

КРАСИТЕЛИ В ЛЕКАРСТВАХ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Аляхнович Н.С., Новиков Д.К.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск,
Республика Беларусь

Резюме. Имеются данные о различных эффектах пищевых красителей иммунопатогенного характера. Их употребление в составе пищевых продуктов и лекарственных средств индуцирует гиперчувствительность, что расценивается как побочное действие лекарств или непереносимость пищевых веществ. Оценка влияния красителей пищи и лекарств на систему иммунитета проводилась у 68 пациентов с хроническими аллергическими заболеваниями вне обострения и 23 здоровых лиц. Провокационная пероральная проба поставлена с 2 мг титана диоксида (TiO_2) в порошке или 2 мг тартразина в составе пшеничной муки, обработанной при температуре приготовления пищи, или в желатиновой капсуле, содержащей в составе 0,2 мг титана диоксида. Забирались ротовая жидкость и/или венозная кровь натощак и через 40 минут после пробы. Исследовалась пероксидазная активность ротовой жидкости и экспрессия маркеров CD203c и IgE на базофилах крови. Цельную кровь 20 пациентов с аллергопатологией инкубировали 3 и 24 часа с 0,001% и 0,01% смесью растворов тартразина, кармуазина, понсо, сансета, TiO_2 с определением уровня интерлейкина 17 (IL-17) в надосадочной жидкости. Пероксидазная активность ротовой жидкости увеличивалась на 30% и более в 30% случаев проб с тартразином и пшеничной мукой у пациентов с аллергией (в 12,5% случаев у здоровых лиц), в 44% – с TiO_2 у пациентов с аллергией (в 22% случаев у здоровых лиц), в 63% – с тартразином и TiO_2 в составе белой желатиновой капсулы у пациентов с аллергией (у здоровых не отмечалось, $p = 0,047$). В 44% увеличивалось и в 50% случаях снижалось число $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ базофилов после пробы с TiO_2 в группе пациентов с аллергией, по сравнению с 22% повышения и 22% снижения у здоровых ($p = 0,007$). Более низкая концентрация смеси красителей (0,001%) индуцировала секрецию IL-17 в надосадочной жидкости у всех 20 пациентов с аллергическими заболеваниями, предельно допустимая концентрация (0,01%) раствора реже – у 40% обследованных ($p = 0,0002$). Секреция IL-17 под действием обеих концентраций была выше, чем в контрольных пробах ($p < 0,05$). Таким образом, красители пищи и лекарств проявляют иммуномодулирующую активность как у пациентов с аллергическими заболеваниями (чаще), так и у здоровых лиц. Обнаружена взаимосвязь положительной пероральной пробы с пищевыми красителями тартразином и титана диоксидом, повышением пероксидазной активности ротовой жидкости и повышением количества $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ базофилов, $\text{IgE}^{\text{bright}}$ базофилов и секрецией IL-17 под влиянием этих красителей.

Ключевые слова: тартразин, титана диоксид, иммуномодуляторы, пероксидазная активность, активация базофилов, интерлейкин-17

DYES IN FOOD AND DRUGS ARE POTENTIAL IMMUNOMODULATORS

Aliakhnovich N.S., Novikov D.K.

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Abstract. There are some data about various immunopathology effects of food dyes. Their use in food and medicines may induce hypersensitivity, which is regarded as a side effect of drugs, or intolerance to food

Адрес для переписки:

Аляхнович Наталья Сергеевна
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»
210023, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27.
Тел.: 8 (212) 57-53-80.
E-mail: alyahnovich@bk.ru

Address for correspondence:

Aliakhnovich Natalia S.
Vitebsk State Medical University
210023, Republic of Belarus, Vitebsk, Frunze ave., 27.
Phone: 7 (212) 57-53-80.
E-mail: alyahnovich@bk.ru

Образец цитирования:

Н.С. Аляхнович, Д.К. Новиков «Красители в лекарствах и пищевых продуктах – потенциальные иммуномодуляторы» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 2. С. 313–322.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-313-322

© Аляхнович Н.С., Новиков Д.К., 2019

For citation:

N.S. Aliakhnovich, D.K. Novikov “Dyes in food and drugs are potential immunomodulators”, *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2019, Vol. 21, no. 2, pp. 313–322. doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-313-322

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-313-322

substances. Evaluation of the effect caused by colorants for food and drugs upon immunity was conducted in 68 patients with chronic allergic diseases beyond exacerbation, and 23 healthy individuals. The provocative peroral testing was performed with 2 mg of titanium dioxide (TiO_2) in the form of powder, or 2 mg of tartrazine in wheat flour processed at a cooking temperature, or in a gelatin capsule containing 0.2 mg of titanium dioxide. Oral fluid and/or venous blood were collected in fasting state, and 40 minutes after the test. Peroxidase activity of oral fluid, and expression of CD203c, as well as IgE marker on blood basophils were studied. Blood samples of twenty patients with allergopathology was incubated for 3 and 24 hours with 0.001% and 0.01% mixture of Tartrazine, Carmoazine, Ponso, Sunset, TiO_2 solutions followed by determination of IL-17 levels in supernates. Peroxidase activity of oral fluid increased by 30% or more in 30% of cases after Tartrazine and wheat flour provocation in the patients with allergies (12.5% in healthy persons); by 44% after TiO_2 in allergic patients (22% of cases in healthy individuals); by 63% after tartrazine and TiO_2 embedded in white gelatin capsule in patients with allergies (no reaction in healthy persons, $p = 0.047$). The number of $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ basophils was increased in 44% cases and decreased in 50% cases after provocation with TiO_2 in the group of allergic patients as compared with 22% increase and 22% decrease in healthy subjects ($p = 0.007$). Lower concentration of the dye mixture (0.001%) caused induction of IL-17 secretion in the supernate in all 20 patients with allergic diseases. The maximal permissible concentration (0.01%) of the dye solution induced this effect less often, i.e., in 40% of the cases ($p = 0.0002$). Secretion of IL-17 under the influence of either dye concentration was higher than in the control samples ($p < 0.05$). Thus, the dyes added to food and drugs may exert immunomodulatory activity in patients with allergic diseases more often than in healthy individuals. Significant correlations are revealed between positive provocation test induced by food dyes tartrazine and titanium dioxide, increased oral fluid peroxidase activity, elevated number of $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ basophils and IgE bright basophils, and increased IL-17 secretion under the influence of these dyes.

Keywords: tartrazin, titanium dioxide, immunomodulators, peroxidase activity, basophil activation, interleukin 17

Введение

На сегодняшний день в производстве пищевых продуктов, лекарственных средств и косметики используется более 2500 различных добавок [19]. Для придания цвета этим продуктам широко применяются синтетические красители, обозначаемые символами E100-182 в Европейском союзе.

