

Naturalne i identyczne z naturalnymi barwniki spożywcze a alergię pokarmowe

Natural food color additives and allergies

KINGA LIS, ZBIGNIEW BARTUZI

Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu

Streszczenie

Kolor jest ważnym atrybutem żywności i często stanowi główne kryterium wyboru. Odpowiednie zabarwienie jedzenia zwiększa jego atrakcyjność, wpływając w ten sposób na preferencje konsumenta i akceptowalność produktów spożywczych. Kolor jest jednym z najważniejszych parametrów, na podstawie którego ocenia się jakość jedzenia.

Charakterystyczny kolor świeżej, surowej żywności wynika z naturalnych pigmentów obecnych w produktach roślinnych i zwierzęcych. Podczas przetwarzania lub przechowywania dochodzi do utraty naturalnego zabarwienia, co często obniża atrakcyjność danego produktu dla konsumentów. Aby podnieść walory estetyczne żywności dodaje się do niej barwniki naturalne lub syntetyczne. Zastosowanie barwników spożywczych w celu nadania żywności bardziej atrakcyjnego i apetycznego wyglądu stosowane jest w praktyce od starożytności. Dodany barwnik, choć poprawia wygląd żywności, może mieć negatywny wpływ na zdrowie konsumenta. Choć barwniki naturalne uważane są za bezpieczne mogą być przyczyną reakcji alergicznej, w tym wstrząsu anafilaktycznego.

Słowa kluczowe: dodatki do żywności, barwniki naturalne, alergię pokarmowa

Summary

Color is an important food attribute and is often the main factor of choice. Appropriate coloring of food increases its attractiveness, thus affecting consumer preferences and acceptability of food products. Color is one of the most important parameters on the basis of which the quality of food is assessed.

The characteristic color of fresh, raw food is due to natural pigments present in plant and animal products. During processing or storage, a natural color loss occurs, which often reduces the attractiveness of the product to consumers. To increase the aesthetic value of food, natural or synthetic dyes are added to it. The use of food dyes to give food a more attractive and appetizing appearance has been used in practice since antiquity. The added dye, although improving the appearance of food, may have a negative impact on the health of the consumer. Although natural dyes are considered safe, they can cause an allergic reaction, including anaphylactic shock.

Keywords: food additives, natural dyes, food allergy

© Alergia Astma Immunologia 2020, 25 (2): 95-103

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Kinga Lis

Katedra Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu
ul. Ujejskiego 75, 85-164 Bydgoszcz
Tel. 52 36 55 552
e-mail: kinga.lis@cm.umk.pl

Wstęp

Kolor odgrywa znaczącą rolę w sektorze produkcji i przetwórstwa spożywczego, przyczyniając się do sensorycznych właściwości żywności. Odpowiednia barwa żywności jest wiązana z jej świeżością, wartością odżywczą, bezpieczeństwem i wartością estetyczną, bezpośrednio wpływając na wartość rynkową kolorowego produktu spożywczego [1]. Barwienie żywności ma na celu podniesienie jej walorów estetycznych lub nadanie substancjom spożywczym określonych cech związanych z zastosowaniem lub przeznaczeniem danego produktu (np. cukierki, wyroby cukiernicze, desery, napoje bezalkoholowe, wódki gatunkowe). Barwienie pozwala na otrzymanie charakterystycznych cech produktu umożliwiających jego identyfikację oraz przywraca barwę naturalną produktom, które w wyniku przetwarzania utraciły atrakcyjne zabarwienie na skutek rozkładu naturalnych barwników (np. szarzenie groszku zielonego). Barwniki dodaje się też w celu zamaskowania niekorzystnych przebarwień lub ograniczenia strat związków zapa-

chowych i witamin wrażliwych na światło (np. intensywne zabarwienie napojów w butelkach z przezroczystego szkła zapobiega głębszemu przenikaniu promieniowania i rozkładowi zawartych w nich substancji odżywczych). [2-4].

Przyjmuje się, że barwniki spożywcze pochodzą z 1500 roku p.n.e.. Już starożytni Rzymianie i Egipcjanie barwili wina, środki lecznicze oraz potrawy [5]. Uważa się, że do połowy XIX wieku większość barwników dodawanych do żywności pochodziła z naturalnych źródeł, takich jak papryka, jagody, chlorofil z liści, kurkuma, indygo, koszenila, szafran i różne kwiaty [6,7].

Na problemy związane ze szkodliwym wpływem barwników dodawanych do jedzenia zwracano uwagę już w XIV wieku, zakazując barwienia produktów spożywczych substancjami, niejednokrotnie trującymi (np. wapno, miedź czy ołów), mającymi sugerować ich bardziej luksusowe pochodzenie [5].

Aktualnie do barwienia pożywienia wolno wykorzystywać jedynie barwniki uważane za bezpieczne dla zdrowia

i życia konsumentów, co jest regulowane odpowiednimi przepisami [8]. Dopuszczone do stosowania dodatki są przebadane pod względem toksykologicznym i immunotoksycznym. Oceniana jest również ich zdolność do wywoływania reakcji alergicznych, nadwrażliwości i nietolerancji pokarmowej oraz wpływ na aktywność endokrynną. Tylko związki barwiące uznane za bezpieczne są dopuszczone, przez Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), do stosowania jako dodatek do wszystkich produktów w przemyśle spożywczym. Bezpieczeństwo stosowanych substancji jest weryfikowane, przez wytypowane do tego celu organizacje, co kilka lat, a każdy nowy barwnik musi przejść odpowiednie badania, które potwierdzają bezpieczeństwo jego stosowania [9]. Analiza toksyczności dodatków do żywności, w tym barwników, obejmuje szereg testów dotyczących ich działania rakotwórczego, genotoksycznego, toksyczności rozwojowej i reprodukcyjnej oraz metabolizmu. Na tej podstawie EFSA ustala dopuszczalne dzienne spożycie (ADI, ang. AcceptableDailyIntake), które oznacza maksymalną dawkę (mg/kg masy ciała) niewywołującą żadnych negatywnych skutków dla zdrowia, jaką człowiek może spożywać codziennie przez całe życie [10].

Barwniki spożywcze

Barwniki spożywcze to jedna z podstawowych grup powszechnie stosowanych dodatków do żywności. Zarówno rodzaj jak i ilość barwników stosowanych dobarwienia żywności na terenie UE reguluje Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady nr1333/2008, które obowiązuje na terenie wszystkich krajów członkowskich. Barwniki spożywcze, obecnie dopuszczone do stosowania, wymienione są na liście chemicznych dodatków do żywności, sporządzanej przez Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (lista E, numery od 100 do 199) [8].

Zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego 1333/2008 [8] barwnikami spożywczymi są „substancje nadające lub przywracające żywności barwę, obejmujące naturalne składniki żywności i naturalne źródła, które w normalnych warunkach ani nie są same spożywane jako żywność ani nie są stosowane jako typowe składniki żywności.” Do barwienia żywności stosuje się barwniki klasyfikowane jako naturalne, identyczne z naturalnymi, barwniki syntetyczne organiczne oraz barwniki nieorganiczne (tab. I) [2,8,11,12].

Tabela I. Podział barwników spożywczych [2, 11, 12, 70].

rodzaje barwników	opis
naturalne	wytwarzane przez żywe organizmy (roślinny, zwierzęta, drobnoustroje) oraz substancje barwne niewystępujące w świeżych produktach, ale powstające w wyniku przemian i interakcji bezbarwnych składników żywności, w czasie obróbki technologicznej
identyczne z naturalnymi	otrzymywane w procesie syntezy, identyczne ze związkami chemicznymi występującymi w przyrodzie
organiczne syntetyczne	otrzymywane w procesie syntezy najczęściej przez wprowadzenie do cząsteczki barwnika grup sulfonowych lub karboksylowych, nie występują w przyrodzie
nieorganiczne	metale i ich sole, tlenki i wodorotlenki

Naturalne barwniki spożywcze a alergię

Alergia na dodatki do żywności, w tym barwniki, jest zjawiskiem bardzo rzadkim. Skutkuje to praktycznie brakiem prawidłowo przeprowadzonych badań epidemiologicznych, co może być szczególnie istotne w kontekście często występujących informacji w mediach, mogących wzbudzać niepokój społeczny. Barwniki pochodzenia naturalnego (tab. II), których źródłem jest głównie materiał roślinny, zazwyczaj nie budzą zastrzeżeń zdrowotnych. Z analizy dostępnych danych literaturowych przeprowadzonej przez Lucas i wsp. [13] reakcje na naturalne dodatki barwne do żywności są rzadkie. Badacze ci podają, iż w badaniach pigmentów kurkumy (kurkumina) i karotenoidów podawanych w mieszaninach z innymi barwnikami spożywczymi nie zidentyfikowano jednoznacznie reakcji na którykolwiek dodatek barwny. Z kolei wrażliwość na szafran, według tej analizy, jest wręcz sporadyczna. Z badań Lucas i wsp. [13] wynika również, iż brak jest doniesień o wrażliwości na ekstrakt ze skórki winogron lub barwnik wyekstrahowany z winogron. Z kolei barwnik annat to w rzadkich przypadkach może wywołać ciężką, niepożądaną reakcję alergiczną oraz może zaostrzać objawy choroby u pacjentów cierpiących na pokrzywkę nawracającą. Według analiz przeprowadzonych przez Lucas i wsp. [13] w literaturze odnotowano szereg przypadków niepożądanych reakcji, przebiegających za pośrednictwem IgE, po spożyciu karminu. Zauważono, że osoby pierwotnie uczulone na karmin drogą poza-pokarmową, w późniejszym czasie, reagowały nadwrażliwością ten barwnik obecny w żywności i napojach. Według nich reakcje na karmin wyłącznie z powodu spożycia są niezwykle rzadkie. Podsumowując swoją metaanalizę, Lucas i wsp. [13] ocenili, że barwniki spożywcze pochodzenia naturalnego, pomimo ich powszechnego stosowania w produktach żywnościowych, niezwykle rzadko są przyczyną reakcji alergicznych po spożyciu zawierającej je żywności. Badacze ci wielokrotnie, w swoim opracowaniu, podkreślali, że wnioskowanie na podstawie dostępnych danych jest bardzo utrudnione z powodu braku badań, prowadzonych z zastosowaniem podwójnie zaślepionych prób prowokacji kontrolowanych placebo. Wobec tego stwierdzili oni, iż przyjmowanie naturalnych dodatków barwiących stwarza bardzo niskie ryzyko wywoływania działań niepożądanych.

Tabela II. Barwniki spożywcze pochodzenia naturalnego i identyczne z naturalnymi dozwolone do stosowania na terenie UE [2, 8]

Nazwa handlowa barwnika	Nazwa wg Colour Index (Generic name)	Numer wg oznaczeń Unii Europejskiej [E]
Barwniki naturalne		
kurkumina	Natural Yellow 3	E100
koszenila (karmin, czerwien karminowa, kwas karminowy)	Natural Red 4	E120
chlorofile	Natural Green 3	E140(i)
miedziowe kompleksy chlorofili		E141(i)
chlorofiliny		E140(ii)
miedziowe kompleksy chlorofilin		E141(ii)
karmel jasny		E150a
karmel siarczynowy		E150b
karmel amoniakalny		E150c
karmel amoniakalno-siarczynowy		E150d
węgiel roślinny	Pigment Black 6	E153
karoteny-mieszanina		E160a
β -karoten	Food Orange 5	E160a(ii)
annatto (biksyna, norbiksyna)	Natural Orange 4	E160b
ekstrakt z papryki (kapsantyna, kapsorubina, kapsaicyna)		E160c
likopen	Natural Yellow 27	E160d
luteina		E161b
betanina (czerwien buraczana)		E162
antocyjany		E163
Barwniki identyczne z naturalnymi		
ryboflawina, ryboflawino-5'-fosforanu sodu		E101(i), E101(ii)
β -karoten	Food Orange 5	E160a(ii)
β -8'-apokarotenal	Food Orange 6	E160e
ester etylowy kwasu β -apo-8'-karotenowego	Food Orange 7	E160f
kantaksantyna	Food Orange 8	E161g

Kurkumina (E100)

Kurkumina (diferuloilometan, diferuloilmetan) jest to organiczny związek chemiczny zbudowany z dwóch reszt feruloilowych połączonych atomem węgla. Jest przeciwutleniaczem polifenolowym. Kurkumina stosowana jako żółtopomarańczowy barwnik spożywczy. Może być używana jako samodzielny dodatek do potraw lub składnik mieszanek przyprawowych, np. curry. Kurkuminę otrzymuje się poprzez ekstrakcję kłączy ostryżu długiego, *Curcuma longa*, zwanego także kurkumą. Częsteczka kurkuminy została po raz pierwszy wyizolowana z kurkumy w 1815 r., zaś jej strukturę przestrzenną w 1910 r. ustalili polscy chemicy (J. Miłobędzka, K. Kostanecki oraz W. Lampe) [14].

Uważa się, że kurkumina wykazuje aktywność antyoksydacyjną, przeciwzapalną, przeciwwirusową, antybakteryjną, przeciwgrzybiczną oraz przeciwnowotworową [15]. Z uwagi na właściwości immunomodulujące, zalecana może być jako dietetyczne wspomaganie leczenia wielu chorób, takich jak: cukrzyca, astma, artretyzm, miażdżyca, choroby neurodegeneracyjne oraz nowotwory [14].

Według obserwacji Kong i wsp. [16] kurkumina hamuje degranulację komórki tucznej zachodzącą za pośrednictwem IgE, przez co ogranicza wydzielanie histaminy. Zmniejsza także ekspresję receptorów FcεRI na powierzchni bazofili *in vitro*. Wydaje się więc, że kurkumina nie tylko nie wywołuje reakcji alergicznych, a ma wręcz działanie przeciwalergiczne. Według Chen i wsp. [17] kurkumina i jej pochodne mogą znaleźć zastosowanie we wspomaganiu leczenia astmy, jako element stosowanej diety. Shin i wsp. [18] oraz Kinney i wsp. [19], prowadząc badania na mysim modelu alergii pokarmowej, zaobserwowali, że kurkumina znacznie łagodzi objawy choroby u zwierząt. Podkreślają oni, iż kurkumina jako środek przeciwalergiczny wykazuje działanie regulujące odporność, poprzez utrzymywanie równowagi immunologicznej Th1/Th2 oraz obniżanie stężenia IgE. Sugerują oni, że podawanie kurkuminy, może być przydatne w łagodzeniu zaburzeń alergicznych, takich jak alergii pokarmowa, atopowe zapalenie skóry i astma. Także według Kurup i wsp. [20] immunomodulujące efekty działania kurkuminy mogą znaleźć zastosowanie we wspomaganiu leczenia astmy i alergii pokarmowej u ludzi.

Koszenila, karmin, kwas karminowy (E120)

Koszenila (karmin, kwas karminowy) jest to naturalny organiczny związek chemiczny, naturalny ciemnoczerwony barwnik pozyskiwany z wysuszonych, zmielonych pancerzyków owadów z gatunku pluskwiaków o nazwie czerwiec kaktusowy, *Dactylopius coccus*, żyjących w Meksyku. Od starożytności aż po XVI wiek uzyskiwano go także z czerwców polskich, *Porphyrophora polonica*. Jest jednym z nielicznych rozpuszczalnych w wodzie naturalnych barwników, które nie ulegają degradacji z upływem czasu. Jest odporna na działanie światła, podwyższonej temperatury i utlenianie. Koszenila jest jedynym barwnikiem pochodzenia zwierzęcego stosowanym jako dodatek do żywności [3, 21].

Przedstawiony w roku 2008 raport występowania ciężkich reakcji alergicznych przygotowany w Finlandii (obejmujący lata 2000-2007) wskazuje koszenilę, jako jeden nowych, niedocenianych, „egzotycznych” alergenów [22]. W świetle dostępnych badań koszenila może oddziaływać alergizująco, a nawet powodować wstrząs anafilaktyczny,

jako alergen wziewny, kontaktowy i pokarmowy. Dostępne są liczne opisy astmy zawodowej spowodowanej narażeniem na pyły koszenili [23-25]. Karmin, dodawany do wędlin, jest typowany jako alergen zawodowy (kontaktowy i wziewny) również u pracowników przemysłu mięsnego [26,27].

Także spożyta wraz z żywnością koszenila może być przyczyną alergii. W 1995 roku Beaudouin i wsp. [28] opisali przypadek IgE zależnej, potwierdzonej testami skórnymi i testem uwalniania histaminy, ostrej reakcji anafilaktycznej po spożyciu jogurtu barwionego koszenilą. IgE-zależny charakter nadwrażliwości po spożyciu lodów zabarwionych koszenilą, potwierdzony testami skórnymi, próbą doustnej prowokacji otwartej oraz testem Prausnitza-Kustnera z surowicą pacjentki, został opisany także w 1995 roku przez Baldwin i wsp. [29]. W 2018 roku Hirase i wsp. [30] opisali przypadek 8-letniego chłopca, u którego rozwinęła się ciężka ogólnoustrojowa reakcja alergiczna pod postacią zlewnych potów, niewydolności oddechowej oraz pokrzywki po spożyciu frankfurtek zawierających karmin. Kotobuki i wsp. [31] opisali skuteczność stosowania diety eliminującej produkty spożywcze barwione koszenilą w redukcji objawów pokrzywki występującej u 33-letniej pacjentki, u której podejrzewano nadwrażliwość na ten barwnik.

Uczulenie na koszenilę może stanowić również przyczynę reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem różnych leków doustnych, w których substancja ta stanowi składnik dodatkowy, np. barwiący powłokę tabletki. Greenhawt i wsp. [32] opisali przypadek kobiety, u której reakcja anafilaktyczna wystąpiła 90 minut po przyjęciu azytromycyny, w formie tabletki, powlekanej otoczką barwioną karminem. Azytromycyna innego producenta (bez koszenili) była tolerowana przez pacjentkę.

Ponieważ koszenila jest barwnikiem pochodzącym z odwłoków owadów, istnieje podejrzenie, iż obserwowane reakcje alergiczne mogą być związane z naturalnymi zanieczyszczeniami białkowymi, obecnymi w ekstrakcie, nie zaś z samą cząsteczką barwnika. [26,33-35]. Możliwe jest również, że barwnik ten ma własności haptenu, który po połączeniu z białkami endogennymi (np. albuminy) staje się pełnym antygenem [36,37]. W tej formie jest on zdolny wywołać odpowiedź immunologiczną, pod postacią syntezy swoistych IgE, oraz degranulację uczulonych bazofili i komórek tucznych.

Chlorofile (E140(i)), chlorofiliny (E140(ii)) i ich kompleksy miedziowe (E141(i), E141(ii))

Chlorofile to grupa barwników lipidowych, obecnych między innymi w roślinach, algach i bakteriach fotosyntetyzujących (np. w sinicach). Są to podstawowe barwniki umożliwiające przekształcanie energii świetlnej w wysokoenergetyczne związki na drodze fotosyntezy. Chlorofile należą do typowych związków metaloporfirynowych. Nadają one charakterystyczny zielony kolor organizmom, w których są obecne. Wyróżnia się wiele rodzajów chlorofili (oznaczanych literami od a do g). Najbardziej rozpowszechnione w przyrodzie to chlorofil a i chlorofil b, występujące u wszystkich roślin przeprowadzających fotosyntezę. W komórkach roślinnych chlorofile zlokalizowane są w tylakoidach, stanowiących lipidowo-białkowe struktury wewnętrznej błony chloroplastów. Chlorofile pod wpływem światła ulegają licznym przemianom, co przejawia się zmianą lub utratą barwy [38-40].

Chlorofile są rozpuszczalne w tłuszczach, zaś chlorofiliny w wodzie. Chlorofile i chlorofiliny oraz ich kompleksy miedziowe, stosowane są jako dodatki barwiące do makaronów, aromatyzowanych olejów roślinnych, lodów, groszku konserwowego oraz farmaceutyków i kosmetyków. Uważa się, że chlorofil i jego pochodne, mają własności przeciwzapalne i przeciwwirusowe [40,41]. Nie wydaje się, aby dodatek chlorofili, jako substancji barwiących, w pożywieniu stanowił częstą przyczynę reakcji alergicznych.

Böhm i wsp. [42] opisali przypadek 28-letniej kobiety z nawracającym obrzękiem naczynioruchowym, zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek oraz objawami podobnymi do astmy. Podejrzewali, iż wszystkie obserwowane objawy były spowodowane narażeniem na chlorofil miedziowy, pochodzący z pokarmów. Po przeprowadzeniu prób prowokacyjnych, z wytypowanymi pokarmami, u pacjentki zaobserwowano reakcję anafilaktyczną, pod postacią obrzęku naczynioruchowego twarzy i kataru. Objawy wystąpiły w ciągu 10 minut po spożyciu zielonych żelków, barwionych chlorofiliną (E141). Dodatkowo, u pacjentki, przeprowadzono kontrolowaną placebo, zaślepioną próbę prowokacji podejrzaną substancją, ukrytą w kapsułkach ze skrobi pszennej. Chlorofilinę (E141) podawano w rosnących dawkach. Zaobserwowano, że obrzęk naczynioruchowy oraz zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek, u pacjentki, rozwijały się po zjedzeniu przez nią 1mg E141 (co odpowiadało 5 zielonym żelkom). Rozpoznano alergię na zielony barwnik spożywczy naturalnego pochodzenia (E141). Po eliminacji tego dodatku z diety pacjentki nie odnotowano u niej kolejnych epizodów obrzęku naczynioruchowego w ciągu trzech kolejnych lat obserwacji. Z kolei Jara-Gutiérrez i wsp. [43] badając przypadek 54-letniej kobiety, u której wystąpiła ostra reakcja alergiczna na botwinikę, wskazali na białko wiążące chlorofil w chloroplastach tej rośliny, jako potencjalną przyczynę reakcji. Nie można więc wykluczyć, ewentualnego potencjału alergizującego domieszek tego białka, które może być obecne ekstraktach chlorofili ze źródeł naturalnych, choć potwierdzenie tej hipotezy wymagałoby dokładniejszych analiz.

Karmele (E150)

Karmele to barwne substancje naturalnego pochodzenia, które nie występują w świeżych produktach, ale powstają w wyniku przemian i interakcji bezbarwnych składników żywności, w czasie procesów technologicznych lub przygotowywania posiłków. Karmel jest mieszaniną substancji, która w zależności od stężenia i sposobu otrzymywania, nadaje produktom zabarwienie od żółtego do czarnego oraz charakterystyczny smak i zapach [3]. Brak jest opisów, które w sposób jednoznaczny wiązałyby reakcję alergiczną ze spożyciem żywności barwionej karmelem. Bulanda i wsp. [44] podają w swojej pracy przypadek kobiety, u której kilkakrotnie wystąpił wstrząs, m. in. po spożyciu pierogów z karmelem oraz innej żywności, która mogła zawierać ten dodatek. Niestety, wobec wielu dodatnich wyników swoistych IgE, dla uznanych alergenów pokarmowych, w tym mleka, jaja kurzego oraz kazeiny i owomukoidu, u tej pacjentki, trudno wiązać obserwowane reakcje tylko z obecnością karmelu w spożytych pokarmach.

Węgiel roślinny (E153)

Węgiel roślinny (zwany także sadzą roślinną) jest formą bardzo rozdrobnionego węgla, wytwarzanego przez akty-

wację parową zwęglonego surowca pochodzenia roślinnego. Węgiel roślinny jest stosowany zarówno jako barwnik spożywczy, jak i substancja lecznicza (jelitowy lek adsorbujący). Daje barwę od szarej do czarnej, w zależności od dozowania. Wchłanianie węgla roślinnego w przewodzie pokarmowym jest bardzo niska. Ani Wspólny Komitet Ekspertów FAO / WHO ds. Dodatków do Żywności (JECFA), ani Komitet Naukowy UE ds. Żywności (SCF) nie ustalili dopuszczalnego dziennego spożycia (ADI) dla węgla roślinnego [3,45]. W literaturze brak jest opisów związku występującej reakcji alergicznych ze spożyciem żywności zawierającej węgiel aktywowany. Węgiel roślinny znany jest ponadto z silnych własności wiążących, które są powszechnie wykorzystywane zarówno w przemyśle, gospodarstwie domowym jak i medycynie. Wydaje się, że te właściwości sadzy roślinnej, mogą być użyteczne w terapii alergii pokarmowej, w tym reakcji anafilaktycznych. Vadas i wsp. [46] oraz Kopper i wsp. [47,48] wykazali w swoich pracach, iż węgiel roślinny nieodwracalnie wiąże białka orzeszków ziemnych. Według nich, dzięki tej własności, może on ograniczać wchłanianie alergenu z przewodu pokarmowego i ułatwiać jego bezpieczną eliminację z organizmu, w postaci nierozpuszczalnych kompleksów. Takie zastosowanie węgla aktywowanego może być użyteczne, jako terapia wspomagająca, w przypadku wystąpienia ostrej reakcji anafilaktycznej po pokarmach.

Karotenoidy (karoteny (E160), ksantofile (E161))

Karotenoidy są szeroką grupą żółto-pomarańczowych barwników roślinnych o szerokim spektrum zastosowań w żywności. Należą tu zarówno barwniki naturalne jak i identyczne z naturalnymi (tab.II). Wśród nich wyróżniamy karoteny (m. in. β -karoten, β -8'-apokarotenal, ester etylowy kwasu β -apo-8'-karotenowego, annatto, kapsantyna, kapsorubina, kapsaicyna oraz likopen) i ksantofile (luteina, kantaksantyna). Współcześnie znanych jest blisko 600 karotenoidów, spośród których większość występuje w świecie roślinnym. Karotenoidy są związkami polienowymi zbudowanymi z jednostek izoprenowych. Wszystkie pochodzą od acyklicznego układu $C_{40}H_{56}$ zawierającego długi centralny łańcuch sprzężonych wiązań podwójnych. Tak struktura nadaje im właściwości chromoforów. Do karotenoidów zalicza się także produkty ich utleniania, np. biksynę, będącą głównym składnikiem barwnika annatto. Karotenoidy są rozpuszczalne w tłuszczach, a ksantofile również w alkoholach. Do najpowszechniej występujących w świecie roślinnym karotenów zalicza się karoteny (α -, β -, γ -) oraz likopen. Spośród ksantofili najczęściej spotykane są luteina, zeaksantyna, kantaksantyna i kapsantyna [3,39]. Karoteny i ksantofile dodawane są przede wszystkim do jogurtów, napojów mlecznych, serków homogenizowanych, deserów mlecznych, mleka zagęszczonego, śmietany, serów topionych oraz tzw. zabielaaczy do kawy i herbaty. Stosowane są także jako dodatek w paszach dla kur, celem uzyskania żółtek jaj o intensywnym, żółto-pomarańczowym zabarwieniu [3].

Karotenoidy są uznanymi antyoksydantami. Mają udokumentowane właściwości przeciwzapalne, przeciwnowotworowe i spowalniające starzenie się tkanek [49]. W literaturze spotkać można nieliczne opisy reakcji alergicznych z udziałem karotenoidów, w tym głównie barwnika annatto (E160b).

Barwnik annatto (biksyna i norbiksyna) to pomarańczowo-żółty barwnik spożywczy ekstrahowany z nasion

drzewa *Bixa orellana* (arnota właściwa, drzewko orleańskie). Jest powszechnie stosowany w serach, przekąskach, wędzonych rybach, napojach, wyrobach piekarniczych i płatkach zbożowych. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, związane z barwnikiem annatto, obejmowały anafilaksję z pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym [50,51]. Na modelu zwierzęcym wykazano działanie cis-biksyny, wyekstrahowanej z annatto, jako alergenu kontaktowego [52]. Istnieją również sugestie, iż barwnik ten może prowokować objawy zespołu jelita drażliwego (IBS) [53,54].

Warto zwrócić uwagę na fakt, że barwnik annatto, jako naturalny ekstrakt z nasion, może zawierać zanieczyszczające lub resztkowe białka z nich pochodzące. Białka te mogą być samodzielną przyczyną nadwrażliwości zależnej od IgE, bez udziału związanego z nimi związku barwnego. Ramsay i wsp. [55] opisali reakcję anafilaktyczną na nasiona arnoty właściwej. Reakcja ta została potwierdzona dodatkimi wynikami testów natywnych, przeprowadzonych z zawiesiną ze sproszkowanych nasion tej rośliny w soli fizjologicznej.

Wśród barwników karotenoidowych ciekawe miejsce zajmuje również likopen (E160d). Szacuje się, że jedynie około 50-65% spożywanego likopenu pochodzi bezpośrednio z owoców i warzyw. Resztę stanowią dodatkowo barwione produkty spożywcze, w tym głównie mleko smakowe, produkty cukiernicze oraz napoje bezalkoholowe. Likopen pochodzący z tych źródeł to najczęściej barwnik identyczny z naturalnym [3]. Likopen, podobnie jak inne karotenoidy, jest znany ze swoich właściwości antyoksydacyjnych [49]. Nie ma opisanych przypadków reakcji alergicznej na likopen. Co więcej, według wyników badań przeprowadzonych przez Hossin i wsp. [56] codzienna suplementacja, bogatym w likopen, ekstraktem ze skórki czerwonych pomidorów może zmniejszać objawy alergii. Według nich likopen obecny w tym ekstrakcie prawdopodobnie hamuje uwalnianie histaminy, choć mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony.

Betanina (E162)

Betanina, nazywana też czerwiecią buraczną, jest organicznym związek chemicznym z grupy glikozydów należącym do betalain. Rozpuszcza się w wodzie i jest wrażliwa na światło oraz wysoką temperaturę, co w znacznym stopniu ogranicza możliwości jej zastosowania. Betanina jest naturalnym barwnikiem spożywczym, koloru od ciemnoczerwonego do fioletowego, otrzymywanym z buraka ćwikłowego. Najczęściej używana jest w przemyśle mleczarskim, głównie do barwienia lodów i jogurtów. W zastosowaniach spożywczych jest uważana za substancję całkowicie nieszkodliwą [40]. W warunkach fizjologii zostaje całkowicie wydalona z organizmu wraz z moczem. Uważa się, że betanina jest całkowicie pozbawiona własności alergizujących. Jedynie Zenaidi i wsp. [57] wskazała czerwień buraczną jako przyczynę reakcji alergicznej u dziecka. Według opinii eksperckiej EFSA narażenie na betaninę, jako barwnik spożywczy nie jest większe niż to, które wynika ze spożywania roślin naturalnie zawierających betaninę. Betanina jest również dopuszczona do stosowania w produktach specjalnego przeznaczenia medycznego oraz żywności dla dzieci wieku poniżej 3 lat [58].

Antocyjany (E163)

Antocyjany to duża grupa barwników roślinnych, zaliczanych do tzw. naturalnych substancji nieodżywczych (NSN) pochodzenia roślinnego, rozpuszczalnych w wodzie. Barwniki te występują głównie w kwiatach, owocach, liściach, łodygach. Rzadziej w korzeniach i drewnie. Znanych jest kilkaset naturalnych barwników antocyjanowych i ponad 100 otrzymanych syntetycznie. W poszczególnych gatunkach roślin występuje od kilku do kilkunastu antocyjanów, które charakteryzują się zróżnicowaną barwą, od pomarańczowej poprzez różne odcienie czerwieni i fioletu, aż do barwy niebieskiej. Antocyjany są związkami nietrwałymi i w środowisku wodnym, w zależności od pH oraz przyłączenia jonów metali, ulegają przemianom powodującym zmiany barwy produktów. W warunkach o pH < 3 mają barwę czerwoną, w pH obojętnym fioletową, zaś przy pH > 11 stają się niebieskie. Naturalne barwniki z tej grupy uzyskuje się z wyciągów winogron, czarnej porzeczki, czarnej jagody, czarnego bzu, aronii i żurawiny. