

DOI: 10.14427/jipai.2015.1.71

Пищевой краситель и фармацевтик диоксид титана как патоген

Н.С. Аляхнович, Д.К. Новиков

Витебский государственный медицинский университет, Республика Беларусь

Food dye and pharmaceuticals titanium dioxide as a pathogen

N.S. Alyahnovich, D.K. Novikov

Vitebsk State Medical University, Belarus

Аннотация

Приведены данные о содержании диоксида титана в пищевых продуктах, оболочках лекарственных средств, косметических средствах и гигиенических товарах широкого потребления и его патогенного воздействия на организм.

Ключевые слова

Диоксид титана, краситель белого цвета, пищевая добавка, E171, P25, TiO₂.

Summary

The data about the content of titanium dioxide in food, drugs coverings, widely used hygiene products is observed as well as its pathogenic effects on the organism.

Key words

Titanium dioxide, white colorant, food dye, food additives, E171, P25, TiO₂.

Диоксид титана (TiO₂) – краситель белого цвета, широко применяется как добавка в пищевых продуктах, средствах личной гигиены, декоративной косметике, оболочках фармацевтических препаратов. Другие виды применения TiO₂ включают антимикробные покрытия, фотокатализаторы для очистки воздуха и воды, огнеупорное покрытие сварочных электродов и литейных форм, лакокрасочные материалы и др.

В чистом виде в природе TiO₂ встречается в виде минералов рутила, анатаза и брукита. Кристаллы TiO₂ обычно получают путем гидролиза солей титана (Ti) в растворе кислот [1, 2]. Установлено, что определенные кристаллические виды диоксида титана имеют разные токсикологические свойства (анатаз в 100 раз более токсичен, чем рутил) [3, 4].

В последнее время TiO₂ используется в виде наноматериалов [5].

Наночастицы отличаются по физико-химическим свойствам от обычных очищенных частиц (ОЧ) того же состава, что может влиять на их биологическую активность.

Традиционно, TiO₂ рассматривался, как плохо растворимое малотоксичное вещество [6, 7], вследствие его нерастворимости в воде и в разбавленных минеральных кислотах (за исключением плавиковой). Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило TiO₂ в качестве пищевой добавки (красителя) с условием, что масса его потребления не должна "превышать 1% от массы продукта". TiO₂ также одобрен FDA в качестве компонента оболочек пищевых продуктов [8].

Существует две общепринятые формы обозначения TiO₂ промышленного производства: P25 и E171. P25 - широкодоступный наноматериал, содержащий первичные кристаллы без покрытия размером <50 нм и использующийся в качестве фотокатализатора и термостабилизатора. P25 агломерируется в сухом порошкообразном состоянии и легко образует агрегаты до нескольких сотен нанометров в воде [9, 10]. P25 рекламируется как "диоксида титана без свойств пигмента".

Диоксид титана в продуктах питания

E171 - обозначение Европейского союза для пищевой добавки белого цвета, которая, также может обозначаться как CI 77891, Pigment White. Использование пищевого TiO_2 (E171) в продуктах питания, напитках, гигиенических средствах, на рынке красок превышает использование P25. Хотя данных о размере и поверхностных свойствах E171, по сравнению с P25, значительно меньше [11].

По результатам сканирующей электронной микроскопии средний размер частиц образца E171 одного из поставщиков TiO_2 (Fiorio Colori Spa, Италия) составил 110 нм (от 30 до 400 нм). По меньшей мере, 36% частиц имело размер менее 100 нм хотя бы в одном измерении, в то время как частицы P25 (Evonik Degussa Corporation) имели размеры порядка от 30 до 40 нм.

E171 содержится в продуктах питания в виде рутила и/или анатазы, тогда как P25 является стандартной смесью рутил/анатаза в соотношении 15/85 [12].

Недавно проведенное исследование [12], в котором изучались свойства и количественное содержание TiO_2 в коммерческих продуктах продовольствия с указанием E171 на этикетке либо «белого» цвета, показало, что среднее содержание чистого Ti в них составило 0,579 мкг. Самая высокая концентрация Ti обнаружена в кокосовой стружке и составила 3,59 мкг/мг, в других пищевых продуктах – содержание Ti различалось в

диапазоне пяти порядков: от 0,00077 до 210 мкг Ti/мг продукта (Рис.1).