В отношении биобезопасности пищевых красителей часто используются устаревшие данные, а результаты новейших исследований считают недостаточными для пересмотра существующих правил [22]. Так, касательно группы азокрасителей с функциональной ненасыщенной группой $\text{N} = \text{N}$ и ароматическими кольцами имеются наблюдения их токсического, мутагенного и канцерогенного действия [21, 32]. Тартразин описывается как вещество, связывающееся с ДНК, токсикант для лимфоцитов, промотер липидной пероксидации, блокатор супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы у мышей в дозе 500 мг/кг [21], а в других исследованиях, — как безопасный краситель, при использовании в допустимых дозах [24]. Азокраситель сансет желтый проявляет генотоксичные свойства в экспериментальных моделях с влиянием на обучение и память, оказывает иммуномодулирующий эффект [21].

Употребление пищевых красителей и других добавок в составе лекарственных средств и пищевых продуктов может индуцировать иммунопатологические реакции, в том числе гиперчувствительность, что часто расценивается как побочное действие лекарств или непереносимость пищевых веществ. С ростом распространенности аллергических и иммунологических заболеваний

актуально изучение механизмов развития алиментарной аллергии на пищевые красители [9, 17]. Большинство красителей стойко связываются с пищевыми продуктами и лекарствами, что создает новые аллергенные комплексы [17].

Описаны аллергические реакции на пищевые красители, поступающие перорально, в виде крапивниц и отеков Квинке, ринитов, бронхоспазмов, желудочно-кишечных расстройств и диарей [9, 17]. Пищевые добавки и красители, поступившие *per os*, могут вызывать нарушение работы желчного пузыря по данным ультразвукового исследования [7].

Красители тартразин, титана диоксид и другие изменяют фагоцитарную активность лейкоцитов человека (угнетение и стимуляция фагоцитоза, переваривания, метаболизма) [15], усиливают экспрессию CD25 на лимфоцитах и модулируют секрецию лейкоцитами цитокинов — $\text{TNF}\alpha$ и IL-6 [13].

К азокрасителям (тартразину, индигокармину, понсо, кармуазину, солнечному желтому) у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом обнаружены IgE -антитела в крови, коррелирующие с сенсibilизацией гранулоцитов [16], а также IgA , IgE , IgG -антитела в слюне [14].

Применение пищевых добавок контролируется Европейским управлением по безопасности пищи (EFSA) и Администрацией по пище и лекарствам США (FDA) [21]. На территории Республики Беларусь, Российской Федерации и Республики Казахстан требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств устанавливает Технический регламент таможенного союза 029/2012 [18]. В вышеуказанных документах при-

ведены «предельно допустимые дозы» добавок в отдельных продуктах, основанные на оценке токсичности максимально-разовых значений при кратковременном действии примесей на животных. Предельная допустимая концентрация исторически определяется санитарно-гигиеническими нормативами, базирующимися на экспериментальных испытаниях на животных и обоснованных морфоструктурными изменениями в органах и тканях [12]. В то время как требования к степени аллергенности и иммуногенности факторов окружающей среды и веществ, поступающих перорально, на несколько порядков выше, чем их предельно допустимые концентрации. Более того, при комбинированном воздействии нескольких факторов и веществ (добавки, входящие в состав лекарств и пищи) значительно увеличивается конечный эффект влияния на реактивность организма [10]. Необходимо принимать во внимание суммарное поступление пищевых добавок разными путями и длительность их воздействия в течение всей жизни человека.

Некоторые красители, запрещенные в одних странах, продолжают использоваться в других. Так, широко применяющийся в Европе кармуазин, запрещен в США, потому что описан как агент модифицирующих вторичную структуру белков (таких как сывороточный альбумин), одновременно с изменением ДНК в моделях на быках [21].

Заслуживает отдельного внимания исследование свойств красителя титана диоксида (TiO_2), обозначаемого E171. Он входит в состав большинства белых таблеток, капсул лекарств и широко используется в пищевой (кондитерские изделия, сладости, присыпки белого цвета, жевательные резинки, напитки, молочные продукты, сыры, приправы), косметической промышленности (тени для век, солнцезащитные крема, зубная паста), а также в строительстве (краски, цемент), бумажном производстве и в других отраслях, в качестве светорассеивающего белого пигмента и фотокатализатора [4, 36]. Учитывая, что TiO_2 не растворяется в воде и в разбавленных минеральных кислотах, его долгое время считали нетоксичным инертным веществом, неспособным всасываться или накапливаться в тканях [11].

Воздействие TiO_2 на организм человека приближено к реальности в моделях его поступления в желудочно-кишечный тракт. Доказано образование агломератов (диаметр > 1000 нм) наночастиц TiO_2 с белками и получение стабильных суспензий при смешивании его с панкреатином и экстрактом желчи [20], а также при добавлении TiO_2 к панкреатическому соку, плазме и сыворотке крови добровольцев [2]. Вероятно, его хорошая способность образовывать комплексы с белками биологических жидкостей обуславливает патогенные эффекты TiO_2 на организм человека [2].

Интерес к TiO_2 усилился в связи с доказательством того, что 17–36% его частиц в пищевых про-

дуктах входят в диапазон наноразмерных (менее 100 нм в диаметре) [31, 36], а среднее количество ежедневно потребляемого TiO_2 в США и странах Европы колеблется от 0,5 до 1,1 мг/кг/массы тела для взрослых и до 1,4 мг/кг/массы тела (максимально 3,2 мг/кг/массы тела) у детей. При любых пищевых привычках наибольшее количество TiO_2 приходится на детское население от 3 до 9 лет и на подростков [31]. Следует отметить, что, кроме пищевых продуктов, TiO_2 входит в состав таблеток и капсул в количестве до 3,6 мг/г, увеличивая ежедневное общее поступление его пероральным путем [3, 31].

Поступая перорально в составе пищевых продуктов и лекарств, TiO_2 влияет на микробиоту кишечника (показан антибактериальный эффект на *E. coli in vitro* [37]), проходит через кишечную слизь [27] и достигает эпителия. Всасывание осуществляется парацеллюлярно, с помощью эндоцитоза, через М-клетки и Пейеровы бляшки, а также при повреждении кишечного эпителия [27, 29]. Описано накопление TiO_2 во внутренних органах, таких как печень, почки, селезенка, легкие и головной мозг в небольших количествах [25]. В нескольких исследованиях показано влияние TiO_2 на развитие патологических процессов, в том числе опухолей [30], воспалительных заболеваний бронхов, бронхиальной астмы [28], а также болезни Крона при поступлении TiO_2 перорально [26, 35].

