آلومینا بر پایه آئروژل (۷۲)

روش

روش مطالعه حاضر مرور سنتی بوده و برای جستجوی واژگان کلیدی از موتور جستجوگر گوگل اسکالر (Google Scholar) استفاده گردیده است. منابع بررسی شده شامل ژورنال‌های معتبر با محوریت موضوعات شیمی، تغذیه و صنایع غذایی می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

در پژوهش حاضر جنبه‌های اخلاقی مطالعه کتابخانه‌ای شامل اصالت متون، صداقت و امانتداری رعایت شده است.

یافته‌ها

تولید آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک با افزایش دما و مدت زمان حرارت‌دهی افزایش می‌یابد و وجود آن‌ها علاوه بر دما و زمان به عواملی مانند نوع گوشت، حضور پیش‌سازها، فعالیت آبی و روش طبخ بستگی دارد. استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی موجود در عصاره‌های گیاهی اخیراً به عنوان روشی امیدوارکننده برای جلوگیری از تشکیل این آمین‌ها مورد توجه قرار گرفته است. به منظور ارتقای فرآورده‌های گوشتی، این مقاله بر تشکیل، متابولیسم، نظارت بیولوژیکی و روش‌های پیشنهادی برای مهار تولید این آلاینده‌ها متمرکز شده است.

بحث

آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک (HAAs) یکی از انواع آلاینده‌های ناشی از حرارت‌دهی گوشت هستند که خاصیت جهش‌زایی و سرطان‌زایی دارند. با توجه به سمیت بسیار زیاد این ترکیبات حذف آن‌ها از رژیم غذایی انسان ضروری می‌باشد. روش‌های مختلفی برای مهار آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک وجود دارد: می‌توان از روش‌های پیشگیرانه مانند کاهش فعالیت آبی، انتخاب گوشت و روش پخت مناسب استفاده کرد یا از تکنیک‌های مختلف کاهش، مانند استفاده از ادویه‌ها و عصاره‌های گیاهی طبیعی حاوی آنتی‌اکسیدان‌ها، ترکیبات حاوی سولفور و تکنولوژی‌هایی مانند پلاسمای سرد و جاذب‌های مختلف بهره برد. مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده تشکیل این ترکیبات در روش‌های خانگی شیوه پخت غذا می‌باشد که بهتر است با حرارت کم و مدت زمان کمتری صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه به بررسی انواع، پیش‌سازها، مسیرهای تشکیل و روش‌های کاهش آمین‌های آروماتیک هتروسیکلیک می‌پردازد. هدف از حرارت‌دهی گوشت بهبود ویژگی‌های حسی و ایمنولوژیک است، با این حال دمای بالای فرآیند پخت منجر به تولید برخی آلاینده‌های ناخواسته می‌شود. آمین‌های

بیانیه هوش مصنوعی

در این مطالعه، از هوش مصنوعی استفاده نشده است.

آروماتیک هتروسیکلیک (HAAs) یکی از انواع آلاینده های ناشی از حرارت دهی گوشت هستند که به طور گسترده در محصولات غذایی حاوی پروتئین با خواص سرطان زایی و جهش زایی قوی یافت می شوند. از این رو به حداقل رساندن و یا حذف این ترکیبات از رژیم روزانه ضروری است. روش های مختلفی برای مهار آمین های آروماتیک هتروسیکلیک وجود دارد: می توان از روش های پیشگیرانه مانند کاهش فعالیت آبی، انتخاب گوشت و روش پخت مناسب استفاده کرد یا از تکنیک های مختلف کاهش، مانند استفاده از ادویه ها و عصاره های گیاهی طبیعی حاوی آنتی اکسیدان ها، ترکیبات حاوی سولفور و تکنولوژی هایی مانند پلاسمای سرد و جاذب های مختلف بهره برد. انتخاب روش پخت مناسب و استفاده از روش های بخارپز و آب پز کردن یکی از آسان ترین شیوه های کاهش خطر جهش زایی و سرطان زایی این ترکیبات می باشد. با این حال تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است.

مشارکت نویسندگان

درسا حسین زاده تمامی مراحل پژوهش را به انجام رسانده و ضمن تأیید نسخه نهایی، مسئولیت پاسخگویی در قبال پژوهش را پذیرفته است.