Продуктами с самым высоким содержанием Ti (до 100 мг на порцию!) оказались конфеты, леденцы и сладости, а также жевательные резинки, шоколад и продукты с белой глазурью и/или начинкой из сахарной пудры. Другие продукты содержали от 0,01 до 1 мг Ti на порцию. Упоминание о содержании E171 имелось не на каждой упаковке.

Все пять марок жевательных резинок имели наивысшую концентрацию Ti из протестированных продуктов и содержали около 0,12 мкг Ti/мг. Самое высокое количество Ti, зарегистрировано у резинок с белыми оболочками, так как большая его часть (> 90%) входила в состав внешней оболочки. На всех упаковках TiO_2 упоминался в качестве ингредиента.

Сладости с твердыми внешними оболочками (M & Ms, M & Ms с арахисом) вошли в топ-10 продуктов с наибольшей концентрацией Ti.

Другую группу составили приготовленные из порошков продукты, в которые TiO_2 может добавляться в качестве ингредиента, предотвращающего слеживание. Например, два коктейля и два вида пудингов также оказались в списке 20 продуктов с наибольшей концентрацией Ti. Шоколадные изделия без твердой внешней оболочки имели низкие концентрации Ti. Темный шоколад Hershey's имел самую высокую концентрацию Ti для безоболочечных шоколадных изделий -

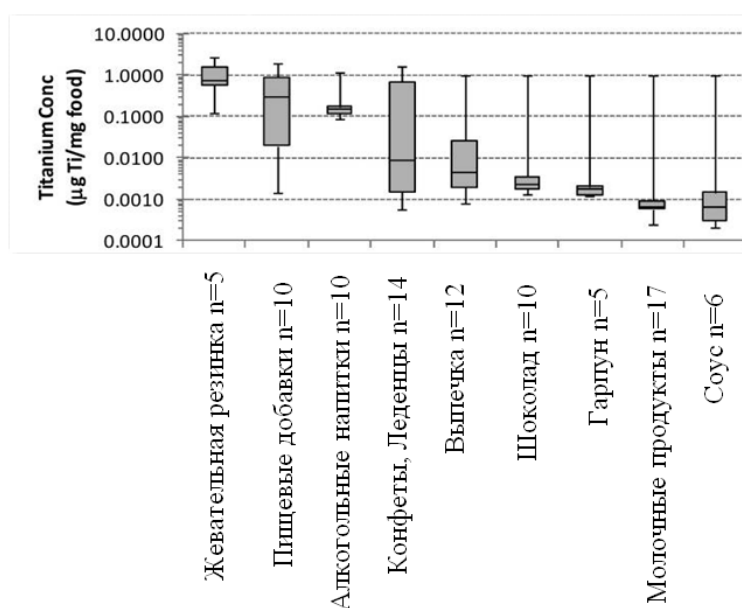


Рис. 1. Концентрация Ti в пищевых продуктах [12]

0,005 мкг Ti/мг. Для сравнения, M&Ms содержали 1,25 мкг Ti /мг.

Как правило, большой разницы между оригинальной и дженерической продукцией не наблюдалось. Самые крупные различия установлены между аналоговым (Albertsons Мини зефир) - 0,307 мкг Ti/мг и брендовым зефиром (Kraft Jet Зефир) - 0,00255 мкг Ti/мг. Тем не менее, другие продукты содержали примерно одинаковое количество Ti. Например, Nestle Кофе Мате и Albertsons Кофе сливки содержали 0,040 и 0,036 мкг Ti/мг, соответственно.

