

DOI 10.29254/2077-4214-2022-1-163-29-32

УДК 613.295:(604.4:663.051):613.9+614.9)

Єрошенко Г. А., Кінаш О. В., Лисаченко О. Д., Григоренко А. С.,
Донець І. М., Рябушко О. Б., Клепець О. В.

ВПЛИВ ХАРЧОВОГО БАРВНИКА ПОНСО 4R НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

kinash.vet@gmail.com

Синтетичні барвники стають дедалі популярнішими серед виробників харчової та фармацевтичної галузей. Такі речовини є хімічно стабільними, надають продуктом яскравого забарвлення та мають нижчу собівартість. Азобарвники є одними з найбільш поширених барвників у виробництві продуктів харчування та ліків. Найбільш затребуваними є барвники червоної та жовтої кольорової гами, в тому числі і барвник Понсо 4R. Законодавчі норми щодо допустимості використання Понсо 4R для виробництва ліків та продуктів харчування відрізняються в різних країнах. Добові норми споживання синтетичних харчових барвників встановлено Європейським агентством з безпечності харчових продуктів (EFSA) на основі результатів клінічних досліджень. В результатах досліджень, на які посилається EFSA, наведено інформація щодо норм споживання окремих барвників та харчових добавок, однак, відсутні дані щодо споживання їх комбінацій. Використання барвника Понсо 4R заборонено в США та Канаді. Наявність синтетичних барвників у складі лікарських засобів сприяє виникненню алергічних реакцій у дітей. Контамінація води та ґрунту синтетичними харчовими барвниками становить потенційну небезпеку для живих організмів, які знаходяться в різних ланках харчового ланцюга. Добова норма споживання барвника Понсо 4R для людини становить 0–4 мг/кг маси тіла. Колорант Понсо 4R підлягає розщепленню у шлунку та кишківнику за участі анаеробної мікрофлори. Утворені при цьому метаболіти в подальшому всмоктуються у кишківнику. За результатами досліджень різних авторів, застосування барвника Понсо 4R у поєднанні з іншими харчовими добавками викликало структурні зміни дванадцятипалої кишки лабораторних тварин. Окрім того, було зафіксовано зміни ряду поведінкових реакцій у експериментальних тварин та їх нащадків. Доведено, здатність Понсо 4R викликати запальні реакції та оксидативний стрес в комплексі з іншими харчовими барвниками. Велика кількість наукових публікацій висвітлює питання визначення барвників, а зокрема і Понсо 4R, у лікарських засобах та продуктах харчування.

Ключові слова: синтетичні харчові барвники, Понсо 4R, E 124, азобарвники.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Структурна перебудова органів імунної, дихальної та видільної системи під впливом різних екзогенних чинників (глутамату натрію, нітриту натрію, етанолу, метакрилату)», № держреєстрації 0121U108234.

Вступ. Сучасна харчова промисловість надає перевагу штучним барвникам на противагу природнім. Це пояснюється стабільністю синтетичних колорантів та їх порівняно нижчою собівартістю. Штучні барвники не мають смаку, забезпечують стійке та яскраве забарвлення продукції. Найпоширенішими є азобарвники, вони становлять близько 70% від усіх колорантів, які використовуються у промисловості. Так, за їх допомогою можна отримати різні відтінки жовтого, червоного, синього та чорного кольорів.

Мета дослідження – встановити біологічні ефекти Понсо 4R на організм людини і тварин.

Основна частина. Безперечно, найбільш популярними є барвники, що надають продукції червоного або жовтого забарвлення [1]. Понсо 4R (кошенілевий червоний А, Е 124) – синтетичний азобарвник червоного кольору. Широко використовується у виробництві напоїв, кондитерських виробів, сирів, м'ясних продуктів, консервованих фруктів та соусів. Слід відмітити, що країни світу мають різні погляди на допустимість використання Понсо 4R та деяких інших барвників у харчовій та фармацевтичній промисловості. Зокрема, застосування Понсо 4R не схвалене у США та Канаді. В країнах Європи гранично допустима концентрація барвника Понсо 4R в продуктах харчування та напоях коливається від 500 до 200 мг/кг. В Австралії та Новій Зеландії гранично допустима концентрація Понсо 4R є значно меншою – до 70 мг/кг у напоях, та 290 мг/кг- в продуктах харчування [2]. Значна частина наукових робіт присвячена проблемі якісного та кількісного визначення барвників Понсо 4R, амаранту, тартразину та інших у продуктах харчування [3-6] та лікарських препаратах [7]. Останнім часом зростає інтерес до проблеми впливу синтетичних барвників та харчових добавок на здоров'я людини і довкілля серед українських науковців [8-11].

