



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.6.010>

Аляхнович Н.С.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Клиника и диагностика гиперчувствительности, вызванной титаном и его оксидом

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: финансирование исследования проведено в рамках мероприятия 34 «Разработать методы оценки гиперчувствительности к диоксиду титана» подпрограммы «Инновационные биотехнологии» Государственной программы Республики Беларусь «Научные технологии и техника» на 2021–2025 гг.

Подана: 09.10.2022

Принята: 16.11.2022

Контакты: alyahnovich@bk.ru

Резюме

Цель. Изучить анамнестические данные группы лиц с подозрением на гиперчувствительность к титану и его оксиду и сопоставить с результатами пероральной провокационной пробы с диоксидом титана.

Материалы и методы. После анкетирования всем участникам исследования выполнена пероральная провокационная проба с 2 мг порошка пищевого диоксида титана сублингвально с оценкой изменения пероксидазной активности ротовой жидкости.

Результаты. Обследованы 52 женщины (67,5%) и 25 мужчин, средний возраст – 37 (23; 51) лет. Выделена группа пациентов (39 человек (51%)) с высокой вероятностью гиперчувствительности к титану и его оксиду по данным о нежелательных реакциях на титансодержащие изделия медицинского назначения, лекарственные, пищевые и косметические средства с красителями. Пациенты группы риска чаще отмечали нежелательные реакции на косметику ($p=0,0005$), металлы ($p=0,02$) и в целом более часто имели отягощенный аллергоанамнез ($p=0,001$) по сравнению с лицами без подозрения на аллергию к титану.

Значимый прирост (более 16%) пероксидазной активности ротовой жидкости после провокации составил в среднем +39% от исходной оптической плотности образцов и зафиксирован у 28 (36%) испытуемых, из которых 82% указали на отягощенный аллергоанамнез (25% – реакции на металлы, 50% – на косметические средства), 32% имели зубные импланты и/или стенты, ортопедические протезы. Подозрение на гиперчувствительность к титану и его оксиду было у 21 (75%) пациента с положительной провокационной пробой, что достоверно чаще, чем в общей выборке ($p=0,042$). Прирост пероксидазной активности ротовой жидкости после провокации был значительно выше у лиц с подозрением на аллергию к титану и его оксиду (+19,7%), чем у лиц без нее (+1,7%) (M-U: $p=0,01$).

Заключение. Показана безопасность и эффективность применения пероральной провокационной пробы с 2 мг порошка пищевого диоксида титана сублингвально с оценкой прироста пероксидазной активности ротовой жидкости, подтверждающей подозрения на гиперчувствительность к титану и его оксиду в 75% случаев. Обнаружено, что прирост пероксидазной активности ротовой жидкости достоверно выше

у пациентов с симптомами аллергии на металлы, косметику, красители пищи, лекарственных средств и титаносодержащие изделия медицинского назначения.

Ключевые слова: титан, диоксид титана, гиперчувствительность, титаносодержащие изделия медицинского назначения

Natalia S. Aliakhnovich

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Clinic and Diagnosis of Hypersensitivity Caused by Titanium and Its Oxide

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding: the research was funded as a part of the event 34 "To develop methods for assessing hypersensitivity to titanium dioxide" of the subprogram "Innovative biotechnologies" of the State Program of the Republic of Belarus "High-tech technologies and equipment" for 2021–2025.

Submitted: 09.10.2022

Accepted: 16.11.2022

Contacts: alyahnovich@bk.ru

Abstract

Purpose. To study the anamnestic data of a group of persons with suspected hypersensitivity to titanium and its oxide and compare with the results of an oral provocation test with titanium dioxide.

Materials and methods. After the questionnaire, all participants in the study underwent an oral provocation test with 2 mg of food titanium dioxide powder sublingually with an assessment of changes in the peroxidase activity of the oral fluid.

Results. 52 women (67.5%) and 25 men were examined, the average age was 37 (23; 51) years. A group of patients (39 people (51%)) with a high probability of hypersensitivity to titanium and its oxide was identified according to data on adverse reactions to titanium-containing medical products, medicinal, food and cosmetic products with dyes. Patients of the risk group more often noted adverse reactions to cosmetics ($p=0.0005$), metals ($p=0.02$) and, in general, more often had a burdened allergic anamnesis ($p=0.001$), compared with individuals without suspected allergy to titanium.

