

## ОБЗОР

© АЛЯХНОВИЧ Н.С., НОВИКОВ Д.К., 2016

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРИМЕНЕНИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДИОКСИДА ТИТАНА

АЛЯХНОВИЧ Н.С., НОВИКОВ Д.К.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 7-16.

## PREVALENCE, APPLICATION AND PATHOLOGICAL EFFECTS OF TITANIUM DIOXIDE

ALIAKHNOVICH N.S., NOVIKOV D.K.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):7-16.

### Резюме.

Диоксид титана (IV) ( $TiO_2$ ) является распространенной добавкой во многих потребительских товарах. После их использования  $TiO_2$  попадает в канализацию, а затем в окружающую среду и повторно взаимодействует с живыми организмами.

Многообразные пути поступления  $TiO_2$  обуславливают высокую вероятность его воздействия на человека и животных. Традиционный взгляд на  $TiO_2$  как плохо растворимое, малореактогенное химическое вещество необходимо пересмотреть, учитывая увеличивающееся число данных о его взаимодействии с белками и образовании комплексных соединений, а также патологических эффектах пищевого красителя E171 на организм человека.

Проведен обзор получения, свойств и применения диоксида титана. Проанализированы публикации о применении пищевого красителя белого цвета в пищевой, бытовой, косметической и фармацевтической промышленности. Приведены имеющиеся данные о патологических эффектах  $TiO_2$ : онкогенном, иммуномодулирующем и аллергическом на организм лабораторных животных и человека.

*Ключевые слова:* диоксид титана, краситель белого цвета, пищевая добавка, E171, P25,  $TiO_2$ .

### Abstract.

Titanium dioxide (IV) ( $TiO_2$ ) is a common additive in many consumer goods. After their use  $TiO_2$  gets into sewerage and then into the environment and interacts again with living organisms.

Diverse routes of  $TiO_2$  entry cause a high risk of humans and animals exposure. The traditional view on  $TiO_2$  as a poorly soluble low reactivity chemical should be revised taking into account the accumulating data on its interaction with proteins and the formation of complex compounds, as well as pathological effects of E171 food dye on the human body.

The survey of the obtaining, the properties and application of titanium dioxide has been made. The publications about white food dye use in the food, household, cosmetic and pharmaceutical industries have been analyzed. The available data on  $TiO_2$  pathological effects: cancerogenic, immunomodulatory and allergic on the humans' and laboratory animals' organisms have been presented.

*Key words:* titanium dioxide, white dye, white coloring, food additive, E171, P25,  $TiO_2$ .

### Диоксид титана в природе и промышленности

Диоксид титана (химическая формула  $TiO_2$ ) – устойчивый к изменению цвета белый

краситель и имеющий высокие показатели преломления, используется в производстве лакокрасочных материалов, глазури, эмали, термостойкого и оптического стекла, пластика, ламинированной бумаги, резиновых изде-

лий. В качестве пищевой добавки  $TiO_2$  широко применяется в продуктах питания, косметических и гигиенических средствах, входит в состав оболочек лекарственных средств (ЛС).

В природе  $TiO_2$  находится в твердой форме в виде минералов рутила (плотность 4,235 г/см<sup>3</sup>), анатаза (плотность 4,05 г/см<sup>3</sup>) и брукита (плотность 4,1 г/см<sup>3</sup>) (по строению первые два имеют тетрагональную, а последний — ромбическую сингонию), причём основную часть составляет рутил (рис. 1) [1].

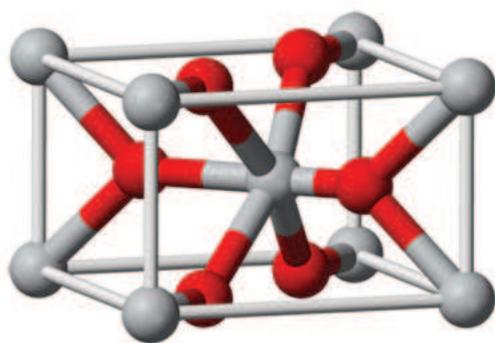


Рисунок 1 – Диоксид титана в рутильной форме (серым цветом обозначены атомы титана, красным - кислорода).

Мировое производство  $TiO_2$  составляет миллионы тонн в год, его получают из солей при гидролизе в растворе кислот [1]. Анатаз в 100 раз более токсичен, чем рутил [2, 3].

Важное значение придается размеру первичных частиц, в частности применению наноразмерного  $TiO_2$  [4, 5]. По определению Европейского союза (ЕС) 2011 года, наноматериал - естественный, случайный или изготовленный материал, содержащий частицы в свободном состоянии или в виде агломерата; где 50% или более частиц имеют один или несколько размеров в диапазоне 1-100 нм [6]. Отличия НЧ от обычных очищенных частиц (ОЧ) того же состава обуславливает их большую биологическую активность [3].

При оценке влияния наноразмерного  $TiO_2$  на микроорганизмы окружающей среды, установлено, что НЧ  $TiO_2$  подавляют рост водорослей и биоаккумулируют в *Daphnia Magna* [7]. В моделях на животных токсичность НЧ  $TiO_2$  оказалась выше, по сравнению с ОЧ [8]. Высказываются опасения, что уникальная биологическая активность НЧ  $TiO_2$  может вызывать проблемы для здоровья человека [9].

В соответствии с областями применения  $TiO_2$  обозначается как P25 или E171. Первичные кристаллы P25 (<50 нм) являются стандартной смесью рутил/анатаза в соотношении 15/85 и используются в качестве фотокатализатора и термостабилизатора [10].

Для обозначения пищевого красителя белого цвета применяется маркировка E171. Средний размер частиц образца E171 составляет 110 нм (от 30 до 400 нм), около 36% частиц входят в нанодиапазон. E171 состоит из рутила или анатаза [11].

НЧ  $TiO_2$  в продуктах питания, потребительских товарах и товарах для дома выходят с калом/мочой, смываются с кожного покрова или утилизируются через отходы и канализацию, попадают в очистительные сточные сооружения, не способные полностью его удалить. Частицы размером 4-30 нм обнаруживаются в очищенных сточных водах, попадают в поверхностные воды и могут повторно взаимодействовать с живыми организмами [12].

Хотя выброс в окружающую среду качественно отслеживается, количественное его определение затруднено [12]. То же самое справедливо при оценке воздействия на человека, учитывая разнообразные пути поступления  $TiO_2$  через пищевые продукты, лекарственные и косметические средства.

### Пищевые продукты и диоксид титана

По результатам изучения свойств и количественного содержания  $TiO_2$  в продуктах продовольствия белого цвета, включающих E171, среднее количество чистого Ti в них составило 0,579 мкг (колебалось от 0,00077 до 210 мкг Ti/мг), наибольшее - в кокосовой стружке (3,59 мкг/мг) [13].

Лидерами (до 100 мг на порцию) по содержанию Ti оказались продукты с белой глазурью, в частности жевательные резинки (0,12 мкг Ti/мг) и посыпанные сахарной пудрой и кокосовой стружкой кондитерские изделия. Молочные продукты, соусы, шоколад включали от 0,01 до 1 мг Ti на порцию. Сладости с твердыми оболочками (M&Ms, M&Ms с арахисом) имели 1,25 мкг Ti /мг [13].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило  $TiO_2$  в качестве пищевой добавки (красителя) с условием, что

масса его потребления не должна «превышать 1% от массы продукта».  $TiO_2$  также одобрен FDA в качестве компонента оболочек пищевых продуктов [14], без указаний размера частиц.

Потребление  $TiO_2$  во многом зависит от пищевых привычек. Так, некоторые группы населения (особенно дети) могут потреблять сотни миллиграммов в день в составе сладких/кондитерских/молочных изделий [15]. Учитывая, что около трети частиц  $TiO_2$  в составе E171 находится в нанодиапазоне, организм человека подвергается значительному воздействию нано- $TiO_2$  через пищу.

### Содержание титана в продуктах личной гигиены

В образцах зубной пасты содержание  $Ti$  колебалось от 0,7 до 5,6 мкг/мг или от <0,1% до 0,5% по весу продукта. В состав шампуней белого цвета, дезодорантов и кремов для бритья входило <0,01 мкг/мг  $Ti$ . Солнцезащитные кремы содержали от 14 до 90 мкг/мг  $Ti$ , т.е. самые высокие концентрации  $Ti$  из продуктов личной гигиены [13]. Контроль FDA над составом солнцезащитных средств и косметики соответствует контролю над лекарственными средствами, тем не менее, единственным предусмотренным ограничением является концентрация  $TiO_2$  менее 25% от массы [16], что соот-

ветствовало во всех исследованных продуктах (от 2 до 15%) [13]. При фильтровании солнцезащитного крема 6,3%  $Ti$  от общего количества проходило через наноразмерный фильтр, для зубных паст этот показатель был менее 1% [13]. Применение  $TiO_2$  в виде НЧ рассматривается как модификация существующей добавки [16]. Вероятное поступление и воздействие НЧ  $TiO_2$  через кожу и слизистые не учитывается и не регламентируется.

### Диоксид титана как фармацевтик

До настоящего времени имеются весьма скудные сведения о количественном содержании пищевых добавок в оболочках ЛС [17].  $TiO_2$  часто включается в состав белых капсул, а также окрашенных в другие цвета.

По данным фармацевтического производства г. Витебска, в желатиновых капсулах на 112 мг желатина приходится 0,217 мг  $TiO_2$ . В инструкции по применению ЛС «Гроцпрол» (капсулы белого цвета) РУП «Белмедпрепараты» на 80,751 мг желатина (1 капсула) приходится 1,153 мг красителя E171 титана диоксида.

Для оценки поступления  $TiO_2$  в составе фармацевтических капсул нами проведен анализ его наличия в ЛС по инструкциям по применению (табл. 1).

Установлено, что большинство изучен-

Таблица 1 – Пищевые красители, входящие в состав капсул некоторых современных лекарственных средств

Название лекарственного препарата	Фирма производитель	Код	Красители в составе оболочки	Описание фармакологического препарата
Амоксициллин 500мг	Фармакар	E 133 E 122 E 110 E 102 E 171	Бриллиантовый голубой Кармузин апельсиновый Жёлтый Солнечный закат Тартразин Титана диоксид	Капсулы с корпусом светло-желтого цвета и голубой крышечкой
Теофиллин SR 300 мг	Нобел	E 132 E 131 E 104	Индигокармин FD&C Голубой 2 патентованный Хинолиновый желтый	Капсулы с бесцветным корпусом и крышечкой темно-синего цвета
Аллеркапс 10 мг	Минск-интеркапс	E 171 E 133 E 104	Титана диоксид Бриллиантовый голубой Хинолиновый желтый	Капсулы с корпусом белого цвета и крышечкой зеленого цвета
Флуконазол 150 мг	Фармлэнд	E 171 E 131 E 122 E 104 E 151	Титана диоксид Патентованный голубой Азорубин Хинолиновый желтый Бриллиантовый черный	Капсулы с корпусом и крышечкой бирюзового цвета

ных ЛС содержат в своем составе различные пищевые красители. Некоторые капсулы окрашиваются с применением трех и более пищевых красителей, причем  $TiO_2$  является неотъемлемым компонентом капсул, независимо от их цвета. Данные по пищевым красителям в разные периоды времени схожи, что предполагает постоянное регулярное их поступление в составе капсул на протяжении длительного времени, особенно у лиц с хроническими заболеваниями [15].

Проблемы с пищевыми красителями, и с  $TiO_2$  в частности, в оболочках ЛС вынуждают многих фармпроизводителей перейти к использованию полимерных покрытий и других вспомогательных средств [18].

### Патогенные и иммуномодулирующие свойства диоксида титана

В следовых количествах титан может находиться в нормальных тканях животных и человека [19]. Не существует доказательств того, что он является важным элементом для жизнедеятельности. Концентрация соединений  $Ti$  в питьевой воде, как правило, низкая.

Общепринято, что  $TiO_2$  плохо растворимое малотоксичное вещество [1], не растворяется в воде, а также в разбавленных минеральных кислотах (за исключением плавиковой).

Пероральный путь поступления  $TiO_2$  в основном реализуется за счет пищевых продуктов и ЛС, содержащих E171. В эксперименте после растворения пищевых продуктов с высоким содержанием  $TiO_2$  в азотной кислоте и перекиси водорода с последующим нагреванием до  $110^\circ$  лишь 3,9% частиц из образца жевательной резинки прошли через 0,45-мкм фильтр. Большее количество частиц  $Ti$  проходило через 0,7-мкм фильтр, что указывает на то, что использовавшийся химический метод подготовки образца, вероятно, не полностью разрушал пищевые продукты [13].

Происходит накопление знаний по взаимодействию  $TiO_2$  с белками и клетками организма. При пероральном поступлении  $TiO_2$  взаимодействует с агрессивными средами желудочно-кишечного тракта, связывается с белками и ферментами и может значительно изменять их свойства. Необходимы дополнительные моделирующие пищеварение исследования по изменению свойств белковых

молекул и ферментов под влиянием  $TiO_2$ , поступившего разными путями.

Показана важная роль человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) в связывании титана *in vivo* [20]. Образцы растворов  $TiO_2$  с добавлением 0,1% и 1% ЧСА имели на 2-3 порядка более высокую концентрацию растворенного вещества и во все временные интервалы до 8 дней, чем контрольные растворы без ЧСА [21].

Хроническое (90 дней) внутрижелудочное поступление НЧ  $TiO_2$  приводит к повреждению селезенки у мышей, снижается количество тромбоцитов, гемоглобина, иммуноглобулинов и CD3, CD4, CD8 лимфоцитов, В-клеток и естественных киллеров, значительно увеличиваются уровни NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , MIF, IL-2,4,6,8,10,18,1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , IFN $\gamma$ , Hsp70 и V $\alpha$ 1-2 [22]; в другом исследовании в дозе 10 мг/кг вызывает тяжелое повреждение почек и апоптоз нефронов параллельно с окислительным стрессом из-за экспрессии провоспалительных генов, генов апоптоза, иммунной регуляции и др. [23].

Учитывая размер НЧ  $TiO_2$  возможно его поступление как через М-клетки, так и трансэпителиально [24]. При энтеральном введении НЧ (66 нм) и ОЧ (260 нм)  $TiO_2$  мышам в количестве 100 мг/кг массы тела в течение 10 дней обнаружено увеличение CD4-лимфоцитов во всех отделах кишечника, а также усиление секреции цитокинов ИЛ-12, ИЛ-4, ИЛ-23, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ТФР- $\beta$ , особенно в стенке толстого кишечника [25].

Большое количество исследований посвящено изучению влияния  $TiO_2$  на организм человека и животных при его воздействии через легкие в связи с поступлением при вдыхании на рабочем месте. Показан канцерогенный эффект - развитие опухолей легких у крыс, - после двухлетнего воздействия высоких концентраций НЧ  $TiO_2$  [26].

Наноразмерный  $TiO_2$ , поступивший интратрахеальным путем, вызывает повреждение клеточной структуры и дисфункцию альвеолярных макрофагов, уменьшая их хемотаксическую способность и экспрессию Fc-рецепторов и молекул МНС II на клеточной поверхности. Фагоцитарная способность макрофагов увеличивается при контакте с низкими дозами и снижается под воздействием высоких доз НЧ  $TiO_2$ . Наблюдается увеличение

секреции NO и ФНО- $\alpha$  при увеличении дозировки TiO<sub>2</sub>, причем НЧ вызывают большую продукцию провоспалительных цитокинов, чем частицы обычного размера [27].

Поступление TiO<sub>2</sub> малыми дозами вызывает двукратное увеличение гиперреактивности верхних дыхательных путей и трехкратное увеличение общего количества клеток воспаления (нейтрофилы, макрофаги) в бронхоальвеолярном лаваже у мышей с толуиндиизоцианат (ТДИ) индуцированной бронхиальной астмой. Гистологический анализ показывает увеличение отека, эпителиальную деструкцию и воспаление [28].

Появляются работы о молекулярном механизме взаимодействия НЧ TiO<sub>2</sub> с клетками человека. Показано участие Toll-подобного рецептора 4 (TLR 4) в захвате агломератов НЧ TiO<sub>2</sub> (200 нм) и развитии провоспалительного ответа (увеличение IL-6 mRNA) через NF- $\kappa$ B на клеточных линиях [29]. TiO<sub>2</sub> может взаимодействовать с TLR 4 напрямую в отличие от липополисахарида (ЛПС), требующего участия CD14 и ЛПС-связывающего белка для активации TLR 4 [30]. Свободный TiO<sub>2</sub> в цитоплазме вызывает денатурацию цитоплазматических белков и последующее увеличение белков теплового шока (HSP70B). TLR 3, локализованный в мембранах внутриклеточных эндосом, индуцирует провоспалительный ответ через NF- $\kappa$ B, а также способствует уменьшению внутриклеточного свободного TiO<sub>2</sub>, увеличивая его поступление в эндосомы [29].

Стремительный рост числа опубликованных исследований возможного воздействия TiO<sub>2</sub> подтверждает высокий уровень заинтересованности в отношении его безопасности.

### Диоксид титана как аллерген

По данным наших собственных исследований, у детей с atopической бронхиальной астмой в 20% случаев в слюне присутствуют секреторные антитела класса A (sIgA) к TiO<sub>2</sub>. Необходимо отметить, что sIgA-антитела у детей обычно выявляются сразу к нескольким пищевым добавкам, что обусловлено широким применением смесей пищевых красителей и консервантов для получения различной окраски продуктов продовольствия. Пример-

но такое же количество антител выявляется у детей контрольной группы, что указывает на влияние пищевых красителей на систему местного иммунитета слизистых как у больных, так и у здоровых детей [31].

У взрослых лиц с аллергопатологией выявлена сенсibilизация гранулоцитов крови к TiO<sub>2</sub> в реакции выброса миелопероксидазы (РВМ) в 13% случаев, в реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) – в 4,4% случаев, причем наблюдалась высокая корреляционная взаимосвязь между анамнезом и результатами тестов (90% случаев) [32]. Частота выявленной сенсibilизации достоверно превышает положительные реакции у здоровых добровольцев. Выявление антител, связанных с клетками в предложенных тестах (РВМ и РАПЛ), дает более точную диагностику в период контакта с аллергеном и позволяет повысить точность диагностики аллергии к пищевым добавкам, учитывая их разнообразный механизм действия и широкое присутствие в потребительских товарах.

При обследовании взрослых лиц с atopической бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести в период ремиссии, у 27% из которых отмечалась непереносимость пищевых красителей, антитела в крови к TiO<sub>2</sub> класса IgE обнаружены у 37,5% больных, IgG – у 29,1%, IgA – у 22,9%. Такая высокая встречаемость антител указывает на потенциальную аллергенность и астмагенность белого пищевого красителя, клеточная сенсibilизация к TiO<sub>2</sub> в той же группе в РВМ - 12,5%; в РАПЛ – 10,4%, причем в контрольной группе антител и клеточной сенсibilизации не было обнаружено [33].

В группе больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с потенциально частым применением ЛС, содержащих белый краситель в оболочках, IgE выявлены в 4,3%, IgA – в 13% случаев. Данные проведенного исследования у лиц, вынужденных постоянно применять ЛС в связи с хроническими заболеваниями, свидетельствуют о том, насколько потенциально опасными могут быть пищевые красители в оболочках медикаментов [34].

Нами обнаружена высокая частота реакций на пищевые красители и TiO<sub>2</sub> в частности у лиц с бронхиальной астмой и пищевой непереносимостью в анамнезе после прово-

кационного перорального тестирования с 2 мг  $TiO_2$ . У больных с наличием аллергических реакций на пищевые красители в анамнезе более чем на 30% повышалась пероксидазная активность слюны, по сравнению с тем же показателем до провокационной пробы. Такой прирост после провокации  $TiO_2$  зафиксирован у 47% лиц исследуемой группы и у 10% лиц, отрицавших аллергические реакции на белый пищевой краситель в прошлом [35].