Для оценки механизмов воздействия TiO_2 , поступающего различными путями, необходимы дополнительные исследования. Помимо ограничений Национального института охраны труда (NIOSH) США, на сегодняшний день нет профессиональных или экологических ограничений поступления TiO_2 в организм человека. В последнем пересмотре EFSA (2016 г.) говорится об отсутствии достаточного количества надежных данных для установления безопасной суточной дозы потребления E171 [23]. Современное понимание биобезопасности TiO_2 основано на экспериментальных исследованиях на животных или клеточных культурах, что требует экстраполяции полученных данных на человека [33].

Накопившиеся данные свидетельствуют о многочисленных эффектах пищевых красителей иммунопатогенного характера. Анализ состояния проблемы указывает на актуальность исследований по изучению аллергенных и иммуномодулирующих свойств красителей, входящих в состав лекарственных средств и продуктов питания.

Целью настоящего исследования являлась оценка влияния красителей пищи и лекарств на систему иммунитета пациентов с хроническими аллергическими заболеваниями вне обострения и здоровых лиц.

Материалы и методы

На базе аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы проведе-

ны пероральные провокационные пробы (ППП) с несколькими образцами красителей: 2 мг тартразина в составе 2 г пшеничной муки, обработанные при температуре приготовления пищи (модель пищевого продукта); 2 мг тартразина в белой желатиновой капсуле, содержащей 0,2 мг TiO_2 (модель капсулированного лекарственного средства), а также 2 мг TiO_2 в виде порошка и в составе желатиновой капсулы. Процедура ППП проводилась натощак через 10 минут после ополаскивания рта физиологическим раствором. Испытуемый за 12 часов до ППП не употреблял алкоголь, антигистаминные, глюкокортикостероидные лекарственные средства, не принимал продукты с пищевыми красителями. Ротовая жидкость и/или венозная кровь для исследования забирались исходно и через 40 минут после ППП [5, 6, 41].

Реакция слизистой оболочки ротовой полости на пищевые красители оценивалась по изменению пероксидазной активности ротовой жидкости (ПАРЖ) после ППП. Собранные образцы ротовой жидкости разводили физиологическим раствором, добавляли тетраметилбензидин, останавливали реакцию стоп-реагентом через 10 минут и подсчитывали оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 450 нм [6].

Методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител против IgE, меченых FITC, и CD203c, меченных PE (ThermoFisher Scientific, США), оценивали экспрессию маркеров активации CD203c на базофилах периферической крови и общее количество базофилов, несущих IgE, после ППП с тартразином и TiO_2 . Для этого к 100 мкл гепаринизированной цельной крови добавляли 2,5 мкл раствора тест-системы IgE-203c, аккуратно перемешивали на вортексе и инкубировали 15 минут при комнатной температуре, затем добавляли лизирующий эритроциты раствор и инкубировали при температуре 37 °C еще 10 минут. После добавления 500 мкл буферного раствора проводили фенотипирование [5].

Анализировали влияние красителей на выделение интерлейкина-17 (IL-17) лейкоцитами крови *in vitro*. Для этого цельную кровь пациентов инкубировали при 37 °C с 0,001 и 0,01% смесями взятых в равных частях растворов тартразина, кармуазина, понсо, сансета, титана диоксида в течение 3 и 24 часов. Концентрация смесей выбрана с учетом допустимого суточного поступления пищевых красителей. В надосадочной жидкости с использованием иммуноферментных тест-систем (Invitrogen, BioSource Europe S.A., Бельгия) оценивали уровень IL-17, в сравнении с контрольными пробами [1].

Обследовано 68 пациентов с клиническим диагнозом аллергических заболеваний (бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, поллинозом) легкой и средней степеней тяжести вне обострения. Средний возраст составил 36 [33; 39] лет, из них 52 женщины (76%), 16 мужчин (24%).

Этой группе пациентов поставлено 30 ППП с обработанным при температуре приготовления пищи тартразином и пшеничной мукой, 26 проб с тартразином в белой желатиновой капсуле, содержащей TiO_2 , и 16 проб с TiO_2 в виде порошка и в составе желатиновой капсулы с оценкой ПАРЖ, в сравнении с исходной натощак. После 18 пероральных проб с пищевыми красителями (15 — с TiO_2 , 3 — с тартразином и TiO_2 в составе белой желатиновой капсулы) подсчитывали количество IgE и CD203c несущих базофилов в крови, в сравнении с исходным до провокации. Проведено по 10 проб с 3- и 24-часовой инкубацией цельной крови с растворами смеси пищевых красителей с последующим определением в ИФА концентрации IL-17 в надосадочной жидкости, в сравнении с аналогичными пробами с физиологическим раствором.

В группу сравнения включены 23 практически здоровых человека без аллергических заболеваний. Средний возраст составил 31 [24; 37] год, из них 17 женщин (74%), 6 мужчин (26%). Им проведено 8 аналогичных ППП с тартразином и пшеничной мукой, 3 пробы с тартразином и TiO_2 в составе белой желатиновой капсулы, 9 проб с TiO_2 в виде порошка с определением ПАРЖ, в сравнении с исходной натощак. После 9 ППП с TiO_2 определяли экспрессию маркеров IgE и CD203c на базофилах крови, в сравнении с исходной до провокации.

Результаты

Из 68 пациентов с аллергической бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и/или поллинозом 51 человек (75%) отмечал также непереносимость некоторых пищевых продуктов с клиникой крапивницы, кожного зуда, бронхоспазма, 17 человек (25%) отрицали связь между приемом пищи и обострениями аллергической симптоматики. По результатам анкетирования 40 человек (59%) указали на пищевые красители как на причинно-значимые аллергены, вызывающие обострения аллергических заболеваний.

У части обследованных лиц после ППП с пищевыми красителями наблюдалось увеличение ПАРЖ, по сравнению с исходной натощак, что, вероятно, связано с выбросом фермента миелопероксидазы из активированных клеток врожденного иммунитета — гранулоцитов полости рта [8]. С помощью ROC-анализа установлен значимый порог прироста ПАРЖ после ППП более 16,6% (чувствительность 42%, специфичность 100%, диагностическая точность (AUC) 0,712, $p = 0,0001$) [6]. С целью увеличения чувствительности теста результаты пробы классифицировались как сомнительные при приросте ПАРЖ на 17–29% включительно, умеренно положительные — на 30–49%, выраженные положительные — на 50–99% и резко выраженные положительные — более 100%.

У обследованных пациентов с хроническими аллергическими заболеваниями пробы с тартра-

зином и пшеничной мукой вызывали прирост ПАРЖ более 16,6% в 33% случаев. Преобладали выраженные реакции с приростом 50-99% (17% от общего числа проб) и резко выраженные результаты ППП с приростом ПАРЖ более 100% (10% от общего числа проб). В 3% случаев отмечались умеренно положительные реакции (прирост 30-50%), в 3% — сомнительный ответ со слабым приростом ПАРЖ (рис. 1).