تشکر و قدردانی

ابراز نشده است.

تضاد منافع

نویسنده هیچ گونه تضاد منافع احتمالی را در رابطه با تحقیق، تألیف و انتشار این مقاله اعلام نکرده است.

تأمین مالی

نویسنده اظهار می نماید که هیچ گونه حمایت مالی برای تحقیق، تألیف و انتشار این مقاله دریافت نکرده است.

References

- Gibis M. Heterocyclic Aromatic Amines in Cooked Meat Products: Causes, Formation, Occurrence and Risk Assessment. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2016; 15(2): 269-302.
- Basu AK. DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(4): 970.
- Domínguez R, Gómez M, Fonseca S, Lorenzo JM. Effect of different cooking methods on lipid oxidation and formation of volatile compounds in foal meat. *Meat Science*. 2014; 97(2): 223-230.
- Vichapong J, Burakham R, Srijaranai S. Air-Agitated Cloud-Point Extraction Coupled with High-Performance Liquid Chromatography for Determination of Heterocyclic Aromatic Amines in Smoked Sausages. *Food Anal Methods*. 2017; 10(6): 1645-1652.
- Chen J, He Z, Qin F, Chen J, Zeng M. Formation of Free and Protein-Bound Heterocyclic Amines in Roast Beef Patties Assessed by UPLC-MS/MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2017; 65(22): 4493-4499.
- Turner ND, Lloyd SK. Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. *Experimental Biology and Medicine*. 2017; 242(8): 813-839.
- Nadeem HR, Akhtar S, Ismail T, Sestili P, Lorenzo JM, Ranjha MMAN, et al. Heterocyclic Aromatic Amines in Meat: Formation, Isolation, Risk Assessment and Inhibitory Effect of Plant Extracts. *Foods*. 2021; 10(7): 1466.
- Gibis M, Loeffler M. Effect of Creatine and Glucose on Formation of Heterocyclic Amines in Grilled Chicken Breasts. *Foods*. 2019; 8(12): 616.
- Zhou Y, Zhang Y, Hong H, Luo Y, Li B, Tan Y. Mastering the art of taming: Reducing bitterness in fish by-products derived peptides. *Food Research International*. 2023; 173(1): 113-241.
- Nadeem HR, Akhtar S, Ismail T, Sestili P, Lorenzo JM, Ranjha MMAN, et al. Heterocyclic Aromatic Amines in Meat: Formation, Isolation, Risk Assessment and Inhibitory Effect of Plant Extracts. *Foods*. 2021; 10(7): 1466.
- Zhong JJ, Liao N, Yun feng P, Ding T, Ye X, Liu D. HTLC: A Viable Approach to Fast LC of Biogenic Amines in Food with Legacy Equipment. *Chromatographia*. 2018; 81(7): 1097-1102.
- Maury GL, Rodríguez DM, Hendrix S, Arranz JCE, Boix YF, Pacheco AO, et al. Antioxidants in Plants: A Valorization Potential Emphasizing the Need for the Conservation of Plant Biodiversity in Cuba. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020; 9(11): 1048.
- Kasote DM, Katyare SS, Hegde MV, Bae H. Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *International Journal of Biological Sciences*. 2015; 11(8): 982-991.
- Irfan S, Modassar M, Ranjha M, Mahmood S, Mueen-Ud-Din G, Rehman S, et al. A Critical Review on Pharmaceutical and Medicinal Importance of Ginger. *Acta Scientific Nutritional Health*. 2019; 3(1): 78-82.
- Adebayo ZF, Tiekink ERT, Yaakop AS, Tan CH, Arshad S, Basirun WJ, et al. Antimicrobial properties of pyrazolyl substituted indolenines and pyridine. *Journal of Molecular Structure*. 2025; 1341(3): 142662.
- Meanwell NA. The pyridazine heterocycle in molecular recognition and drug discovery. *Medicinal Chemistry Research*. 2023; 15: 1-69.
- Puttachari D, Naik S, Veeranagaiah SN, Dalimba U. Imidazo [1,2-a] pyrimidine-Linked Pyridine, Pyrazine and Pyrimidine Derivatives: Design, Synthesis and Antitubercular Activity Evaluation. *Chemistry Select*. 2025; 10(31): 1537.
- Regiec A, Machoń Z, Miedzybrodzki R, Szymaniec S. New isothiazole derivatives: Synthesis, reactivity, physicochemical properties and pharmacological activity. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2006; 339(7): 401-413.
- Aoudeh E, Oz E, Oz F. *Advances in Food and Nutrition Research*. Edited by Toldra F. Academic Press. 2024; 82(1): 1-66.
- Pontes RM. Basicity of amines and some related compounds from energy decomposition analysis. *Computational and Theoretical Chemistry*. 2018; 1140: 63-72.
- Batool Z, Singla RK, Ullah A, Ahmed S, Shen B. A comprehensive review on dietary heterocyclic amines as potential carcinogens: From formation to cancer incidence. *Food Chemistry*. 2025; 488: 144874.
- Rajappa S, Nair MD. Ring. Synthesis of Heteroaromatic Nitro Compounds s. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1980; 25(1): 113-145.
- Emam DR, Soliman NN, Fadda AA, Bayoumy NM. Activated cyanoacetamide in heterocyclic synthesis: Design, synthesis, antitumor activity and