Проблема застосування синтетичних барвників є актуальною не лише для харчової промисловості. Так, в педіатричній практиці застосовують антибіотики у вигляді суспензій та сиропів. Для надання цим лікарським препаратам привабливого забарвлення використовують барвники Понсо 4R, тартразин та інші. Nakama et al. зазначають, що такі допоміжні речовини у складі антибіотиків для педіатричної практики є причиною високої частоти прояву алергічних реакцій у дітей [12]. Окрім того, барвники Понсо 4R, хіноліновий жовтий, жовтий «захід сонця», тартразин та кармін містяться у деяких вітамінних препаратах [13].

Згідно даних EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) Понсо 4R вважається безпечним для непродуктивних домашніх тварин. Допустимими є норми концентрації в кормах у кількості 31 мг/кг для кішок, 37 мг/кг для собак і 137 мг/кг для акваріумних риб [14]. Забруднення

навколишнього середовища, зокрема, потрапляння синтетичних харчових барвників у воду, є потенційно небезпечним для організмів, що знаходяться в різних ланках харчового ланцюга. Так, доведено негативний вплив Понсо 4R поряд із іншими харчовими барвниками на водні організми – ракоподібних (*Artemia salina*), прісноводних риб (*Danio rerio*) та культурні рослини (*Cucumis sativus*). У ракоподібних під впливом Понсо 4R, тартразину і синього патентованого V зареєстровано підвищення смертності на 50% та зміну реакції на світло. У риб під впливом вищезгаданого комплексу харчових добавок до 20% ембріонів мали вади розвитку [15]. Харчовий барвник Понсо 4R виявляв цитотоксичну дію щодо кореневих меристематичних клітин цибулі городньої (*Allium cepa* L.). Так, за впливу барвника достовірно зменшувалася швидкість поділу клітин корінців [16].

Європейським агентством з безпечності харчових продуктів (EFSA) було переглянуто значення безпечної добової норми споживання синтетичних барвників на основі наявних клінічних досліджень. Однак, слід зазначити, що в даних, на які спиралася EFSA, переважала інформація щодо споживання окремих барвників, а не їх комбінацій [17]. Допустиме щоденне споживання барвника Понсо 4R для людини становить 0–4 мг/кг маси тіла на добу, такі значення встановлено ще в 1983 р. і підтверджено в подальших нормативних документах. При ентеральному шляху потрапляння Понсо 4R розщеплюється анаеробною мікрофлорою шлунково-кишкового тракту, а отримані в результаті розщеплення метаболіти всмоктуються в кишечнику. За допомогою методу електрофорезу окремих клітин було встановлено, що Понсо 4R зумовлював міграцію ядерної ДНК в клітинах тканин шлунка, сечового міхура та товстої кишки за відсутності загальної цитотоксичності. Незважаючи на це, вважається, що Понсо 4R не є канцерогеном [18].

Grigorenko et al. проведено дослідження впливу синтетичного барвника Понсо 4R та харчових добавок нітриту натрію та глутамату натрію в комплексі на структурні зміни дванадцятипалої кишки білих щурів. В дванадцятипалій кишці піддослідних тварин було виявлено місцеву реакцію судин мікроциркуляторного русла та тканин. Це призводило до морфометричних змін стінки дванадцятипалої кишки. Автори вважають, що реакція тканин стінки кишечника була спрямована на нейтралізацію дії пошкоджуючого чинника та відновлення морфофункціонального стану тонкої кишки. Однак, повного відновлення структур дванадцятипалої кишки щурів автори не спостерігали внаслідок персистуючого впливу харчових добавок. Протягом експерименту виявляли дистрофічні зміни та лейкоцитарну інфільтрацію тканин

дванадцятипалої кишки [19]. Синтетичний барвник Понсо 4R в комплексі з харчовими добавками нітритом натрію та глутаматом натрію впливали на стан судин гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки, а також на судини підслизового шару. На думку авторів, розвиток запальної реакції з набряком призвів до зменшення діаметрів просвіту судин обмінної ланки з одночасним розширенням венул. Порушення кровообігу в свою чергу зумовлювало дистрофічні процеси в тканинах з подальшою неповною компенсацією [20].