Большинство работ о воздействии  $TiO_2$  через кожу утверждают, что НЧ не проникают через роговой эпителиальный слой. Тем не менее, появляются данные о гиперчувствительности слизистых к  $Ti$  в составе биопротезов, длительно находящихся в организме. Вероятно развитие гальванической коррозии металлических протезов с образованием пленки  $TiO_2$  на поверхности [36]. Имплантированные водители ритма, содержащие  $Ti$ , могут провоцировать развитие местного гранулематозного воспаления. Данные о гиперчувствительности подтверждают положительные аппликационные тесты с частью пейсмейкеров и внутрикожные реакции с элюатом, полученным с поверхности имплантов [37].

Приведенные данные исследований аллергических эффектов диоксида титана показывают вероятность развития сенсибилизации и гиперчувствительности к пищевому красителю E171, особенно при постоянном длительном поступлении в организм в составе распространенных потребительских товаров. Развитию гиперчувствительности на  $TiO_2$  подвержено как взрослое население, так и дети, как люди с аллергопатологией, так и лица без отягощенного аллергоанамнеза.

### Обсуждение

Существуют допустимые нормы содержания  $TiO_2$  в пищевых продуктах, ЛС, косметике, предметах личной гигиены и т.д. Тем не менее, в настоящее время не проводится оценка суммарного количества  $TiO_2$ , поступающего в организм человека и животных. Учитывая различные пути поступления  $TiO_2$ : пероральный, через кожу и дыхательные пути, а также накопление его в окружающей среде и вторичного воздействия, высока вероятность посто-

янного длительного влияния  $TiO_2$ , в том числе наноразмерного, на организм человека.

Потребление  $TiO_2$  зависит от многих факторов: возраста (у детей выше), пищевых привычек (сладости), наличия хронических заболеваний (фармакотерапия), уровня жизни населения (удешевление пищевых продуктов путем замены натуральных ингредиентов) и других. В особых случаях потребление может равняться нескольким сотням миллиграммов в сутки, особенно детьми [13].

Среднее употребление  $TiO_2$  взрослым населением США составляет 0,2-0,7 мг  $TiO_2$ /кг массы тела /день, дети в возрасте до 10 лет в среднем потребляют 1-2 мг  $TiO_2$ /кг массы тела /день. Население Великобритании потребляет  $TiO_2$  в 2 раза больше (2-3 мг  $TiO_2$ /кг массы тела /день детьми и около 1 мг  $TiO_2$ /кг массы тела /день взрослыми) [11].

Исследования, проведенные 10 лет назад, указывают на более низкие уровни  $TiO_2$  в пищевых продуктах: максимально 225 мг на порцию продукта ранее до 340 мг в настоящее время отмечают рост употребления [11, 13].

Различие в поступлении  $TiO_2$  в организм человека в США и Великобритании подтверждает, что изменение состава продуктов и характера питания может заметно повлиять на потребление  $TiO_2$ . Особенно настораживает большое количество поступления  $TiO_2$  в детский организм (в 2-4 раза больше на килограмм массы тела).

Не следует забывать об употреблении смесей пищевых красителей в составе яркоокрашенных сладостей, кондитерских изделий, а также в оболочках ЛС.

В свете обнаруженных данных об изменении свойств  $TiO_2$  в жидкостях ЖКТ энтеральный путь поступления представляется наиболее важным по влиянию на организм человека и животных.

Тем не менее, очевидно, что  $Ti$  в солнцезащитных кремах может воздействовать 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 поступление  $TiO_2$  при коррозии зубных и других титановых протезов.

Широкое повсеместное употребление  $TiO_2$  представляет собой огромный источник НЧ, что требует особенно пристального из-

учения в связи с потенциально большей опасностью для человека.

### Заключение

1. Краситель белого цвета диоксид титана широко применяется в лакокрасочном, бумажном, косметическом производстве, а также в пищевой и фармацевтической промышленности.

2. Традиционный взгляд на диоксид титана как плохо растворимое, малореактогенное химическое вещество необходимо пересмотреть, учитывая увеличивающееся число данных о влиянии пищевого красителя E171 на организм человека и животных.

3. Энтеральный путь поступления диоксида титана в организм человека обусловлен включением его в состав пищевых продуктов и оболочек лекарственных средств.

4. Обнаружены различные патологические эффекты диоксида титана на организм человека и животных: онкогенные, иммуномодулирующие и аллергические.

### Литература

- Mahshid, S. Synthesis of TiO<sub>2</sub> nanoparticles by hydrolysis and peptization of titanium isopropoxide solution / S. Mahshid, M. Askari, M. S. Ghamsari // *J. Mater. Process. Technol.* – 2007. – Vol. 189, N 1/3. – P. 296–300.
- Testing metal-oxide nanomaterials for human safety / R. Landsiedel [et al.] // *Adv. Mater.* – 2010 Jun. – Vol. 22, N 24. – P. 2601–2627.
- Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO<sub>2</sub> particles: differential responses related to surface properties / D. B. Warheit [et al.] // *Toxicology.* – 2007 Jan. – Vol. 230, N 1. – P. 90–104.
- Estimates of upper bounds and trends in nano-TiO<sub>2</sub> production as a basis for exposure assessment / C. O. Robichaud [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2009 Jun. – Vol. 43, N 12. – P. 4227–4233.
- Estimating Production Data for Five Engineered Nanomaterials As a Basis for Exposure Assessment / C. O. Hendren [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2011. – Vol. 45, N 7. – P. 2562–2569.
- Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial: (text with EEA relevance) // *Official Journal of the European Union.* – 2011. – L 275/38. – Mode of access: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32011H0696>. – Date of access: 03.02.2016.
- Health effects related to nanoparticle exposures: environmental, health and safety considerations for assessing hazards and risks / D. B. Warheit [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2008 Oct. – Vol. 120, N 1. – P. 35–42.
- Titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles induce JB6 cell apoptosis through activation of the caspase-8/Bid and mitochondrial pathways / J. Zhao [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health. A.* – 2009. – Vol. 72, N 19. – P. 1141–1149.
- Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles / J. S. Tsuji [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2006 Jan. – Vol. 89, N 1. – P. 42–50.
- Impact of Natural Organic Matter and Divalent Cations on the Stability of Aqueous Nanoparticles / Y. Zhang [et al.] // *Water. Res.* – 2009 Sep. – Vol. 43, N 17. – P. 4249–4257.
- Determination of titanium dioxide in foods using inductively coupled plasma optical emission spectrometry / M. C. E. Lomer [et al.] // *Analyst.* – 2000. – Vol. 125, N 12. – P. 2339–2343.
- Occurrence and removal of titanium at full scale wastewater treatment plants: implications for TiO<sub>2</sub> nanomaterials / P. Westerhoff [et al.] // *J. Environ. Monit.* – 2011 May. – Vol. 13, N 5. – P. 1195–1203.
- Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products / A. Weir [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2012. Vol. 46, N 4. – P. 2242–2250.
- Code of Federal Regulations Title 21-Food and Drugs / Food and Drug Administration. – Washington, DC : US Government Printing Office, [2002]. – Part. 73 : Listing of color additives exempt from certification. – Mode of access: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=73>. – Date of access: 18.04.2016.
- Аляхнович, Н. С. Пищевой краситель и фармацевтик диоксид титана как патоген / Н. С. Аляхнович, Д. К. Новиков // *Имунопатология, аллергия, инфектология.* – 2015. – № 1. – С. 71–77.
- Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products / C. L. Hexsel [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008 Aug. – Vol. 59, N 2. – P. 316–323.
- Zachariadis, G. A. Analytical performance of a fast multi-element method for titanium and trace elements determination in cosmetics and pharmaceuticals by ICP-AES / G. A. Zachariadis, E. Sahanidou // *Cent. Eur. J. Chem.* – 2011. – Vol. 9, N 2. – P. 213–217.
- Sakata, Y. A novel white film for pharmaceutical coating formed by interaction of calcium lactate pentahydrate with hydroxypropyl methylcellulose / Y. Sakata, S. Shiraishi, M. Otsuka // *Int. J. Pharm.* – 2006 Jul. – Vol. 317, N 2. – P. 120–126.
- Schkroeder, H. A. Abnormal trace metals in man: titanium / H. A. Schkroeder, J. J. Balassa, I. H. Tipton // *J. Chronic. Dis.* – 1963 Jan. – Vol. 16. – P. 55–69.
- Systemic metal-protein binding associated with total joint replacement arthroplasty / N. J. Hallab [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2000 Mar. – Vol. 49, N 3. – P. 353–361.
- Formation of potential titanium antigens based on protein binding to titanium dioxide nanoparticles / C. I. Vamanu [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* – 2008. – Vol. 3, N 1. – P. 69–74.

22. The chronic spleen injury of mice following long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles / X. Sang [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2012 Apr. – Vol. 100, N 4. – P. 894–902.
23. Intragastric exposure to titanium dioxide nanoparticles induced nephrotoxicity in mice, assessed by physiological and gene expression modifications / S. Gui [et al.] // Part. Fibre. Toxicol. – 2013 Feb. – Vol. 10. – P. 4.
24. Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and in vitro gut epithelia / E. Brun [et al.] // Part. Fibre. Toxicol. – 2014 Mar. – Vol. 11. – P. 13.
25. Titanium dioxide induced inflammation in the small intestine / C. M. Nogueira [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2012 Sep. – Vol. 18, N 34. – P. 4729–4735.
26. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data / H. Shi [et al.] // Part. Fibre. Toxicol. – 2013 Apr. – Vol. 10. – P. 15.
27. The immune toxicity of titanium dioxide on primary pulmonary alveolar macrophages relies on their surface area and crystal structure / R. Liu [et al.] // J. Nanosci. Nanotechnol. – 2010 Dec. – Vol. 10, N 12. – P. 8491–8499.
28. Lung exposure to nanoparticles modulates an asthmatic response in a mouse model / S. Hussain [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011 Feb. – Vol. 37, N 2. – P. 299–309.
29. Mano, S. S. Comparison of cellular uptake and inflammatory response via toll-like receptor 4 to lipopolysaccharide and titanium dioxide nanoparticles / S. S. Mano, K. Kanehira, A. Taniguchi // Int. J. Mol. Sci. – 2013 Jun. – Vol. 14, N 7. – P. 13154–13170.
30. Chen, P. Role of toll-like receptors 3, 4 and 7 in cellular uptake and response to titanium dioxide nanoparticles / P. Chen, A. Taniguchi, K. Kanehira // Sci. Tech. Adv. Mater. – 2013. – Vol. 14, N 1. – P. 7.
31. Титова, Н. Д. Клиническое значение sIgA-антител в слюне к пищевым добавкам у детей с аллергическими заболеваниями / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 2. – С. 63–69.
32. Титова, Н. Д. Сенсibilизация гранулоцитов к пищевым красителям у больных с аллергическими заболеваниями / Н. Д. Титова // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 117–122.
33. Титова, Н. Д. Аллергические и неаллергические реакции на добавки в пищу и лекарствах / Н. Д. Титова // Аллергология и иммунология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 250–259.
34. Титова, Н. Д. Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 4. – С. 39–47.
35. Аляхнович, Н. С. Метод диагностики аллергии на пищевые красители по увеличению пероксидазной активности в слюне / Н. С. Аляхнович, В. В. Янченко, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 3. – С. 108–114.
36. Vijayaraghavan, V. Hypersensitivity to Titanium: a less explored area of research / V. Vijayaraghavan, A. V. Sabane, K. Tejas // J. Indian. Prosthodont. Soc. – 2012 Dec. – Vol. 12, N 4. – P. 201–207.
37. Brunski, J. B. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments / J. B. Brunski, D. A. Puleo, A. Nanci // Int. J. Oral. Maxillofac. Implants. – 2000 Jan-Feb. – Vol. 15, N 1. – P. 15–46.