На основании данных о возможности добавления TiO₂ в молочные продукты для улучшения цвета и текстуры изучались несколько марок молока, сыра и йогурта. Обезжиренное молоко содержало 0,26 мкг/мл Ti, что было сравнимо с концентрацией Ti в немолочных заменителях, в том числе сои и риса в основе напитков (от 0,10 до 0,15 мкг Ti/мл). Это соответствует 0,02 до 0,06 мг Ti в одной порции (240 мл), по сравнению с 0,06 до 0,08 мг Ti на порцию немолочных сливок белого цвета. Такие продукты, как сыр, майонез и взбитые сливки, имели низкие концентрации Ti и оказались 10 из 12 продуктов с самым низким его содержанием. В проверенных йогуртах также было низкое содержание Ti. Самая высокая концентрация Ti из молочных продуктов найдена в сыре (Albertsons американский) - 0,0069 мкг Ti/мг.

Для изучения размеров частиц E171 12 пищевых продуктов с самыми высокими концентрациями Ti фильтровались через 0,45-мкм фильтр. Жевательные резинки содержали самый высокий процент частиц, прошедших через фильтр - 3,9%. Больше количество частиц Ti проходило через 0,7-мкм фильтр, что указывает, что использовавшийся химический метод подготовки образца, вероятно, не полностью разрушал пищевые продукты. Дополнительные исследования, которые лучше моделируют пищеварение, могут пролить свет на конечный размер фракции Ti в переваренной пище.

Диоксид титана в продуктах гигиены и косметических средствах

Определяли количество Ti в зубных пастах и 24 косметических средствах и продуктах личной гигиены (3 дезодоранта, 1 бальзам для губ, 6 шампуней, 1 крем для бритья, 13 солнцезащитных кремов) [12]. В восьми образцах зубной пасты, содержание Ti варьировало от 0,7 до 5,6 мкг/мг или от <0,1% до 0,5% по весу продукта, что находилось в пределах диапазонов, допустимых для этих продуктов. Анализ солнцезащитных кремов

показал большое количество Ti (от 14 до 90 мкг/мг) в их составе. Три солнцезащитных крема с TiO₂, перечисленным в качестве ингредиента, имели самые высокие концентрации Ti из всех проверенных продуктов личной гигиены, тогда как другие, которые не имели упоминания о TiO₂, содержали менее 0,01 мкг/мг. В качестве солнцезащитного компонента они включали органические соединения (например, бензонаты).

Недавний опрос в США показал, что треть людей использовали солнцезащитный крем регулярно. Подсчитано, что около 33 миллионов американцев применяют солнцезащитный крем каждый день, а остальные 177 млн – реже [13]. FDA контролирует солнцезащитные и косметику как продаваемые в розницу лекарства. НЧ TiO₂ не считаются новой добавкой, а изменение размера частиц скорее рассматривается как модификация существующей добавки, входящей в состав лекарств [14]. Единственным предусмотренным FDA ограничением для солнцезащитных кремов является концентрация TiO₂ не более 25% от веса продукта. Большинство из них имели более низкую концентрацию: от 2% до 15% [13]. Два крема для лица содержали TiO₂ в средней концентрации. Шампуни белого цвета, дезодоранты и кремы для бритья, содержали самые низкие уровни Ti (<0,01 мкг/мг).

При фильтровании солнцезащитного крема через самый мелкий фильтр только 6,3 от общего Ti проходило через него, для зубных паст этот показатель был менее 1%.

Тем не менее, учитывая широкое использование солнцезащитных кремов, косметических и других средств личной гигиены, в настоящее время общественность подвергается значимому воздействию наноматериалов, что в значительной степени игнорируется.

Диоксид титана в оболочках лекарственных средств

Пищевые красители, и TiO₂ в частности, широко применяются в фармацевтическом производстве в составе оболочек лекарственных средств, как окрашенных, как белого цвета, так и окрашенных в иные цвета. Нами проведен анализ наличия TiO₂ в составе препаратов процедурных кабинетов кардиологического (2010 год) и аллергологического отделений (2014 год) Витебской областной клинической больницы на день проведения исследования (Табл. 1, 2).