A significant increase (more than 16%) in the peroxidase activity of the oral fluid after provocation (averaged +39% of the initial optical density of the samples) was recorded in 28 (36%) subjects, of which 82% indicated an allergic anamnesis (25% – reactions to metals, 50% – for cosmetics), 32% had dental implants and/or stents, orthopedic prostheses. Hypersensitivity to titanium and its oxide was suspected in 21 (75%) patients with a positive provocative test, which was significantly more common than in the general sample ($p=0.042$). The increase in oral fluid peroxidase activity after provocation was significantly higher in persons with suspected allergy to titanium and its oxide (+19.7%) than without it (+1.7%) (M-U: $p=0.01$).

Conclusion. The safety and efficacy of an oral provocative test with 2 mg of edible titanium dioxide powder sublingually was shown with an assessment of the increase in the peroxidase activity of the oral fluid, confirming suspicions of hypersensitivity to



titanium and its oxide in 75% of cases. It was found that the increase in the peroxidase activity of the oral fluid was significantly higher in patients with symptoms of allergy to metals, cosmetics, food dyes, medicines, and titanium-containing medical products.

Keywords: titanium, titanium dioxide, hypersensitivity, titanium-containing medical products

■ ВВЕДЕНИЕ

Титан – распространенный в природе металл, устойчивый к коррозии благодаря защитной пленке из диоксида титана (TiO_2), которая спонтанно образуется на его поверхности при контакте с кислородом [1, с. 327]. Вследствие этих особенностей, а также высокой прочности с 60-х годов XX века титан широко используется в изделиях медицинского назначения, таких как зубные импланты, брекететы, эндопротезы суставов, конструкции для остеосинтеза, урологические и сосудистые стенты, водители ритма [2, с. 824; 3, с. 141; 4, с. 673].

Благодаря тому что титан не включен в ферментативные пути организма и не является необходимым человеку элементом, его долгое время считали идеальным металлическим материалом. Однако следует отметить, что ни один материал не может быть универсально биосовместимым для человека [4, с. 674].

Стабильность покрывающей титан оксидной пленки может существенно нарушаться вследствие pH среды, электрического заряда, механических нагрузок при эксплуатации протеза, а также под действием окружающих протеинов и аминокислот, формирующих металлоорганические комплексы. Учитывая состав ротовой жидкости, а также постоянные нагрузки, наибольшему влиянию среды и разрушению подвергаются зубные импланты [1, с. 327]. Важную роль в коррозии играют постоянно присутствующие в ротовой полости микроорганизмы и липополисахариды [5, с. 7]. Коррозия титановых протезов с разрушением оксидной пленки имеет доказательства в описаниях окрашивания окружающих имплантированную металлоконструкцию тканей в черный цвет [4, с. 675], а также перемещения частиц TiO_2 в региональные лимфатические узлы [6, с. 450], близлежащие органы и ткани [7, с. 503] и увеличения концентрации ионов металла в три раза в крови у пациентов с первичной заменой тазобедренного сустава [4, с. 674]. Нами и рядом авторов показана активация фагоцитоза в присутствии диоксида титана *in vitro* [4, с. 674; 8, с. 62]. Гистологическое исследование костного мозга из подвздошной кости после эндопротезирования тазобедренного сустава обнаруживает макрофаги с черными гранулами титана [4, с. 675; 9, с. 38]. Сообщается о возможности связи между развитием коррозии импланта, присутствием частиц титана в тканях и развитием биологических осложнений [9, с. 38].

Выделенные частицы титана и его оксида взаимодействуют с белками биологических жидкостей, формируют иммуногенные комплексы и могут вызывать реакции гиперчувствительности или, блокируя активные центры протеинов, оказывать иммуносупрессивное действие, обуславливая самую разнообразную клиническую картину: от необъяснимых болей, сыпи, экземы, плохого заживления ран до асептического остеомиелита [1, с. 333; 10, с. 9].