docking study of some new pyrimidine derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 2024; 1297: 137009.

24. Mezgebe K, Mulugeta E. Synthesis and pharmacological activities of azo dye derivatives incorporating heterocyclic scaffolds: A review. *RSC Advances*. 2022; 12(40): 25932-25946.

25. Aggarwal R, Kumar S. 5-Aminopyrazole as precursor in design and synthesis of fused pyrazoloazines. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2018; 14: 203-242.

26. Zamora R, Hidalgo FJ. Formation of heterocyclic aromatic amines with the structure of aminoimidazoazarenes in food products. *Food Chemistry*. 2020; 313: 126128.

27. Oz F, Kızıl M. Determination of Heterocyclic Aromatic Amines in Cooked Commercial Frozen Meat Products by Ultrafast Liquid Chromatography. *Food Analytical Methods*. 2013; 6(5): 1370-1378.

28. Skog K. Cooking procedures and food mutagens: A literature review. *Food and Chemical Toxicology*. 1993; 31(9): 655-675.

29. Pearson AM, Chen C, Gray JI, Aust SD. Mechanism(s) involved in meat mutagen formation and inhibition. *Free Radical Biology and Medicine*. 1992; 13(2): 161-167.

30. Zamora R, Hidalgo FJ. 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) formation and fate: an example of the coordinate contribution of lipid oxidation and Maillard reaction to the production and elimination of processing-related food toxicants. *RSC Advances*. 2015; 5(13): 9709-9721.

31. Furihata C, Matsushima T. Mutagens and carcinogens in foods. *Annual Review of Nutrition*. 1986; 6: 67-94.

32. Murkovic M. Formation of heterocyclic aromatic amines in model systems. *Journal of Chromatogr B*. 2004; 802(1): 3-10.

33. Xue C, Chen Q, He Z, Wang Z, Qin F, Yang T, et al. Non-precursors amino acids can inhibit β -carboline through free radical scavenging pathways and competitive inhibition in roast beef patties and model food systems. *Meat Science*. 2020; 169: 108203.

34. Wang H, Chu X, Du P, He H, He F, Liu Y, et al. Unveiling heterocyclic aromatic amines (HAAs) in thermally processed meat products: Formation, toxicity and strategies for reduction: A comprehensive review. *Food Chemistry*. 2023; 19: 100833.

35. Yan Y, You FH, Zeng MM, Chen J, Huang JJ, Jiang J. Evaluating the effects of temperature and time on heterocyclic aromatic amine profiles in roasted pork using combined UHPLC-MS/MS and multivariate analysis. *Food Research International*. 2021; 141: 110134.

36. Jägerstad M, Skog K. Formation of meat mutagens. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1991; 289: 83-105.

37. Polak ML, Demšar L, Zahija I, Polak T. Influence of temperature on the formation of heterocyclic aromatic amines in pork steaks. *Czech Academy of Agricultural Sciences*. 2020; 38(4): 248-254

38. Pogorzelska-Nowicka E, Kurek M, Hanula M, Wierzbicka A, Półtorak A. Formation of Carcinogens in Processed Meat and Its Measurement with the Usage of Artificial Digestion: A Review. *Molecules*. 2022; 27(14): 4665.