Поступила 15.01.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

## References

1. Mahshid S, Askari M, Ghamsari MS. Synthesis of TiO<sub>2</sub> nanoparticles by hydrolysis and peptization of titanium isopropoxide solution. J Mater Process Technol. 2007;189(1-3):296-300.
2. Landsiedel R, Ma-Hock L, Kroll A, Hahn D, Schnekenburger J, Wiench K, Wohlleben W. Testing metal-oxide nanomaterials for human safety. Adv Mater. 2010 Jun;22(24):2601-27.
3. Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S, Sayes CM. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO<sub>2</sub> particles: differential responses related to surface properties. Toxicology. 2007 Jan;230(1):90-104.
4. Robichaud CO, Uyar AE, Darby MR, Zucker LG, Wiesner MR. Estimates of upper bounds and trends in nano-TiO<sub>2</sub> production as a basis for exposure assessment. Environ Sci Technol. 2009 Jun;43(12):4227-33.
5. Hendren CO, Mesnard X, Dröge J, Wiesne MR. Estimating Production Data for Five Engineered Nanomaterials As a Basis for Exposure Assessment. Environ Sci Technol. 2011;45(7): 2562-9.
6. Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial: (text with EEA relevance). Official Journal of the European Union [internet]. 2011 [cited 2016 Feb 03];(L275/38). Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32011H0696>.
7. Warheit DB, Sayes CM, Reed KL, Swain KA. Health effects related to nanoparticle exposures: environmental, health and safety considerations for assessing hazards and risks. Pharmacol Ther. 2008 Oct;120(1):35-42.
8. Zhao J, Bowman L, Zhang X, Vallyathan V, Young SH, Castranova V, Ding M. Titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles induce JB6 cell apoptosis through activation of the caspase-8/Bid and mitochondrial pathways. J Toxicol Environ Health A. 2009;72(19):1141-9.
9. Tsuji JS, Maynard AD, Howard PC, James JT, Lam CW, Warheit DB, Santamaria AB. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles. Toxicol Sci. 2006

- Jan;89(1):42-50.
10. Zhang Y, Chen Y, Westerhoff P, Crittenden J. Impact of Natural Organic Matter and Divalent Cations on the Stability of Aqueous Nanoparticles. *Water Res.* 2009 Sep;43(17):4249-57.
  11. Lomer MCE, Thompson RPH, Commisso J, Keen CL, Powell JJ. Determination of titanium dioxide in foods using inductively coupled plasma optical emission spectrometry. *Analyst.* 2000;125(12):2339-43.
  12. Westerhoff P, Song G, Hristovski K, Kiser MA. Occurrence and removal of titanium at full scale wastewater treatment plants: Implications for TiO<sub>2</sub> nanomaterials. *J Environ Monit.* 2011 May;13(5):1195-203.
  13. Weir A, Westerhoff P, Fabricius L, Hristovski K, von Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environ Sci Technol.* 2012;46(4):2242-50.
  14. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21-Food and Drugs [internet]. Washington, DC: US Government Printing Office; [2002]. Part 73, Listing of color additives exempt from certification. [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=73>.
  15. Alyakhnovich NS, Novikov DK. Pishchevoi krasitel' i farmatsevtik dioksid titana kak patogen [Food dye and pharmaceutical titanium dioxide as pathogen]. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.* 2015;(1):71-7.
  16. Hexsel CL, Bangert SD, Hebert AA, Lim HW. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Aug;59(2):316-23.
  17. Zachariadis GA, Sahanidou E. Analytical performance of a fast multi-element method for titanium and trace elements determination in cosmetics and pharmaceuticals by ICP-AES. *Cent Eur J Chem.* 2011;9(2):213-7.
  18. Sakata Y, Shiraishi S, Otsuka M. A novel white film for pharmaceutical coating formed by interaction of calcium lactate pentahydrate with hydroxypropyl methylcellulose. *Int J Pharm.* 2006 Jul;317(2):120-6.
  19. Schkroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. Abnormal trace metals in man: titanium. *J Chronic Dis.* 1963 Jan;16:55-69.
  20. Hallab NJ, Jacobs JJ, Skipor A, Black J, Mikecz K, Galante JO. Systemic metal-protein binding associated with total joint replacement arthroplasty. *J Biomed Mater Res.* 2000 Mar;49(3):353-61.
  21. Vamanu CI, Høl PJ, Allouni ZE, Elsayed S, Gjerdet NR. Formation of potential titanium antigens based on protein binding to titanium dioxide nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2008;3(1):69-74.
  22. Sang X, Zheng L, Sun Q, Li N, Cui Y, Hu R, Gao G, Cheng Z, Cheng J, Gui S, Liu H, Zhang Z, Hong F. The chronic spleen injury of mice following long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles. *J Biomed Mater Res A.* 2012 Apr;100(4):894-902.
  23. Gui S, Sang X, Zheng L, Ze Y, Zhao X, Sheng L, Sun Q, Cheng Z, Cheng J, Hu R, Wang L, Hong F, Tang M. Intra-gastric exposure to titanium dioxide nanoparticles induced nephrotoxicity in mice, assessed by physiological and gene expression modifications. *Part Fibre Toxicol.* 2013 Feb;10:4.
  24. 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 Mar;11:13.
  25. Nogueira CM, de Azevedo WM, Dagli ML, Toma SH, Leite AZ, Lordello ML, Nishitokukado I, Ortiz-Agostinho CL, Duarte MI, Ferreira MA, Sipahi AM. Titanium dioxide induced inflammation in the small intestine. *World J Gastroenterol.* 2012 Sep;18(34):4729-35.
  26. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Part Fibre Toxicol.* 2013 Apr;10:15.
  27. Liu R, Yin LH, Pu YP, Li YH, Zhang XQ, Liang GY, Li XB, Zhang J, Li YF, Zhang XY. The immune toxicity of titanium dioxide on primary pulmonary alveolar macrophages relies on their surface area and crystal structure. *J Nanosci Nanotechnol.* 2010 Dec;10(12):8491-9.
  28. Hussain S, Vanoirbeek JA, Luyts K, De Vooght V, Verbeken E, Thomassen LC, Martens JA, Dinsdale D, Boland S, Marano F, Nemery B, Hoet PH. Lung exposure to nanoparticles modulates an asthmatic response in a mouse model. *Eur Respir J.* 2011 Feb;37(2):299-309.
  29. Mano SS, Kanehira K, Taniguchi A. Comparison of cellular uptake and inflammatory response via toll-like receptor 4 to lipopolysaccharide and titanium dioxide nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2013 Jun;14(7):13154-70.
  30. Chen P, Taniguchi A, Kanehira K. Role of toll-like receptors 3, 4 and 7 in cellular uptake and response to titanium dioxide nanoparticles. *Sci Tech Adv Mater.* 2013;14(1):7.
  31. Titova ND. Klinicheskoe znachenie sIgA-antitel v sliune k pishchevym dobavkam u detei s allergicheskimi zabolevaniyami [Clinical value of sIgA-antibodies in saliva to alimentary additives at children with allergic diseases]. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.* 2011;(2):63-9.
  32. Titova ND. Sensibilizatsiya granulotsitov k pishchevym krasiteliam u bol'nykh s allergicheskimi zabolevaniyami [A sensitization of granulocytes to food dyes at patients with allergic diseases]. *Vestn VGMU.* 2010;9(4):117-22.
  33. Titova ND. Allergicheskie i neallergicheskie reaktsii na dobavki v pishche i lekarstvakh [Allergic and not allergic reactions to additives in nutrition and drugs]. *Allergologiya i Immunologiya.* 2010;11(3):250-9.
  34. Titova ND. Allergiya, atopiya, IgE-antitela i kontseptsiya allergennoi seti [Allergy, atopy, IgE-antibodies and concept of an allergenic network]. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.* 2011;(4):39-47.
  35. Alyakhnovich NS, Yanchenko VV, Novikov DK. Metod diagnostiki allergii na pishchevye krasiteli po uvelicheniiu peroksidaznoi aktivnosti v sliune [A diagnostic method of an allergy to food dyes on augmentation of peroksidazny activity in saliva]. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.*

- 2015;(3):108-14.
36. Vijayaraghavan V, Sabane AV, Tejas K. Hypersensitivity to Titanium: a less explored area of research. J Indian Prosthodont Soc. 2012 Dec;12(4):201-7.
37. Brunski JB, Puleo DA, Nanci A. Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments. Int J Oral Maxillofac Implants. 2000 Jan-Feb;15(1):15-46.

*Received 15.01.2016*

*Accept 15.04.2016*

**Сведения об авторах:**

Аляхнович Н.С. – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

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».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: all-vgmu@mail.ru – Аляхнович Наталья Сергеевна.