В свою очередь гиперчувствительность к титану является фактором потери работоспособности протезов [4, с. 673; 7, с. 504]. Например, активация макрофагов сопровождается секрецией ими провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α), что усиливает разрушение импланта [4, с. 675]. Определено, что растворы TiO₂ в гигиенически допустимых концентрациях стимулируют секрецию ИЛ-17, модулируют секрецию ИФН- γ , ИЛ-1 β и ИЛ-6 клетками цельной крови лиц с аллергическими заболеваниями [11, с. 35–37]. Гиперчувствительность к титану и его оксиду с развитием гистологических признаков хронического воспаления и фиброза входит в список причин выхода из строя имплантируемых медицинских металлоконструкций, в том числе и зубных, наряду с курением, радиационной терапией и сахарным диабетом, что подтверждается в крупном обзоре 127 публикаций [4, с. 676].

Распространенность аллергии на металлы в общей популяции составляет 10–15%, но увеличивается до 25% у пациентов даже с хорошо переносимыми имплантами, достигая 81% у тех, кому понадобилось повторное протезирование [12, с. 1161]. Наиболее реактогенными признаются сплавы никеля и кобальта, хотя с ростом использования титановых металлоконструкций в медицине накапливаются сообщения о клинических реакциях на титан (экзема, плохое заживление места протезирования, гранулематозное воспаление) [4, с. 675].

Среди первых случаев, описанных в связи с подозрением на аллергию к титану, были реакции на водители ритма, затем появились описания случаев гиперчувствительности к зубным и ортопедическим имплантам [13, с. 404]. Клиника, как правило, складывается из локальных симптомов, хотя возможны и системные реакции (синдром хронической усталости, неврологические нарушения, боли в суставах и мышцах, реакции на лекарства с развитием DRESS-синдрома) [12, с. 411; 13, с. 411]. Немедленные реакции гиперчувствительности I типа на импланты редки и включают крапивницу и отеки. Реакции II и III типов, связанные с образованием антител и иммунных комплексов, могут проявляться через 14 дней различными дерматитами. Наиболее часто аллергия на металлы обусловлена замедленными реакциями гиперчувствительности IV типа с локальной инфильтрацией места имплантации макрофагами и Т-лимфоцитами и проявлениями не ранее суток после операции, а чаще через 72 часа и позже. Иммунная гиперчувствительность может манифестировать на некотором расстоянии от импланта или даже проявляться системными реакциями, что часто неверно интерпретируется [13, с. 412].

Стоит учесть, что титан, как в чистом виде, так и в составе сплавов, входит в ювелирные изделия, а также в украшения для пирсинга (около 4% изделий из 956 металлических сплавов для украшений, достигая концентрации в них до 23%) [14, с. 234]. Кроме того, оксид титана – в настоящее время третий по распространенности материал в косметике и средствах ухода (зубные пасты – 0,5–0,7% от веса, солнцезащитные кремы – 5–10% с нанесением 5–10 мг наночастиц TiO₂ на лицо при обычном уходе) [1, с. 325; 15, с. 2247]. Несмотря на то что в многочисленных экспериментах показано, что TiO₂ не проникает через неповрежденную кожу, для слизистой оболочки возможен противоположный эффект для частиц разных размеров. Особенно воспаленная слизистая оболочка имеет склонность избыточно пропускать различные вещества, вплоть до белков [16, с. 257]. Важную роль в абсорбции и патологических эффектах на клетки играют физико-химические характеристики частиц TiO₂, включая морфологию, размер, поверхностный заряд, структуру, агрегацию в растворе,



а также взаимодействие с белками биологических сред [17, с. 41; 18, с. 2514]. Описано увеличение всасывания, биоаккумуляции и токсических эффектов меди, кадмия, мышьяка и свинца при поступлении совместно с частицами титана [18, с. 2511].

Диоксид титана под маркировкой E171 на европейском рынке является распространенной пищевой добавкой с содержанием в пищевых продуктах от 0,00077 до 210 $\mu\text{g Ti/mg}$ веса изделия [15, с. 2245]. Абсорбция при пероральном поступлении E171 исследовалась с меченым радиоизотопом ванадия [^{48}V] TiO_2 (размер частиц 50 нм). После однократного приема в дозе 30–80 мкг/кг массы тела крыс через 1 час TiO_2 определялся в количестве 0,6% в крови, печени, селезенке и почках и сохранялся до 0,05% через 7 дней [19, с. 436]. Однократное пероральное употребление 100 мг TiO_2 (размер частиц 260 нм) взрослыми добровольцами показало низкую, но определяемую биодоступность TiO_2 с пиком 10 мкг/мл в крови через 6 часов (при начальном уровне 1,5 мкг/мл крови) [20, с. 29].

TiO_2 часто применяется в виде наноматериала (50% частиц имеют внешний размер 1–100 нм) [21, с. 121]. По данным литературы, более трети частиц диоксида титана из образцов пищевых изделий входят в наноразмерный диапазон [15, с. 2244]. Одновременно с изменением физико-химических свойств при переходе в наносостояние повышается биологическая активность частиц, склонность проникать через клеточные мембраны, в том числе через слизистую оболочку кишечника [22, с. 17].

Очередная проверка применения диоксида титана в качестве пищевой добавки E171 Европейским обществом безопасности пищевых продуктов (EFSA) в 2021 году заключила, что TiO_2 не может больше считаться безопасным при неограниченном применении [23, с. 6585]. При этом для TiO_2 прописана LD_{50} в количестве 12 мг/кг и присвоен 2-й класс токсичности [24, <http://tox.charite.de/>]. Наночастицы диоксида титана классифицированы как профессиональный канцероген (National Institute for Occupational Safety and Health, 2011) [25, с. 1102].

Аллергия на металлы традиционно диагностируется с помощью анамнестических указаний на непереносимость, клинических признаков, связанных с протезированием, а также патч-тестов, в которых соли металлов наносятся на неповрежденную кожу на 3–4 суток. Тем не менее аппликационные тесты с металлами часто дают ложноположительные и ложноотрицательные результаты [4, с. 676]. Кроме того, нанесение металлических соединений на кожу может само по себе вызывать сенсibilизацию [4, с. 676].

Применительно к диагностике аллергии на титан аппликационный тест с TiO_2 показал свою несостоятельность, очень редко подтверждая клинические подозрения. В крупном исследовании [26, с. 86–87] среди 458 пациентов, прошедших патч-тест хотя бы с двумя солями титана, показано, что диоксид титана давал положительный тест только в 0,91% случаев (3 человека), тогда как гидрооксалат титана – в 7,9%. Главный результат исследования – в установлении частоты сенсibilизации к титану в 5,7% случаев, что значительно выше, чем в предыдущих работах (0,6%) [2, с. 827], где тестирование проводилось с помощью аппликаций только TiO_2 на кожу испытуемых и, вероятно, часто давало ложноотрицательные результаты. Тем не менее число положительных реакций в группе пациентов с подозрением на гиперчувствительность к титану статистически не различалось с группой контроля. Кроме того, авторами не установлено универсальное соединение титана для тестирования, так как у разных пациентов разные соли давали положительный результат. Большинство пациентов

с положительными результатами патч-тестов, подтверждающих гиперчувствительность к титану, имели местные симптомы после эндопротезирования, такие как боль, эритема, дерматит, также зуд, плохое заживление раны, отек.

В арсенале ученых также имеются методы *in vitro* диагностики гиперчувствительности к металлам – по реакциям ингибирования миграции и трансформации лейкоцитов (Lymphocyte Transformation Test – LTT), а также оптимизированный тест стимуляции лимфоцитов памяти (Memory Lymphocyte Immuno-Stimulation Assay – MELISA) [1, с. 333; 27, с. 33]. LTT считается более подходящим для диагностики сенсибилизации у людей с продолжающейся экспозицией титана [26, с. 89]. В исследованиях показана сопоставимость чувствительности и специфичности тестов LTT и MELISA, в обоих – достаточно низкая и вариабельная специфичность – 17–79% [1, с. 333]. Учитывая большое количество ложноположительных реакций, эти тесты не могут считаться надежными методами для диагностики аллергии на металлы [1, с. 333]. Среди 56 протестированных пациентов с различными симптомами после протезирования Ti-содержащими имплантатами, но с отрицательными патч-тестами, у 21 (37,5%) наблюдался положительный результат в тесте MELISA с титаном, у 16 (28,9%) результат был сомнительным, у 19 (33,9%) – отрицательным. Тем не менее, у подавляющего большинства пациентов (в 96% случаев) наблюдалось клиническое улучшение состояния после извлечения протезов – 54 пациента. Стоит отметить, что в этом исследовании 57,9% пациентов отреагировали на другие металлы, включая никель [4, с. 676].