39. Pan Z, Singh R. Heating Surface Temperature and Contact-Heat Transfer Coefficient of a ClamShell Grill. *Food Science Technology*. 2002; 35(4): 348-354.

40. Felton JS, Fultz E, Dolbeare FA, Knize MG. Effect of microwave pretreatment on heterocyclic aromatic amine mutagens/carcinogens in fried beef patties. *Food Chem Toxicol*. 1994; 32(10): 897-903.

41. Oz F, Yüzer M. The effects of different cooking methods on the formation of heterocyclic aromatic amines in turkey meat: Oz and Onur Yuzer. *Journal of Food Processing and Preservation*. 2017; 41(5): 13196.

42. Knize MG andresen BD, Healy SK, Shen NH, Lewis PR, Bjeldanes LF, et al. Effects of temperature, patty thickness and fat content on the production of mutagens in fried ground beef. *Food and Chemical Toxicology*. 1985; 23(12): 1035-1040.

43. Olalekan Adeyeye SA, Ashaolu TJ. Heterocyclic Amine Formation and Mitigation in Processed Meat and Meat Products: A Mini-Review. *Journal of Food Protection*. 2021; 84(11): 1868-1877.

44. Wang W, Dong L, Zhang Y, Yu H, Wang S. Reduction of the Heterocyclic Amines in Grilled Beef Patties through the Combination of Thermal Food Processing Techniques without Destroying the Grilling Quality Characteristics. *eFoods (Basel)*. 2021; 10(7): 1490.

45. Persson E, Sjöholm I, Skog K. Effect of high water-holding capacity on the formation of heterocyclic amines in fried beefburgers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003; 51(15): 4472-4477.

46. Wang YY, Vuolo LL, Spingarn NE, Weisburger JH. Formation of mutagens in cooked foods. V. The mutagen reducing effect of soy protein concentrates and antioxidants during frying of beef. *Cancer Letters*. 1982; 16(2): 179-189.
47. Kondjoyan A, Chevolleau S, Grève E, Gatellier P, Santé-Lhoutellier V, Bruel S, et al. Modelling the formation of heterocyclic amines in slices of longissimus thoracis and semimembranosus beef muscles subjected to jets of hot air. *Food Chemistry*. 2010; 123(3): 659-668.
48. Gibis M, Weiss J. Impact of Precursors Creatine, Creatinine and Glucose on the Formation of Heterocyclic Aromatic Amines in Grilled Patties of Various Animal Species. *Journal of Food Science*. 2015; 80(11): 2430-2439.
49. Kikugawa K. Involvement of free radicals in the formation of heterocyclic amines and prevention by antioxidants. *Cancer Letters*. 1999; 143(2): 123-126.
50. Zamora R, Lavado-Tena CM, Hidalgo FJ. Reactive carbonyls and the formation of the heterocyclic aromatic amine 2-amino-3, 4-dimethylimidazo (4, 5-f) quinoline (MeIQ). *Food Chemistry*. 2020; 324: 126898.
51. Dong H, Xian Y, Li H, Bai W, Zeng X. Potential carcinogenic heterocyclic aromatic amines (HAAs) in foodstuffs: Formation, extraction, analytical methods and mitigation strategies. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2020; 19(2): 365-404.
52. Oz E. Inhibitory effects of black cumin on the formation of heterocyclic aromatic amines in meatball. *Plos One*. 2019; 14(8): 0221680.
53. Tengilimoglu-Metin MM, Kizil M. Reducing effect of artichoke extract on heterocyclic aromatic amine formation in beef and chicken breast meat. *Meat Science*. 2017; 134: 68-75.
54. Hidalgo FJ, Navarro JL, Zamora R. Structure-Activity Relationship (SAR) of Phenolics for 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine (PhIP) Formation in Phenylalanine/Creatinine Reaction Mixtures Including (or Not) Oxygen and Lipid Hydroperoxides. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 2018; 66(1): 255-264.
55. Wang Q, Li J, Li K, Li C. Effects of turmeric on reducing heterocyclic aromatic amines in Chinese tradition braised meat products and the underlying mechanism. *Food Science and Nutrition*. 2021; 9(10): 5575-5582.
56. Wang C, Xie Y, Wang H, Bai Y, Dai C, Li C, et al. The influence of natural antioxidants on polycyclic aromatic hydrocarbon formation in charcoal-grilled chicken wings. *Food Control*. 2019; 98: 34-41.
57. Teng H, Deng H, Zhang C, Cao H, Huang Q, Chen L. Food Science and Human Wellness The role of flavonoids in mitigating food originated heterocyclic aromatic amines that concerns human wellness. *Food Science and Human Wellness*. 2023; 12(4): 975-985.
58. Rannou C, Laroque D, Renault E, Prost C, Sérot T. Mitigation strategies of acrylamide, furans, heterocyclic amines and browning during the Maillard reaction in foods. *Food Research International*. 2016; 90: 154-176.
59. Meurillon M, Engel E. Mitigation strategies to reduce the impact of heterocyclic aromatic amines in proteinaceous foods. *Trends of Food Science and Technology*. 2016; 50: 70-84.
60. Zhang J, Empl MT, Schwab C, Fekry MI, Engels C, Schneider M, et al. Gut Microbial Transformation of the Dietary Imidazoquinoline Mutagen MeIQx Reduces Its Cytotoxic and Mutagenic Potency. *Toxicology Science*. 2017; 159(1): 266-276.
61. Kim Y, Je Y. Dietary fiber intake and total mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *American Journal of Epidemiology*. 2014; 180(6): 565-573.
62. Barzegar F, Kamankesh M, Mohammadi A. Heterocyclic aromatic amines in cooked food: A review on formation, health risk-toxicology and their analytical techniques. *Food Chemistry*. 2019; 280: 240-254.
63. Gross GA, Grüter A. Quantitation of mutagenic/carcinogenic heterocyclic aromatic amines in food products. *Journal of Chromatography A*. 1992; 592(1): 271-278.
64. Xu Y, Li H, Liang J, Ma J, Yang J, Zhao X, et al. High-throughput quantification of eighteen heterocyclic aromatic amines in roasted and pan-fried meat on the basis of high performance liquid chromatography-quadrupole-orbitrap high resolution mass spectrometry. *Food Chemistry*. 2021; 361: 130147.
65. Sepahpour S, Selamat J, Khatib A, Manap MYA, Abdull Razis AF, Hajeb P. Inhibitory effect of mixture herbs/ spices on formation of heterocyclic amines and mutagenic activity of grilled beef. *Food Additives & Contaminants*. 2018; 35(10): 1911-1927.

66. Yao G, Zhou Y, Li Z, Ma Q. Incorporation of ginseng extract to reduce cooking-induced heterocyclic aromatic amines in roasted chicken. *LWT*. 2024; 196: 115859.
67. Ito N, Hasegawa R, Imaida K, Tamano S, Hagiwara A, Hirose M, et al. Carcinogenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) in the rat. *Mutation Research*. 1997; 376(1-2): 107-114.
68. Krone CA, Yeh SM, Iwaoka WT. Mutagen formation during commercial processing of foods. *Environ Health Perspect*. 1986; 67: 75-88.
69. Jung KH, Shin HS. Influence of microwave pretreatment on the formation of heterocyclic amines in fried beef patties. *Food Science of Animal Resources*. 2009; 29(6): 719-725.
70. Yang X, Sun X, Zhang D, Wang Z, Gao X. Effect of Chlorogenic Acid and Cold Plasma Synergistic Treatment on Flavor, Heterocyclic Amines and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Content of Roasted Meat. *Heterocycl Amin Polycycl Aromat Hydrocarb Content Roasted Meat. Physical Sciences*. 2025; 231: 118356.
71. Zhang CX, Xue CY, Wang XH, Zhao TP, Chen Y, Zhang ZN, et al. Plasma-activated water pretreatment as a promising technique to reduce the formation of heterocyclic aromatic amines and advanced glycation end products in roasted fish patties. *LWT*. 2024; 211: 116943.
72. Zhao Q, Hou HM, Qiu Y, Zhang GL, Hao H, Zhu B, et al. Rapid and large-capacity adsorption of heterocyclic aromatic amines on heat resistant two-dimensional metal organic layer/ cellulose nanofiber aerogels constructed by a thawing cross-linking strategy. *Journal of Hazardous Materials*. 2024; 465: 133160.