Доведено, що комплексне споживання Понсо 4R та харчових добавок нітриту натрію та глутамату натрію протягом 16 тижнів впливало на поведінкові реакції білих щурів. З першого тижня спостережень у тварин було зареєстровано підвищену тривожність, зниження адаптаційних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану, які посилювалися до 16 тижня експерименту [21]. Такі дані узгоджуються з результатами Doguc et al. – при згодовуванні комплексу синтетичних харчових барвників вагітним самкам щурів (Понсо 4R, еритрозин, спеціальний червоний АС, жовтий «захід сонця», тартразин, амарантовий, діамантовий синій, азорубін, індигокармін) було встановлено зміни в поведінці їх нащадків в першому поколінні. Так, поведінкові тести показали підвищення локомоторної активності молодих щурів з одночасним зниженням мотивації [21, 22]. При пероральному введенні того самого комплексу харчових барвників (Понсо 4R, еритрозин, спеціальний червоний АС, жовтий «захід сонця», тартразин, амарантовий, діамантовий синій, азорубін, індигокармін) вагітним самкам щурів у їх нащадків першого покоління було встановлено структурні зміни білків гіпокампу та порушення глутаматергічної нейротрансмісії, що проявлялося в більш старшому віці та залежало від статі тварин [23]. Понсо 4R поряд із іншими синтетичними харчовими барвниками (спеціальний червоний, жовтий «захід сонця», кармоізін) стимулювали утворення маркерів оксидативного стресу F2-ізопростанів ізольованими нейтрофілами крові [24]. Це свідчило про високий потенціал досліджуваних барвників викликати запальні реакції та оксидативний стрес.

Висновки. Безпечність застосування синтетичного харчового барвника Понсо 4R залишається сумнівною. Зокрема, дані літератури свідчать про здатність барвника викликати оксидативний стрес у піддослідних тварин.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше дослідження дії комплексів харчових добавок та барвників на організм лабораторних тварин.

Література

1. Scotter MJ, editor. Colour Additives for Foods and Beverages. Woodhead publishing; 2015. 260 p.
2. Motarjemi Y, Moy G, Todd E. Encyclopedia of Food Safety. Elsevier; 2014. 2152 p.
3. Iammarino M, Mentana A, Centonze D, Palermo C, Mangiacotti M, Chiaravalle AE. Chromatographic determination of 12 dyes in meat products by HPLC-UV-DIODE array detection. Methods. 2019 Apr 22;6:856-61. DOI: 10.1016/j.mex.2019.04.018.
4. Iammarino M, Mentana A, Centonze D, Palermo C, Mangiacotti M, Chiaravalle AE. Simultaneous determination of twelve dyes in meat products: Development and validation of an analytical method based on HPLC-UV-diode array detection. Food Chem. 2019 Jul 1;285:1-9. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.01.133.
5. Kim HJ, Lee MJ, Park HJ, Kim HJ, Cho SK, Jeong MH. Simultaneous determination of synthetic food additives in kimchi by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. Food Sci Biotechnol. 2018 Jan 16;27(3):877-82. DOI: 10.1007/s10068-018-0308-2.