Для увеличения чувствительности тестирования *in vitro* необходимо применение антигенных соединений титана. В исследовании P.J. Hol впервые предложена форма титана в виде ионов Ti(IV) в комплексе с человеческим сывороточным альбумином [25, с. 1102]. В тесте активации лимфоцитов по повышению экспрессии CD69 и HLA-DR через 24 часа после стимуляции, а также по секреции моноцитарно-макрофагальных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-2R, ИЛ-6, GM-CSF, ФНО- α , ИЛ-1RA, MIP-1 α , MIP-1 β , ИФН- α , ИЛ-15 показано, что титан в форме ионов, связанных с альбумином, индуцирует воспалительный ответ *in vitro*. Тем не менее требуются дополнительные исследования для оценки возможности использования этих данных для диагностики титановой гиперчувствительности [25, с. 1104]. Показано, что у здоровых людей без титановых имплантов наблюдается более высокая секреция неспецифических провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) на материалы, его содержащие, по сравнению с пациентами с зубными имплантатами без клинических симптомов непереносимости. В то же время пациенты с хорошо переносимыми зубными имплантатами показали более высокую продукцию толерогенного ИЛ-10 [28, с. 4–6] по сравнению с контрольной группой добровольцев без зубных металлоконструкций. Причем в обеих группах обследованных не обнаружено положительных реакций в LTT. Кроме всего прочего, тесты миграции и пролиферации лейкоцитов сложны для выполнения в рутинной клинической практике [29, с. 102].

Таким образом, существующие методы диагностики гиперчувствительности к титану и его оксиду не являются эффективными и требуют доработки [1, с. 333].

До сих пор наиболее надежным методом диагностики аллергии на металлы является сбор анамнеза. В 2011 году были выделены 10 положений, способствующих анамнестической диагностике гиперчувствительности к металлам [1, с. 333]:

- 1) хронический дерматит, дебютировавший после нескольких недель или месяцев после имплантации;



- 2) повреждение тканей вокруг протеза;
- 3) типичная морфология поражений – эритема, индукция тканей, папулы и везикулы;
- 4) системный аллергический дерматит на сгибаемых поверхностях суставов;
- 5) гистологические признаки аллергического контактного дерматита;
- 6) положительный патч-тест на металлы, входящие в состав протеза;
- 7) положительный патч-тест с разведениями солей подозреваемых металлов;
- 8) положительные тесты *in vitro*;
- 9) дерматит, резистентный к терапии;
- 10) полное выздоровление после удаления имплантов.

В настоящее время остаются малоизученными аспекты выявления пациентов с острыми и хроническими реакциями непереносимости лекарственных средств, пищевых продуктов и изделий медицинского назначения, содержащих титан и его оксид. Не разработаны высокочувствительные методы диагностики гиперчувствительности к диоксиду титана *in vivo* и *in vitro*, в то время как число случаев иммунопатологии, в том числе аллергии и побочных реакций на лекарственные средства и изделия медицинского назначения, продолжает увеличиваться.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить анамнестические данные группы лиц с подозрением на гиперчувствительность к титану и его оксиду и сопоставить с результатами пероральной провокационной пробы с диоксидом титана.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании применялся анамнестический метод диагностики гиперчувствительности к титану и его оксиду. Все респонденты заполняли разработанную нами анкету, включающую сведения о наличии, проявлениях и клинических особенностях непереносимости металлов, косметики, пищевых продуктов и лекарственных средств. В анкете отмечались сведения о наличии аллергопатологии к любым другим агентам.

Всем участникам исследования выполнена пероральная провокационная проба с 2 мг порошка пищевого диоксида титана сублингвально [30, с. 316] согласно разработанному протоколу и инструкции по применению (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 16.03.2016 № 007-0116). Всем обследованным до и после пробы проведен общеврачебный осмотр. Не зарегистрировано ни одной значимой побочной реакции на провокацию. В день исследования до и после пробы собрана ротовая жидкость, центрифугирована в течение 10 минут со скоростью 8000 об/мин, собран супернатант и проанализирована его пероксидазная активность с помощью тетраметилбензидиновой субстрат-хромогенной смеси. После 10 минут инкубации при комнатной температуре реакция остановлена стоп-реагентом и спектрофотометрически проведена оценка оптической плотности проб в дублях при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Excel, Statistica 8.0, Google-таблиц.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проведено на базе Витебской областной клинической больницы в 2021–2022 гг. в рамках мероприятия 34 «Разработать методы оценки гиперчувствительности к диоксиду титана» подпрограммы «Инновационные биотехнологии» Государственной программы Республики Беларусь «Научные технологии и техника» на 2021–2025 гг.