Данные о пищевых красителях, входящих в оболочки лекарственных средств, полученные с разницей 4 года, различаются по фирмам-произ-

Таблица 1. Некоторые лекарственные средства кардиологического отделения и красители, входящие в состав их оболочек

Препарат	Страна-производитель	Код красителя	Название красителя
Моночинкве	Берлин- Chemie	E124	Кошениловый красный (Poncea4R)
Моночинкве-ретард		E104	Хинолиновый желтый
		E171	Титана диоксид
Монокапс 20мг	Минск- интеркапс	E171	Титана диоксид
Монокапс 40мг		E129	Красный очаровательный (Allura red AC) Красный очаровательный (Allura red AC)
Монокапс-ретард 40 мг		E129	Кармуазин (Азорубин)
Монокапс-ретард 50мг, 60мг		E133	Бриллиантовый голубой (синий блестящий FCF)
Сиднофарм, молсидомин	Софарма, Болгария	E 110	Сиковит голд оранж
Нитро-гранулонг	Украина	E 171	Титана диоксид
Престариум А (перин- доприл)	Франция	E171	Титана диоксид
Верошпирон	Белмед- препараты	E141ii	Медный Хлорофиллин
		E104	Хинолиновый желтый
		E171	Титана диоксид
		E110	Апельсиновый желтый (Sunset yellow)

Таблица 2. Лекарственные средства аллергологического отделения и красители, входящие в состав их оболочек

Название лекарственного препарата	Фирма производитель	код	Красители в составе оболочки	Описание фармакологического препарата
Амоксициллин 500мг	Фармакар	E 133 E 122 E 110 E 102 E171	бриллиантовый голубой кармуазин апельсиновый желтый тартразин титана диоксид	Капсулы (тело светло-желтое, крышечка голубая)
Теофиллин SR 300 мг	Nobel	E 132 E 131 E 104	индигокармин FD&C голубой 2 патентованный хинолиновый желтый	Капсулы с бесцветным корпусом и крышечкой темно-синего цвета
Кетотифен 1 мг	Белмед- препараты	?	?	Таблетки белого цвета
Аллеркапс 10 мг	Минск- интеркапс	E171 E133 E104	Титана диоксид Бриллиантовый голубой Хинолиновый желтый	Капсулы с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета

водителям, однако, схожи по пищевым красителям, входящих в их состав.

Оказалось, что большинство таблеток, покрытых оболочкой, и капсул содержат в своем составе красители, причем TiO_2 встречается чаще всего, независимо от цвета оболочки.

По содержанию пищевых красителей препараты TiO_2 , кардиологического и аллергологического отделения мало различались, что указывает на

возможность сенсibilизации широких слоев населения, а также наиболее компромитированных лиц с уже имеющейся аллергопатологией. Однако возможности иммунопатологических эффектов этих красителей, как и других добавок у больных, как правило, игнорируются.

При анализе двух низкодозированных аспирина (81 мг аспирина), которые рекламировались, как имеющие защитную оболочку,

установлено, что оригинальный препарат со-держал $10,0 \pm 0,63$ мкг Ti/мг, по сравнению с $0,017 \pm 0,005$ мкг Ti/мг в дженерике [20]. В не-скольких фармацевтических препаратах широ-кого потребления, содержание Ti было в диапа-зоне от нижнего предела обнаружения прибора ($0,0001$ мкг Ti/мг) до высокого $0,014$ мкг Ti/мг [15]. Проблемы с TiO_2 в оболочках фармацевти-ческих препаратов заставили некоторых произ-водителей перейти к использованию полимерных покрытий [16].

Потребление оксида титана человеком

Построена модель воздействия TiO_2 на чело-века в условиях обычной жизнедеятельности. Выяснилось, что дети могут подвергаться не-пропорционально более высоким уровням воз-действия TiO_2 [12].

В США дети в возрасте до 10 лет в среднем потребляют 1-2 мг TiO_2 /кг массы тела /день. По-требление TiO_2 другими возрастными группами населения США составило примерно 0,2-0,7 мг TiO_2 /кг массы тела /день. Воздействие TiO_2 на на-селение Великобритании оказалось в 2 раза боль-шим и составило в среднем 2-3 мг TiO_2 /кг массы тела /день для детей в возрасте до 10 лет и около 1 мг TiO_2 /кг массы тела /день для потребителей других возрастных групп.

Потребление TiO_2 во многом зависит от пи-щевых привычек. В особых случаях экспозиция может составлять несколько сотен миллиграм-мов в день. Учитывая, что примерно 36% частиц E171 находится в нанодиапазоне, можно предпо-ложить высокую подверженность к воздействию нано- TiO_2 через пищу.

В исследовании содержания Ti в пищевых продуктах в Великобритании, проведенном более десяти лет, обнаруживались более низкие его уровни [11]. Для сравнения: содержание TiO_2 от 0,045 до 225 мг на порцию продукта от 0,0013 до 340 мг на порцию в продуктах питания, проана-лизированных в настоящее время [12]. Широкое распространение и употребление сладостей и продуктов питания белого цвета обуславливают высокие уровни поступления TiO_2 в организм, и заслуживает внимания в связи с вероятным воздействием на организм.

Модель поступления TiO_2 в организм человека в США и Великобритании показала разницу при-мерно в два раза, в диапазоне от 0,2 до 3 мкг TiO_2 /кг массы тела/день. Это наблюдение подтверж-дают, что пищевые привычки играют важную роль для различных групп потребителей и, что изменение рациона питания может заметно из-

менить экспозицию TiO_2 . Разница в потреблении TiO_2 между мужчинами и женщинами в США небольшая, в то время как ребенок потенциально потребляет в 2-4 раза больше TiO_2 на килограмм веса, чем взрослый, в связи с большим потребле-нием сладких продуктов. Потребление сладостей уменьшается с возрастом, однако употребление десертов на молочной основе и заправок для салата занимает более важное место в питании взрослого человека. Предполагая, что 36% от пищевого TiO_2 имеет размер менее 100 нм по меньшей мере в одном измерении, примерно 0,1 мг TiO_2 /человек/день приходится на нано- TiO_2 .

Очевидно, что кроме перорального (продук-ты питания и оболочки лекарственных средств) существуют и другие пути поступления TiO_2 . Ti в солнцезащитных кремах может воздейство-вать на кожу, в зубных пастах на слизистую и т.д. Необходимо учитывать ингаляционные воздействия E171 или P25 на рабочих местах на предприятиях по его производству. А также по-ступление TiO_2 при коррозии зубных и других титановых протезов.

Обзор имеющихся данных показывает суще-ствование огромного рынка сбыта TiO_2 в каче-стве цветовой добавки для продуктов питания и других целей. Многие из компаний, продающих TiO_2 в виде белой пищевой добавки (например, E171) и в других целях, находятся в Китае и до-ступны через веб-сайты поставщиков. Например, поиск в одном из таких веб-сайтов (www.alibaba.com) дает поставщиками более 25 предложений E171, для которых самые маленькие объемы за-купок являются порядка 500 кг до 20 тонн. P25 используется в основном в качестве фотоката-лизатора и термостабилизатора для силиконо-вого каучука, что делает его потенциально менее опасным для человека и окружающей среды, по сравнению с E171.

Учитывая широкое употребление TiO_2 в виде пигмента, он представляет собой огромный ис-точник НЧ, поэтому необходимо проведение исследований фракции частиц TiO_2 , использую-щихся в качестве красителя (E171), так как воз-действие этих материалов на организм человека, вероятно, гораздо выше, чем воздействие P25.

Патогенные эффекты оксида титана

По причине «инертности» TiO_2 часто исполь-зовался в качестве «отрицательного контроля» во многих токсикологических исследованиях *in vitro* и *in vivo* [17]. Однако эта точка зрения была оспорена, когда появилось описание гено- и ци-тотоксичности TiO_2 на различных клеточных ли-

ниях и было доказано развитие опухолей легких у крыс после двухлетнего воздействия высоких концентраций НЧ TiO_2 [18, 19].

В моделях на животных токсичность НЧ TiO_2 оказалась выше, по сравнению с ОЧ [17, 20, 21]. Высказываются опасения, что эти же свойства НЧ TiO_2 могут обуславливать уникальную биологическую активность и вызывать проблемы для здоровья человека [22, 23].