6. Savchuk T, Kormosh Z, Korolchuk S. Vyznachennia kharchovykh barvnykiv u hazovanykh napoiakh. *Tovarovnavchyi visnyk*. 2021;1:78-87. DOI: 10.36910/6775-2310-5283-2021-14-8. [in Ukrainian].
7. Sobańska AW, Pyzowski J, Brzezińska E. SPE/TLC/Densitometric Quantification of Selected Synthetic Food Dyes in Liquid Foodstuffs and Pharmaceutical Preparations. *J Anal Methods Chem*. 2017;2017:9528472. DOI: 10.1155/2017/9528472.
8. Mustafina HM, Starchenko II, Koka VM, Lukachina YI, Chernyak VV. Suchasni uavlennia pro vplyv okremykh kharchovykh dobavok na orhanizm liudyny. *APMM*. 2021;21(1):194-8. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.194>. [in Ukrainian].
9. Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Grigorenko AS, Kinash OV, Lisachenko OD. Vplyv hlutamatu natriyu na orhany dykhal'noyi systemy u shchuriv. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2021;3(161):31-34. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-31-34. [in Ukrainian].
10. Kinash OV, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Lisachenko OD, Donets IM, Kinash PM, et al. Vplyv hlutamatu natriyu na orhanizm liudyny ta tvaryn. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2021;3(161):49-52. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-49-52. [in Ukrainian].
11. Raksha-Sliusareva O.A Kharchovi dobavky. *Donetsk: DonNUET*; 2014. 552 s. [in Ukrainian].
12. Nakama KA, Dos Santos RB, Serpa P, Maciel TR, Haas SE. Organoleptic excipients used in pediatric antibiotics. *Arch Pediatr*. 2019 Oct;26(7):431-6. DOI: 10.1016/j.arcped.2019.09.008.1.
13. Šuleková M, Hudák A, Smrčová M. The Determination of Food Dyes in Vitamins by RP-HPLC. *Molecules*. 2016 Oct 17;21(10):1368. DOI: 10.3390/molecules21101368.
14. Rychen G, Azimonti G, Bampidis V, Bastos ML, Bories G, Chesson A, et al. EFSA Safety and efficacy of ponceau 4R for cats, dogs and ornamental fish. Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). *EFSA J*. 2018 Mar 29;16(3):e05222. DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5222.
15. Motta CM, Simoniello P, Arena C, Capriello T, Panzuto R, Vitale E, et al. Effects of four food dyes on development of three model species, *Cucumis sativus*, *Artemia salina* and *Danio rerio*: Assessment of potential risk for the environment. *Environ Pollut*. 2019 Oct;253:1126-1135. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.06.018.
16. Marques GS, Sousa JJA, Peron AP. Action of Ponceau 4R (E-124) food dye on root meristematic cells of *Allium cepa* L. *Acta Scientiarum. Biological Sciences*. 2015;1(37):101-6. DOI: 10.4025/actasciobiols.v37i1.23119.
17. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Dec;73(3):914-22. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.09.026.
18. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food; Scientific. Opinion on the re-evaluation of Ponceau 4R (E 124) as a food additive on request from the European Commission. *EFSA Journal* [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 2];7(11):1328. Available from: . DOI: 10.2903/j.efsa.2009.1328.
19. Grigorenko A, Yeroshenko G, Shevchenko K, Lisachenko O, Perederii N. Remodeling of the rat duodenal wall under the effect of complex food additives of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4r. *Georgian Med News*. 2021 May;5(314):145-50.
20. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Sokolenko VN, Khilinska TV, et al. Reactive changes in the vessels of the rat's duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives. *World of medicine and biology*. 2021;2(76):213-216. DOI 10.26724/2079-8334-2021-2-76-211-216.
21. Doguc DK, Ceyhan BM, Ozturk M, Gultekin F. Effects of maternally exposed colouring food additives on cognitive performance in rats. *Toxicol Ind Health*. 2013 Aug;29(7):616-23. DOI: 10.1177/0748233712436638.
22. Doguc DK, Aylak F, Ilhan I, Kulac E, Gultekin F. Are there any remarkable effects of prenatal exposure to food colorings on neurobehaviour and learning process in rat offspring? *Nutr Neurosci*. 2015 Jan;18(1):12-21. DOI: 10.1179/1476830513Y.0000000095.
23. Doguc DK, Deniz F, Ilhan I, Ergonul E, Gultekin F. Prenatal exposure to artificial food colorings alters NMDA receptor subunit concentrations in rat hippocampus. *Nutr Neurosci*. 2021 Oct;24(10):784-94. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1681065.
24. Leo L, Loong C, Ho XL, Raman MFB, Suan MYT, Loke WM. Occurrence of azo food dyes and their effects on cellular inflammatory responses. *Nutrition*. 2018 Feb;46:36-40. DOI: 10.1016/j.nut.2017.08.010.

ВПЛИВ ХАРЧОВОГО БАРВНИКА ПОНСО 4R НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Єрошенко Г. А., Кінаш О. В., Лисаченко О. Д., Григоренко А. С., Донець І. М., Рябушко О. Б., Клепець О. В.

Резюме. Сучасні виробники віддають свою перевагу синтетичним барвникам завдяки їх хімічній стабільності, яскравому забарвленню та порівняно нижчою собівартістю. Найбільш широкоживаними на виробництві є азобарвники. Найпопулярнішими є барвники червоної та жовтої кольорової гами, серед них – Понсо 4R. Однак, різні країни світу мають відмінні законодавчі норми щодо допустимості використання Понсо 4R для виробництва ліків та продуктів харчування.