После пробы с порошком TiO_2 прирост ПАРЖ более 16,6% зарегистрирован в 56% проведенных проб, причем значимый прирост более 30% наблюдался у 44% обследованных (рис. 2).

Ответ на пероральную провокацию смесью тартразина и титана диоксида в белой желатиновой капсуле зарегистрирован в 71% проб, при этом у 63% обследованных пациентов с аллергическими заболеваниями прирост ПАРЖ был выше 30% (рис. 3).

Ответ на тартразин в белой желатиновой капсуле, содержащей TiO_2 , коррелировал с результатом провокационных проб с TiO_2 в порошке (Spearman corr: $R = 79,1\%$). Прирост ПАРЖ после ППП с TiO_2 чаще выявлялся у лиц, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на неспецифические раздражители (резкие запахи, сигаретный дым, средства бытовой химии) (Spearman corr: $R = 94,7\%$). Показана связь между отягощенным анамнезом на пищевые красители и наследственностью по аллергопатологии (Spearman corr: $R = 60\%$).

Значимым для выявления аллергопатологии являлось исходное абсолютное количество $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ базофилов крови более 10 на 30 000 клеток крови и прирост или снижение исходного количества на 30% и более [5].

Количество $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ базофилов у 18 пациентов с аллергическими заболеваниями после ППП с пищевыми красителями значимо (более, чем на 30%) изменялось у 94% обследованных: увеличивалось у 8 человек (44%), снижалось у 9 человек (50%), по сравнению с исходным до пробы, у одного человека (6%) прирост был небольшим (+11%). Изменение числа высокоэкспрессирующих иммуноглобулин Е базофилов ($\text{IgE}^{\text{bright}}$ базофилы) до и после ППП более чем на 30% наблюдалось у 8 пациентов (44%) (у 3 повысилось, у 5 снизилось).

Далее мы оценили связь изменения ПАРЖ и экспрессии IgE и CD203c на базофилах у пациентов, выполнивших ППП с TiO_2 в порошке или тартразином и TiO_2 в составе белой желатиновой капсулы. В эту группу включены 14 человек с аллергическими заболеваниями (8 женщин, 6 мужчин), их средний возраст составил 38 [30; 46] лет. У 7 из них после ППП с пищевыми красителями наблюдался значимый прирост ПАРЖ ($p = 0,004$), в сравнении с 7 пациентами с отрицательным результатом провокационного теста.

У пациентов с достоверным приростом ПАРЖ после перорального теста с красителями количество $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ базофилов (M-U: $p = 0,039$)

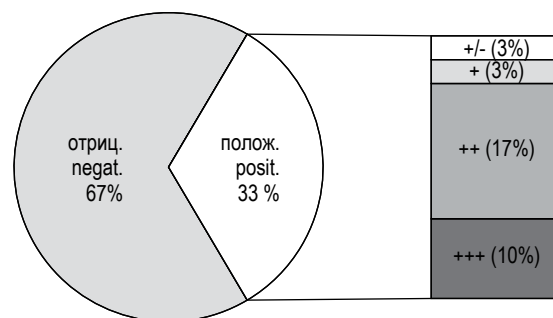


Рисунок 1. Результаты пероральных проб с тартразином и пшеничной мукой и число положительных проб разной степени выраженности (в % от общего числа проб)

Примечание. +/- – сомнительные, + – умеренно положительные, ++ – выраженные, +++ – резко выраженные пробы.

Figure 1. Oral provocation with tartrazine and wheat flour results and the number of positive samples of the various severity (in % of the total samples)

Note. +/-, doubtful; +, moderately positive; ++, expressed; +++, high expressed samples.

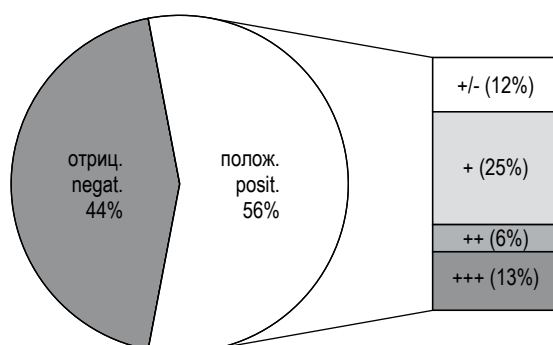


Рисунок 2. Результаты пероральных проб с титана диоксидом и число положительных проб разной степени выраженности

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Oral provocation with titanium dioxide results and the number of positive samples of the various severity

Note. As for Figure 1.

и $\text{IgE}^{\text{bright}}$ базофилов (M-U: $p = 0,035$) было исходно выше, чем у больных с отрицательным результатом ППП (рис. 4).

После ППП с красителями у пациентов со значимым приростом ПАРЖ количество высокоэкспрессирующих IgE базофилов было выше, чем у лиц с отрицательным пероральным тестом (M-U: $p = 0,035$) (рис. 5).

Обнаружена сильная корреляция между приростом ПАРЖ после пероральной пробы с тартразином и количеством $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ базофилов (Spearman corr: $R = 82,9\%$), а также приростом

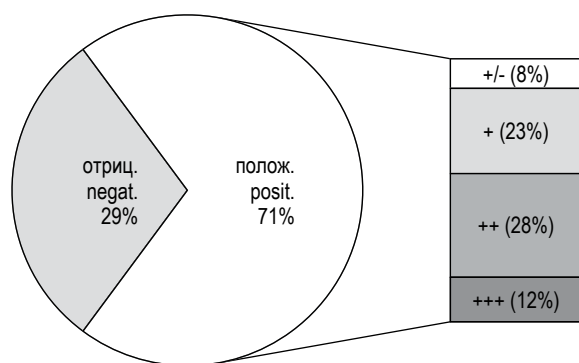


Рисунок 3. Результаты пероральных проб с тартразином и титана диоксидом в белой желатиновой капсуле и число положительных проб разной степени выраженности

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. Oral provocation with tartrazine and titanium dioxide in a white gelatin capsule results and the number of positive samples of the various severity

Note. As for Figure 1.

пероксидазной активности после пероральной пробы с TiO_2 и исходным относительным количеством базофилов, высокоэкспрессирующих IgE (Spearman corr: $R = 68,5\%$).

После инкубации цельной крови со смесью тартразина, кармуазина, понсо, сансета, титана диоксида уровень IL-17 в надосадочной жидкости увеличивался или не изменялся. Количество IL-17 в пробах с физиологическим раствором через 3 и 24 часа инкубации было сопоставимо между собой. Время инкубации не влияло на степень секреции IL-17 в пробах со смесью красителей.

Более низкая концентрация смеси красителей (0,001%) во всех пробах индуцировала секрецию IL-17 клетками цельной крови, предельно допустимая концентрация (0,01%) раствора реже — у 40% обследованных ($p = 0,0002$).

Количество IL-17 в пробах с цельной кровью и 0,001% раствором смеси пищевых красителей, по сравнению с физиологическим раствором, достоверно увеличилось как после 3 часов инкубации (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,005$) (рис. 6), так и после 24 часов инкубации (T-test for Dependent Samples: $p = 0,006$).

У 4 человек из 6 с отягощенным анамнезом по пищевым добавкам, ответивших приростом ПАРЖ более 16,6% и значительным увеличением количества $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ базофилов и $\text{IgE}^{\text{bright}}$ базофилов после ППП с тартразином и титана диоксидом (от +88% до +200% по $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ базофилов и от +20% до +108% прироста по $\text{IgE}^{\text{bright}}$ базофилам), также выявлено повышение IL-17 в надосадочной жидкости после инкубации цельной крови со смесью красителей в течение 3 и 24 часов.

В группе сравнения (практически здоровые) ППП с тартразином и пшеничной мукой оказалась умеренно положительной в 1 случае (12,5% из 8 выполненных), в 3-х случаях (37,5%) зарегистрировано небольшое увеличение ПАРЖ (17-29%). На провокацию с титана диоксидом приростом ПАРЖ +78% и +87% отреагировали 2 человека (22 % из 9 выполненных в контрольной группе), еще две пробы зарегистрированы как сомнительные (ПАРЖ 17-29%). 3 пробы с тартразином в белой желатиновой капсуле, содержащей TiO_2 , не вызывали прироста ПАРЖ у здоровых обследованных.

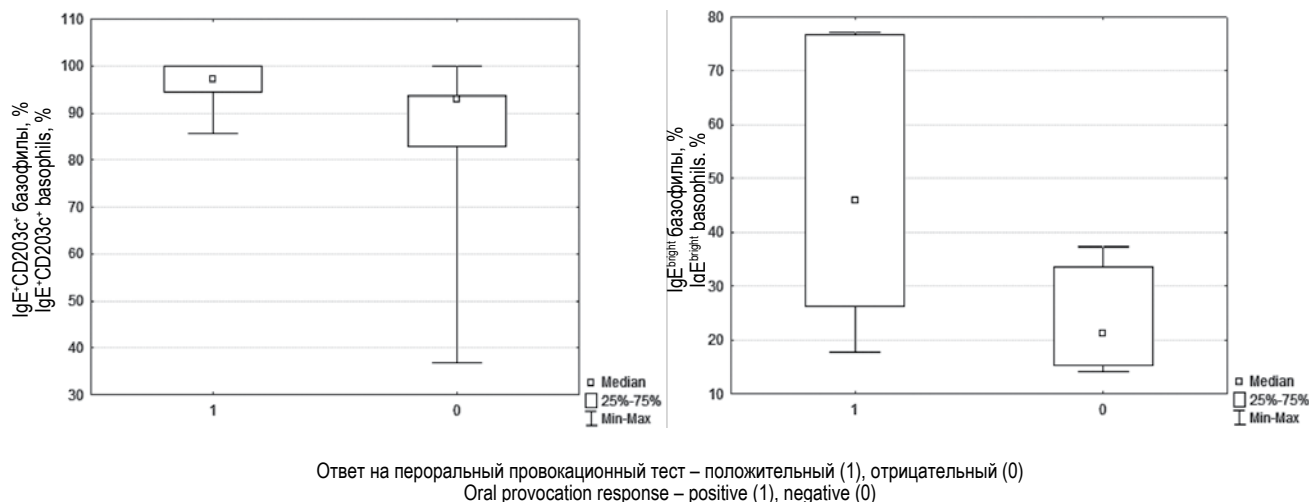


Рисунок 4. Исходно большее количество $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ базофилов (слева) и $\text{IgE}^{\text{bright}}$ базофилов (справа) у больных со значимым приростом пероксидазной активности ротовой жидкости после пероральной провокации с пищевыми красителями (1), по сравнению с пациентами с отрицательной пробой (0)

Figure 4. Initially higher levels of $\text{IgE}^+\text{CD203c}^+$ basophils (left) and $\text{IgE}^{\text{bright}}$ basophils (right) in patients with a significant increase in oral peroxidase activity after the oral provocation with food dyes (1), compared to the patients with negative samples (0)

Количество $IgE^{+}CD203c^{+}$ базофилов у обследованных контрольной группы после ППП с красителями значимо (более чем на 30%) увеличивалось у 2 человек (22% из 9 обследованных) и снижалось у 2 человек (22%), по сравнению с исходным значением до пробы, у 5 человек (56%) значимых колебаний не отмечалось. Достоверное изменение числа IgE^{bright} базофилов (более 30%) наблюдалось у 5 человек (56%) (у 1 — повысились, у 4 — снизились).

Оба вида исследований (ротовой жидкости и фенотипа клеток крови) до и после провокационного теста с пищевыми красителями проведены у 5 человек группы сравнения (3 женщины, 2 мужчины), средний возраст 37 [17; 56] лет. У 3 из них ППП с красителями была положительной, у 2 — отрицательной. Прирост ПАРЖ у них достоверно различался (T-test, $p = 0,02$). В группеотивших значимым приростом ПАРЖ на ППП с тартразином и TiO_2 количество $IgE^{+}CD203c^{+}$ базофилов после пероральной пробы повышалось более чем на 30% в 2 случаях, снижалось — в 1, число IgE^{bright} базофилов существенно понижалось в 1 случае, у лиц с отрицательным пероральным тестом оба показателя снижались.

Таким образом, в группе здоровых лиц в 12,5% случаев выявлено увеличение ПАРЖ на тартразин в составе пшеничной муки и в 22% случаев на TiO_2 . На тартразин в желатиновой капсуле, содержащей TiO_2 реакций не выявлено, в отличие от лиц с аллергопатологией ($p = 0,047$). Увеличение или снижение экспрессии IgE^{+} и $CD203c^{+}$ на базофилах крови у здоровых лиц после ППП с красителями наблюдалось значительно реже (в 44% случаев), чем у лиц с аллергопатологией вне обострения (в 94% случаев) ($p = 0,007$).

Обсуждение

Ранее мы показали связь между контактом с причинно-значимым аллергеном слизистой оболочки ротовой полости у чувствительных пациентов и повышением пероксидазной активности ротовой жидкости [6, 8, 11]. Нами разработана безопасная, простая в выполнении провокационная проба с минимальным количеством аллергена в двух вариациях — пероральной и полоскательной (орально-буккальный способ), которая оценивалась как положительная при увеличении пероксидазной активности ротовой жидкости более 30% от исходной [8, 11]. Подобный ответ на провокацию обнаруживался в случае сенсibilизации к пищевым, бытовым, лекарственным аллергенам, химическим веществам, стоматологическим материалам, солям металлов, а также при неспецифической гиперчувствительности к ирритантам и поллютантам [8, 11]. Метод рекомендовал себя как чувствительный и высокоспецифичный для выявления аллергических и псевдоаллергических реакций на аллергены и неспецифические агенты [6].

В этом исследовании показана корреляция между приростом пероксидазной активности ро-

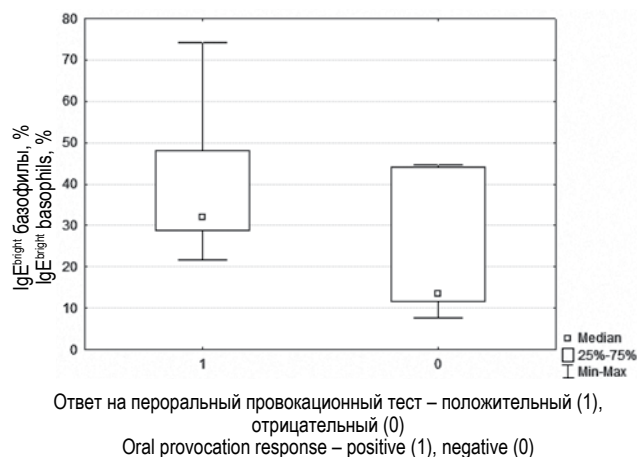


Рисунок 5. Количество IgE^{bright} базофилов после провокационной пробы с пищевыми красителями у пациентов со значимым приростом пероксидазной активности ротовой жидкости (1) и с отрицательной реакцией (0)

Figure 5. The amount of IgE^{bright} basophils after a provocation test with food dyes in patients with a significant increase in oral peroxidase activity (1) and with a negative reaction (0)

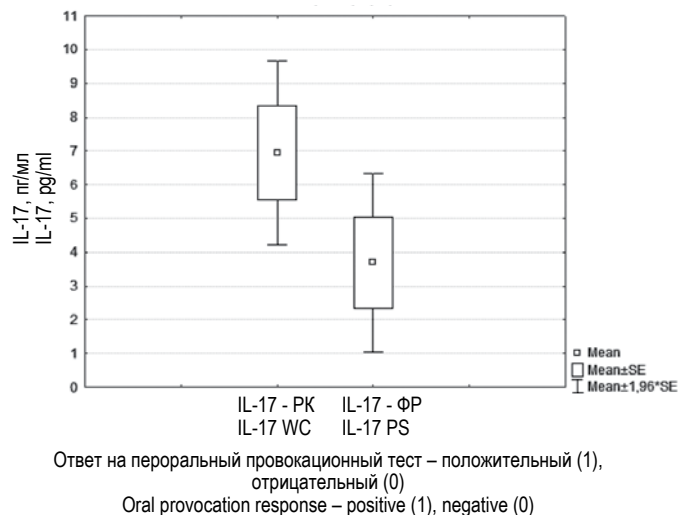


Рисунок 6. Увеличение количества IL-17 в пробах с 0,001% раствором смеси пищевых красителей, по сравнению с контролем через 3 часа инкубации
Примечание. РК — рабочая концентрация (0,001%) смеси красителей, ФР — физиологический раствор.

Figure 6. The IL-17 increasing in the samples with 0.001% solution of the food dyes mixture, compared to the control after 3 hours of incubation

Note. RK is the working concentration (0.001%) of the dyes' mixture, and FR is saline.

товой жидкости после пероральной пробы с пищевыми красителями тартразином и/или TiO_2 и изменением количества $IgE^{+}CD203c^{+}$ базофилов и базофилов, высокоэкспрессирующих IgE (IgE^{bright}). Обнаруженная связь указывает на участие как базофилов, экспрессирующих активационные молекулы, так и нейтрофилов, выде-

ляющих миелопероксидазу в ротовую жидкость, в реакциях на пищевые красители.

Кроме того, иммунотропность исследуемых красителей подтверждена в реакции стимуляции лимфоцитов [1]. Смесь красителей тартразина, кармуазина, понсо, сансета, титана диоксида в допустимой концентрации индуцирует секрецию IL-17 у пациентов с аллергопатологией.

В группе пациентов с аллергическими реакциями на красители пищи и лекарств в анамнезе обнаружено одновременно значимое увеличение пероксидазной активности ротовой жидкости и количества IgE⁺CD203c⁺ и IgE^{bright} базофилов после провокационной пробы с тартразином и/или титана диоксидом, а также выявлено повышение IL-17 в надосадочной жидкости после инкубации цельной крови со смесью красителей в течение 3 и 24 часов. Это указывает на связь положительной провокационной пробы с красителями тартразином и титана диоксидом с вовлечением нейтрофилов ротовой полости и активацией базофилов крови с секрецией IL-17 лимфоцитами крови.

Интересным фактом является обнаружение реакции нейтрофилов слизистой оболочки ротовой полости и изменения фенотипа клеток крови после провокации с тартразином и/или TiO₂ в группе здоровых лиц. Положительный ответ на провокационную пробу с красителями у них регистрировался реже, чем у обследованных с аллергопатологией. Ранее также показана большая встречаемость гиперчувствительности к красителям у пациентов с аллергическими болезнями по сравнению со здоровыми людьми [5, 6, 13]. Однако существенная частота положительных реакций на красители у здоровых лиц указывает на возможные контакты с ними при употреблении пищи, лекарств, косметики и последующее развитие гиперчувствительности к ним. Так, TiO₂ способен индуцировать первичный иммунный ответ в культуре мононуклеаров с выделением цитокинов IL-1β, IL-6 и TNFα [34].

Следовательно, красители пищи и лекарств оказывают иммуномодулирующие эффекты *in vivo* и *in vitro* как у пациентов с аллергопатологией (чаще), так и у здоровых лиц, активируя нейтрофилы, базофилы и секрецию IL-17 — основного

цитокина, вырабатываемого Т-хелперами 17 типа и участвующего в регуляции иммунного ответа.

Выводы

1. Обнаружена высокая иммуномодулирующая активность красителей тартразина и титана диоксида, входящего в состав лекарственных средств и пищи, как у людей с хроническими аллергическими заболеваниями вне обострения, так и у здоровых лиц.