Оценивалась функция альвеолярных макрофагов крыс под воздействием НЧ TiO_2 (интра-трахеальный путь введения). Обнаружено [24] повреждение клеточной структуры и уменьшение хемотаксической способности и экспрессии Fc-рецепторов и молекул МНС II на клеточной поверхности макрофагов, приводящее к ослаблению иммунного ответа. Эти изменения объяснялись увеличением секреции NO и TNF- α альвеолярными макрофагами.

Воздействие низких доз TiO_2 увеличивало легочное воспаление и гиперчувствительность верхних дыхательных путей на модели индуцированной астмы толуиндиизоцианатом (ТДИ) у мышей [25]. Экспозиция НЧ TiO_2 у мышей, сенсibilизированных к ТДИ, приводила к двукратному увеличению гиперчувствительности верхних дыхательных путей и трехкратному увеличению общего количества клеток в бронхо-альвеолярном лаваже, преимущественно за счет нейтрофилов и макрофагов. Гистологический анализ показал увеличение отека, эпителиальную деструкцию и воспаление.

Кроме того, НЧ TiO_2 могут поступать в организм перорально, учитывая их наличие в продуктах питания и оболочках лекарственных средств [19, 26, 27]. Широкое распространение TiO_2 в качестве пищевой добавки придает пероральному пути поступления особую актуальность. Учитывая размер TiO_2 , его частицы могут поступать не только через М-клетки, но и транс-эпителиально [28].

В исследовании, проведенном на мышах, оценивалось влияние наноразмерной формы

(66 нм) и микрочастиц (260 нм) TiO_2 на разные отделы кишечника при парентеральном поступлении в количестве 100 мг/кг массы тела в течение 10 дней. Обнаружено увеличение уровня CD4+ клеток во всех отделах кишечника в сравнении с контролем, а также усиление секреции цитокинов ИЛ-12, ИЛ-4, ИЛ-23, ФНО- α , ИФН- γ , ТФР- β , причем большее количество цитокинов содержалось в стенке толстого кишечника [29].

Учитывая хорошую биосовместимость титана с тканями организма, он часто применяется в изготовлении биопротезов. Тем не менее, кроме возможной истинной гиперчувствительности на металлы, необходимо учитывать развитие гальванической коррозии металлических протезов с образованием пленки TiO_2 на поверхности [30]. Таким образом, применение титановых биопротезов с длительным нахождением в организме является дополнительным источником экспозиции TiO_2 .

Первые случаи замедленной гиперчувствительности с развитием местного гранулематозного воспаления были описаны у пациентов с имплантированными водителями ритма [31, 32]. Подтверждение аллергии на Ti проводилось на основании положительных аппликационных тестов с частью пейсмейкеров и внутрикожными реакциями с элюатом, полученным с поверхности имплантов.

Имеются сообщения о двух случаях гиперпластических реакций периимплантных тканей, в которых гистологические характеристики были сходными с IV типом реакций гиперчувствительности. Нарушения были резистентными к лечению, но начали пропадать, когда титановые зубные протезы заменили золотыми [33].

Пищевые красители и, в частности, диоксида титан, могут изменять иммунный ответ, угнетать или стимулировать фагоцитоз, индуцировать выделение цитокинов [34]. У детей и взрослых больных аллергией к ним выявляются IgE-антитела и сенсibilизация лейкоцитов [35, 36].

Литература

1. Macwan DP, Dave PN, Chaturvedi S. A review on nano-TiO₂ sol-gel type syntheses and its applications. *Journal of Materials Science*. 2011;46(11):3669–3686.
2. Mahshid S, Askari M, Ghamsari MS. Synthesis of TiO₂ nanoparticles by hydrolysis and peptization of titanium isopropoxide solution. *Journal of Materials Processing Technology*. 2007;189(1-3):296–300.

3. Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S, Sayes CM. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: differential responses related to surface properties. *Toxicology*. 2007;10:90–104.
4. Sayes CM, Wahi R, Kurian PA, Liu Y, West JL, Ausman KD, Warheit DB, Colvin VL. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study