Європейське агентство з безпечності харчових продуктів (EFSA) встановило значення безпечної добової норми споживання синтетичних барвників на основі існуючих клінічних досліджень. Однак, слід зазначити, що в результатах робіт, на які спиралася EFSA, наведена інформація щодо норм споживання окремих барвників та харчових добавок, але не їх комбінацій. Понсо 4R заборонене до використання у США та Канаді. Вважається, що наявність барвників у складі препаратів для педіатричної практики зумовлює виникнення алергічних реакцій у дітей. Потрапляння синтетичних харчових барвників у воду та ґрунт є потенційно небезпечним для живих істот, які знаходяться в різних ланках харчового ланцюга.

Експериментально доведено негативний вплив барвника Понсо 4R на ракоподібних, прісноводних риб та культурні рослини. Допустима щоденна норма споживання колоранта Понсо 4R для людини становить 0–4 мг/кг маси тіла на добу. Барвник Понсо 4R розщеплюється у шлунково-кишковому тракту за участі анаеробної мікрофлори, в подальшому відбувається всмоктування утворених метаболітів у кишечнику. За даними різних авторів, Понсо 4R в комплексі з іншими харчовими добавками зумовлював структурні зміни дванадцятипалої кишки білих щурів, а також чинив вплив на поведінкові реакції експериментальних тварин та їх нащадків (тревожність, зниження адаптаційних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану). Встановлено, що Понсо 4R в комплексі з іншими харчовими барвниками має здатність викликати запальні реакції та оксидативний стрес.

Значна частка наукових публікацій вказує на проблему якісного та кількісного визначення барвників Понсо 4R, амаранту, тартразину та інших колорантів у продуктах харчування та лікарських засобах.

Ключові слова: синтетичні харчові барвники, Понсо 4R, E 124, азобарвники.

EFFECT OF PONCEAU 4R FOOD DYE ON HUMANS AND ANIMALS: THE LITERATURE REVIEW

Yeroshenko G. A., Kinash O. V., Lisachenko O. D., Hryhorenko A. S., Donets I. M., Riabushko O. B., Klepets O. V.

Abstract. Modern manufacturers prefer synthetic dyes due to their chemical stability, bright color, and low cost. Azo dyes are the most widely used in industry. The most popular are the dyes of red and yellow colors, among them

– ponceau 4R. However, different countries of the world have different legislative norms regarding the permissibility of using ponceau 4R in medicine and food production.

The European Food Safety Authority (EFSA) established the value of a safe daily intake of synthetic dyes based on available clinical trials. However, it should be noted that EFSA documents are based on the results of the works which contain information concerning consumption rates of particular dyes and food additives, but not their combinations. Ponceau 4R is banned in the United States and Canada. It is considered that the presence of dyes in the drug's composition for pediatric practice causes allergic reactions in children. Pollution of water and soil by synthetic food dyes is potentially dangerous to living things from different parts of the food chain.

The negative effect of ponceau 4R dye on crustaceans, freshwater fish, and cultivated plants has been experimentally proven. The permissible daily intake of ponso 4R colorant for humans is 0–4 mg/kg body weight per day. Ponceau 4R is broken down in the gastrointestinal tract with the participation of anaerobic microflora, followed by absorption of metabolites formed in the intestine.

According to various authors, ponceau 4R in combination with other dietary supplements caused structural changes in the duodenum of white rats, and also influenced the behavioral responses of experimental animals and their offsprings (anxiety, reduced adaptive responses, decreased activity, and emotional disturbances). It has been established that ponceau 4R in combination with other food dyes has the ability to cause inflammatory reactions and oxidative stress. A significant proportion of scientific publications point to the problem of qualitative and quantitative determination of ponceau 4R, amaranth, tartrazine, and other colorants in food and medicines.

Key words: ponceau 4R, synthetic food dyes, ponso 4R, E 124, azo dyes.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Yeroshenko G. A.: 0000-0003-4279-485X ^{AE}

Kinash O. V.: 0000-0001-7804-6656 ^{BD}

Lisachenko O. D.: 0000-0002-7351-9335 ^F

Hryhorenko A. S.: 0000-0003-2268-6384 ^E

Donets I. M.: 0000-0001-9644-5589 ^B

Riabushko O. B.: 0000-0003-0249-4852 ^F

Klepets O. V.: 0000-0001-6398-9459 ^E

Конфлікт інтересів:

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Кінаш Оксана В'ячеславівна

Полтавський державний медичний університет,

Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Тел.: 0997245384

E-mail: kinash.vet@gmail.com

А – концепція роботи та дизайн, В – збір та аналіз даних, С – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, Е – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Білаш С. М.

Стаття надійшла 20.08.2021 року

Стаття прийнята до друку 15.02.2022 року