2. Красители титана диоксид в порошке (в 44% случаев) и тартразин в составе пшеничной муки (в 30% случаев) и желатиновой капсулы (в 63% случаев) при поступлении перорально вызывают повышение пероксидазной активности ротовой жидкости более 30% у обследованных пациентов с аллергопатологией; у здоровых людей — титана диоксид в порошке в 22%, тартразин в составе пшеничной муки в 12,5%, а также оказывают иммуномодулирующие эффекты на экспрессию маркера активации CD203c и рецепторов к IgE на базофилах крови в 94% случаев у пациентов с аллергическими заболеваниями и в 44% в группе сравнения ($p = 0,0007$).

3. У пациентов с аллергическими заболеваниями вне обострения, ответивших приростом пероксидазной активности ротовой жидкости на провокацию красителями, наблюдалось исходно большее количество активированных CD203c⁺ ($p = 0,035$) и IgE^{bright} базофилов ($p = 0,035$) и отмечалось увеличение числа IgE^{bright} базофилов крови после пероральной провокационной пробы ($p = 0,035$).

4. Раствор смеси равных количеств красителей тартразина, кармуазина, понсо, сансета, титана диоксида в концентрации 0,001% вызывал секрецию интерлейкина-17 клетками цельной крови после 3 и 24 часов инкубации *in vitro* у всех обследованных с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом вне обострения.

5. Обнаружена взаимосвязь повышения уровня пероксидазной активности ротовой жидкости, увеличения количества IgE⁺CD203c⁺ и IgE^{bright} базофилов крови и секреции интерлейкина-17 при положительной пероральной пробе на пищевые красители тартразин и титана диоксид.

Список литературы / References

1. Аляхнович Н.С. Влияние пищевых красителей на секрецию цитокинов клетками крови больных аллергическими заболеваниями // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2016. № 3. С. 31-40. [Aliakhnovich N.S. Food dyes effect on the blood cells cytokine secretion in allergic patients. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2016, no. 3, pp. 31-40. (In Russ.)]
2. Аляхнович Н.С., Новиков Д.К. Взаимодействие диоксида титана с биологическими средами организма // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2016. № 1. С. 37-42. [Aliakhnovich N.S., Novikov D.K. Titanium dioxide interaction with the organism biological fluids. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2016, no. 1, pp. 37-42. (In Russ.)]
3. Аляхнович Н.С., Новиков Д.К. Пищевой краситель и фармацевтик диоксид титана как патоген // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2015. № 1. С. 71-77. [Food dye and pharmaceuticals titanium dioxide as a pathogen. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2015, no. 1, pp. 71-77. (In Russ.)]

4. Аляхнович Н.С., Новиков Д.К. Распространенность, применение и патологические эффекты диоксида титана // Вестник Витебского государственного медицинского университета, 2016. Т. 15, № 2. С. 7-16. [Aliakhnovich N.S., Novikov D.K. Prevalence, application and pathological effects of titanium dioxide. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Medical University*, 2016, Vol. 15, no. 2, pp. 7-16. (In Russ.)]
5. Аляхнович Н.С., Янченко В.В. Влияние провокационной пробы с аллергеном на IgE⁺CD203c⁺ базофилы крови // Вестник Витебского государственного медицинского университета, 2016. Т. 15, № 3. С. 60-67. [Aliakhnovich N.S., Yanchanka U.V. The effect of provocative test with the allergen on the IgE⁺CD203c⁺ blood basophils. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Medical University*, 2016, Vol. 15, no. 3, pp. 60-67. (In Russ.)]
6. Аляхнович Н.С., Янченко В.В., Новиков Д.К. Метод диагностики аллергии на пищевые красители по увеличению пероксидазной активности в слюне // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2015. № 3. С. 108-114. [Aliakhnovich N.S., Yanchanka U.V., Novikov D.K. The method of food dye allergy diagnosing by increasing saliva peroxidase activity. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2015, no. 3, pp. 108-114. (In Russ.)]
7. Забелло С.Г. Связь сенсибилизации к пищевым добавкам с патологией билиарной системы // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2000. № 1. С. 87-90. [Zabello S.G. Connection the sensibilization to food additives with biliary sistem pathology. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2000, no. 1, pp. 87-90. (In Russ.)]
8. Карпук И.Ю., Новиков Д.К. Увеличение уровня миелопероксидазы в ротовой жидкости после орально-буккальной провокации с компонентами стоматологических материалов у пациентов с их непереносимостью // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11, № 4. С. 647-654. [Karpuk I.Yu., Novikov D.K. Increase of the level of mieloperoxidase in the moulder liquid after oral-buckal provocation with components of dental materials in patients with their inequality. *Rossiyskiy Immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11, no. 4, pp. 647-654. (In Russ.)]
9. Лусс Л.В. Пищевые аллергены и пищевые добавки: роль в формировании пищевой аллергии и пищевой непереносимости // Эффективная фармакотерапия. Аллергология. Иммунология, 2014. № 2 (33). С. 12-18. [Luss L.V. Food allergens and food additives: the role in the development of food allergy and food intolerance. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya. Immunologiya = Effective Pharmacotherapy. Allergology and Immunology*, 2014, no. 2 (33), pp. 12-18. (In Russ.)]
10. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Справочное пособие. Минск: Вышэйшая школа, 1991. 511 с. [Novikov D.K. Clinical allergology. Reference manual]. Minsk: Higher School, 1991. 511 p.
11. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Карпук И.Ю., Лазаренко Л.Л., Смирнова О.В., Аляхнович Н.С. Транс-буккальный метод диагностики аллергии по увеличению пероксидазной активности в слюне // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2015. № 4. С. 35-43. [Novikov D.K., Novikov P.D., Karpuk I.Yu., Lazarenko L.L., Smirnova A.U., Alyahnovich N.S. An intrabuccal method of diagnosing allergy by increasing peroxidase activity in the saliva. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2015, no. 4, pp. 35-43. (In Russ.)]
12. Постановление Минздрава РБ от 12.12.2012 № 195 Об утверждении Санитарных норм и правил «Требования к пищевым добавкам, ароматизаторам и технологическим вспомогательным средствам» [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: : <http://pravo.newsby.org/belarus/postanov1/pst276/index.htm>. Дата обращения: 09.07.2018. [Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 12.12.2012 No. 195 On the approval of the Sanitary Norms and Regulations «Requirements for food additives, flavors and technological aids.» [Electronic resource]. Access mode: <http://pravo.newsby.org/belarus/postanov1/pst276/index.htm>, accessed on 09.07.2018].
13. Титова Н.Д. Иммуномодулирующие эффекты пищевых красителей: стимуляция лимфоцитов и индукция секреции цитокинов // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2011. № 2. С. 81-90. [Titova N.D. Immunomodulatory effects of food dyes: stimulation of lymphocyte and induction of cytokine secretion. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2011, no. 2, pp. 81-90. (In Russ.)]
14. Титова Н.Д. Клиническое значение sIgA-антител в слюне к пищевым добавкам у детей с аллергическими заболеваниями // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2011. № 2. С. 63-69. [Titova N.D. The clinical significance of sIgA-antibodies in saliva to food additives in children with allergic diseases. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2011, no. 2, pp. 63-69. (In Russ.)]
15. Титова Н.Д. Модуляция фагоцитоза под влиянием пищевых красителей / Н.Д. Титова // Российский иммунологический журнал, 2011. Т. 5 (14), № 2. С. 156-162. [Titova N.D. Modulation of phagocytosis under the influence of food dyes. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2011, Vol. 5 (14), no. 2, pp. 156-162. (In Russ.)]
16. Титова Н.Д., Новиков П.Д. Определение спектра антител и сенсибилизации гранулоцитов к пищевым красителям у больных бронхиальной астмой // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2013. № 2. С. 47-54. [Titova N.D., Novikov P.D. Determination of the spectrum of antibodies and sensitization of granulocytes to food dyes in patients with bronchial asthma. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2013, no. 2, pp. 47-54. (In Russ.)]
17. Титова Н.Д. Пищевые добавки как алиментарные аллергены // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2008. № 2. С. 41-46. [Titova N.D. Food addition as alimentary allergens. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2008, no. 2, pp. 41-46. (In Russ.)]

18. Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств: ТС 029/2012: принят 20.07.2012 / Евразийская экономическая комиссия, 2012. № 58. 308 с. [Safety requirements for food additives, flavors and technological aids: TC 029/2012: adopted on 20.07.2012. *Evrasiyskaya ekonomicheskaya komissiya = Eurasian Economic Commission*, 2012, no. 58. 308 p. (In Russ.)]
19. Branen A.L., Haggerty R.J. Food additives. Ed. Branen A.L., Davidson P. M., Salminen S., Thorngate III J.H. Marcel Dekker, 2001, pp. 1-9.
20. Brun E., Barreau F., Veronesi G., Fayard B., Sorieul S., Chanéac C., Carapito C., Rabilloud T., Mabondzo A., Herlin-Boime N., Carrière M. Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and in vitro gut epithelia. *Part Fibre Toxicol.*, 2014, Vol. 11, no. 13, pp. 1-16.
21. Carocho M., Barreiro M.F., Morales P., Ferreira I. C.F.R. Adding molecules to food, pros and cons: a review on synthetic and natural food additives. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2014, Vol. 13, iss. 4, pp. 377-399.
22. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food). Statement on Allura Red AC and other sulphonated mono azo dyes authorised as food and feed additives. *EFSA J.*, 2013, Vol. 11, no. 6, pp. 3234-3259.
23. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. *EFSA J.*, 2016, Vol. 14, no. 9, pp. 4545-4628.
24. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the appropriateness of the food azo-colours Tartrazine (E 102), Sunset Yellow FCF (E 110), Carmoisine (E 122), Amaranth (E 123), Ponceau 4R (E 124), Allura Red AC (E 129), Brilliant Black BN (E 151), Brown FK (E 154), Brown HT (E 155) and Litholrubine BK (E 180) for inclusion in the list of food ingredients set up in Annex IIIa of Directive 2000/13/EC. *EFSA J.*, 2010, Vol. 8, no. 10, pp. 1778-1803.
25. Elgrabli D., Beaudouin R., Jbilou N., Floriani M., Pery A., Rogerieux F., Lacroix G. Biodistribution and clearance of TiO₂ nanoparticles in rats after intravenous injection. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 4, e0124490. doi:10.1371/journal.pone.0124490.
26. Hongbo S., Magaye R., Castranova V., Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol.*, 2013, no. 10, pp. 15-48.
27. Jones K., Morton J., Smith I., Jurkschat K., Harding A-H., Evans G. Human in vivo and in vitro studies on gastrointestinal absorption of titanium dioxide nanoparticles. *Toxicology Lett.*, 2015, Vol. 233, no. 2, pp. 95-101.
28. Lee K.P., Trochimowicz H.J., Reinhardt C.F. Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1985, no. 10, pp. 179-192.
29. MacNicol A., Kelly M., Aksoy H., Kramer E., Bouwmeester H., Chaudhry Q. A study of the uptake and biodistribution of nano-titanium dioxide using in vitro and in vivo models of oral intake. *J. Nanopart. Res.*, 2015, Vol. 17, no. 2, p. 66.
30. Participants IRSIE. The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: a workshop consensus report. *Inhal. Toxicol.*, 2000, no. 10, pp. 1-17.
31. Ropers M.-H., Terrisse H., Mercier-Bonin M., Humbert B. titanium dioxide as food additive, application of titanium dioxide. Magdalena Janus, IntechOpen, 2017. 20 p.
32. Sasaki Y.F., Kawaguchi S., Kamaya A., Ohshita M., Kabasawa K., Iwama K., Taniguchi K., Tsuda S. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutat. Res.*, 2002, Vol. 519, no. 1-2, pp. 103-119.
33. Tedja R., Lim M., Amal R., Marquis C. Effects of serum adsorption on cellular uptake profile and consequent impact of titanium dioxide nanoparticles on human lung cell lines. *ACS Nano*, 2012, no. 10, pp. 4083-4093.
34. Thomas P., Ighhaut G., Wollenberg A., Cadosch D., Summer B. Allergy or Tolerance: Reduced inflammatory cytokine response and concomitant IL-10 production of lymphocytes and monocytes in symptom-free titanium dental implant patients. *BioMed Res. Int.*, 2013, Vol. 2013, 539834. doi: 10.1155/2013/539834.
35. Warheit D.B., Webb T.R., Reed K.L., Frerichs S., Sayes C.M. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: differential responses related to surface properties. *Toxicology*, 2007, no. 10, pp. 90-104.
36. Weir A., Westerhoff P., Fabricius L., Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environ. Sci. Technol.*, 2012, no. 10, pp. 2242-2250.
37. Zhukova L.V., Kiwi J., Nikandrov V.V. TiO₂ nanoparticles suppress *Escherichia coli* cell division in the absence of UV irradiation in acidic conditions. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2012, no. 97, pp. 240-247.

Авторы:

Аляхнович Н.С. — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Новиков Д.К. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Authors:

Aliakhnovich N.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology with a course of Postgraduate Training Faculty, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Novikov D.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology with a course of Postgraduate Training Faculty, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Поступила 10.07.2018

Отправлена на доработку 19.09.2018

Принята к печати 10.10.2018

Received 10.07.2018

Revision received 19.09.2018

Accepted 10.10.2018