Обследованы 77 человек – 52 женщины (67,5%) и 25 мужчин (32,5%). Средний возраст обследованных лиц – 37 (23; 51) лет. Все испытуемые разделены на группы по нескольким анамнестическим признакам. По данным анкетирования, 66% человек отмечалиотягощенный аллергоанамнез, из них 43 человека (55,8% от общей выборки) имели установленные аллергические заболевания (часть из них жаловались на множественную лекарственную гиперчувствительность, на контактный дерматит на металлы, косметику, алиментарную аллергию на пищевые добавки, в том числе красители пищи и лекарственных средств), 19 человек (25%) имели аллергические реакции на металлы (из числа всех включенных в исследование 38% имели металлические конструкции в организме). Обнаружен достаточно высокий процент (49%) непереносимости декоративных косметических средств или нежелательных реакций на средства гигиены / зубную пасту / уходовую косметику. 13% из обследованных лиц курили, 22% – принимали витамины/БАДы. В исследование также включены 15 человек (19,5%), имеющих ортопедические протезы и зубные металлоконструкции, содержащие титан в своем составе, но без клинических симптомов непереносимости, и 19 человек (24,7%), которые отрицали наличие аллергических заболеваний в анамнезе и медицинских протезов, содержащих титан, в организме. Наличие титановых эндопротезов в организме умеренно коррелировало с возрастом испытуемых ($R=0,6$).

По совокупности жалоб, анамнеза заболевания, сообщений о нежелательных реакциях на титансодержащие изделия медицинского назначения, лекарственные средства с оболочками белого цвета, пищевые продукты с красителями 39 человек (51%) из обследованных имели высокую вероятность гиперчувствительности к титану и диоксиду титана. Включение в группу риска коррелировало с указанием на аллергические реакции на любые другие агенты в анамнезе ($R=0,6$). Пациенты с подозрением на гиперчувствительность к титану и его оксиду чаще отмечали нежелательные реакции на косметику ($p=0,0005$), металлы ($p=0,02$) и в целом более часто имели отягощенный аллергоанамнез ($p=0,001$), по сравнению с лицами без подозрения на аллергию к титану. Тем не менее пациенты из группы риска титановой аллергии не отличались по полу, возрасту, курению, приему БАДов от общей выборки.

Прирост пероксидазной активности ротовой жидкости после провокации диоксидом титана выше значимого порога (более 16%) зафиксирован у 28 (36%) испытуемых и составил в среднем +39% от исходной оптической плотности образцов. Из пациентов с положительной провокационной пробой 23 человека (82%) имели отягощенный аллергоанамнез (7 человек (25%) отмечали реакции на металлы, 14 человек (50%) указывали на нежелательные реакции на косметические средства, 9 (32%) имели зубные импланты и/или стенты, ортопедические протезы). Подозрение на гиперчувствительность к титану и его оксиду было у 21 (75%) пациента с положительной провокационной пробой, что достоверно чаще, чем в общей выборке



($p=0,042$). Курение и прием БАДов не повышали вероятность прироста пероксидазной активности ротовой жидкости после провокационной пробы с TiO_2 .

Среди пациентов с подозрением на гиперчувствительность к диоксиду титана по данным анамнеза проба была положительной у 21 человека (54%), что статистически не отличается от количества случаев положительной пероральной пробы в общей выборке, что подтверждает невысокую эффективность анамнестического метода диагностики. Однако прирост пероксидазной активности ротовой жидкости после провокации был значительно выше у лиц с подозрением на аллергию к титану и его оксиду (+19,7%), чем у лиц без нее (+1,7%) (M-U: $p=0,01$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено анамнестическое обследование пациентов с множественной лекарственной гиперчувствительностью, контактным дерматитом на металлы, косметику, с алиментарной аллергией на пищевые добавки, в том числе красители пищи и лекарственных средств. Также обследованы пациенты с титансодержащими изделиями медицинского назначения, включая зубные импланты, отмечающие клинику непереносимости и без субъективных жалоб. Установлено, что у пациентов с отягощенным алергоанамнезом значительно чаще выявляются симптомы гиперчувствительности к титану и его оксиду.

Нами предложен, разработан и применен новый метод диагностики гиперчувствительности к титану и его оксиду *in vivo*. Показана безопасность и эффективность проведения пероральной провокационной пробы с 2 мг порошка пищевого диоксида титана сублингвально с оценкой прироста пероксидазной активности ротовой жидкости, подтверждающей анамнестические данные о гиперчувствительности к титану и его оксиду в 75% случаев.

Обнаружено, что прирост пероксидазной активности ротовой жидкости после пероральной провокационной пробы с диоксидом титана достоверно выше у пациентов с симптомами аллергии на металлы, косметику, красители пищи, лекарственных средств и титансодержащие изделия медицинского назначения.

Учитывая невысокую эффективность анамнестического метода диагностики, сделан вывод о необходимости дополнения его другими методами оценки гиперчувствительности к титану и его оксиду.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fage S.W., Muris J., Jakobsen S.S. (2016) Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. *J Contact Dermatitis*, vol. 74, no 6, pp. 323–345. doi: 10.1111/cod.12565
2. Sicilia A., Cuesta S., Coma G. (2008) Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *J Clinical Oral Implant Research*. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01544.x
3. Manoušek J., Andrišová I., Stejskal V. (2018) Hypersensitivity to material and environmental burden as a possible cause of late complications of cardiac implantable electronic devices. *J Europace*, vol. 20, no 9, pp. 140–147. doi: 10.1093/europace/eux227
4. Siddiqi A., Payne A.G.T., De Silva R.K. (2011) Titanium allergy: could it affect dental implant integration? *J Clin Oral Implants Res*, vol. 22, no 7, pp. 673–680. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.02081.x
5. Faverani L.P., Assunção W.G., de Carvalho P.S. (2014) Effects of dextrose and lipopolysaccharide on the corrosion behavior of a Ti-6Al-4V alloy with a smooth surface or treated with doubleacid-etching. *JPLoS One*, vol. 9, no 93377, pp. 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0093377
6. Weingart D., Steinemann S., Schilli W. (1994) Titanium deposition in regional lymph nodes after insertion of titanium screw implants in maxillofacial region. *J Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 23, pp. 450–452. doi: 10.1016/s0901-5027(05)80045-1
7. Olmedo D.G., Paparella M.L., Brandizzi D. (2010) Reactive lesions of peri-implant mucosa associated with titanium dental implants: a report of 2 cases. *J International of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 39, pp. 503–507. doi: 10.1016/j.jom.2009.11.007

8. Aliakhnovich N.S. (2017) Titanium dioxide stimulates phagocytes activity of blood neutrophils. *J Immunopatol., allergol., infectol.*, vol. 1, pp. 58–64. doi: 10.14427/jipai.2017.1.58. (in Russian)
9. Mombelli A., Hashim D., Cionca N. (2018) What is the impact of titanium particles and biocorrosion on implant survival and complications? A critical review. *J Clin Oral Implants Res*, vol. 29 (s18), pp. 37–53.
10. Wood M.M., Warshaw E.M. (2015) Hypersensitivity reactions to titanium: diagnosis and management. *J Dermatitis*, vol. 26, pp. 7–25.
11. Aliakhnovich N.S. (2016) Food dyes effect on the blood cells cytokine secretion in allergic patients. *J Immunopatol., allergol., infectol.*, vol. 3, pp. 31–40. doi: 10.14427/jipai.2016.3.31. (in Russian)
12. Thomas P., Braathen L.R., Dörig M. (2009) Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation. *J Allergy*, vol. 64, no 8, pp. 1157–1165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01966.x
13. Comino-Garayoa R., Cortés-Bretón Brinkmann J., Peláez J. (2020) Allergies to Titanium Dental Implants: What Do We Really Know about Them? A Scoping Review. *J Biology (Basel)*, vol. 9, no 11, pp. 404–419. doi: 10.3390/biology9110404
14. Hamann D., Thyssen J.P., Hamann C.R. (2015) Jewellery: alloy composition and release of nickel, cobalt and lead assessed with the EU synthetic sweat method. *J Contact Dermatitis*, vol. 73, pp. 231–238. doi: 10.1111/cod.12434
15. Weir A., Westerhoff P., Fabricius L. (2012) Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *J Environ Sci Technol*, vol. 46, pp. 2242–2250. doi: 10.1021/es204168d
16. Teubl B.J., Leitinger G., Schneider M. (2015) The buccal mucosa as a route for TiO₂ nanoparticle uptake. *J Nanotoxicology*, vol. 9, pp. 253–261. doi: 10.3109/17435390.2014.921343
17. Aliakhnovich N.S., Novikov D.K. (2016) Titanium dioxide interaction with the organism biological fluids. *J Immunopatologiya, allergologiya, infectologiya*, vol. 1, pp. 37–42. doi: 10.14427/jipai.2016.1.37. (in Russian)
18. Liu K., Lin X., Zhao J. (2013) Toxic effects of the interaction of titanium dioxide nanoparticles with chemicals or physical factors. *Int J Nanomedicine*, vol. 8, pp. 2509–2520. doi: 10.2147/IJN.S46919
19. Kreyling W.G., Holzwarth U., Haberl N. (2017) Quantitative biokinetics of titanium dioxide nano-particles after intravenous injection in rats: Part 2. *J Nanotoxicology*, vol. 11, pp. 434–442. doi: 10.1080/17435390.2017.1306892
20. Pele L.C., Thoree V., Bruggaber S.F. (2015) Pharmaceutical/food grade titanium dioxide particles are absorbed into the bloodstream of human volunteers. *J Part Fibre Toxicol*, vol. 12, pp. 26–32. doi: 10.1186/s12989-015-0101-9
21. Baranowska-Wójcik E., Szwajgier D., Oleszczuk P. (2020) Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles Exposure on Human Health – a Review. *J Biol Trace Elem Res*, vol. 193, no 1, pp. 118–129. doi: 10.1007/s12011-019-01706-6
22. Brun E., Barreau F., Veronesi G. (2014) Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and in vitro gut epithelia. *J Part Fibre Toxicol*, vol. 11, pp. 13–29. doi: 10.1186/1743-8977-11-13
23. Younes M., Aquilina G., Castle L. (2021) Scientific Opinion on the safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. *J EFSA*, vol. 19, no 5, pp. 6585. doi: 10.2903/j.efsa.2021.6585
24. ProTox-II – Prediction Of Toxicity Of Chemicals. Available at: ProTox-II – Prediction of TOXicity of chemicals (charite.de) (accessed 18 November 2020).
25. Høi P.J., Kristoffersen E.K., Gjerdet N.R. (2018) Novel Nanoparticulate and Ionic Titanium Antigens for Hypersensitivity Testing. *Int J Mol Sci*, vol. 19, no 4, p. 1101. doi: 10.3390/ijms19041101
26. de Graaf N.P.J., Feilzer A.J., Kleverlaan C.J. (2018) A retrospective study on titanium sensitivity: Patch test materials and manifestations. *J Contact Dermatitis*, vol. 79, no 2, pp. 85–90. doi: 10.1111/cod.13010
27. Müller-Heupt L.K., Schiegnitz E., Kaya S. (2022) Diagnostic tests for titanium hypersensitivity in implant dentistry: a systematic review of the literature. *Int J Implant Dent*, vol. 8, no 1, pp. 29–40. doi: 10.1186/s40729-022-00428-0
28. Thomas P., Iglhaut G., Wollenberg A. (2013) Allergy or tolerance: reduced inflammatory cytokine response and concomitant IL-10 production of lymphocytes and monocytes in symptom-free titanium dental implant patients. *J Biomed Res Int*, vol. 2013, pp. 1–9. doi: 10.1155/2013/539834
29. Bartram F., Donat H.P., Müller K.E. (2006) Significance of the patch test and the lymphocyte transformation test in the diagnosis of type IV sensitization. Statement of the German Professional Association for Environmental Medicine. *J Laboratory Medicine*, vol. 30, pp. 101–106. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x
30. Aliakhnovich N.S., Novikov D.K. (2019) Dyes in food and drugs are potential immunomodulators. *J Medical Immunology (Russia)*, vol. 21, no 2, pp. 313–322. doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-313-322. (in Russian)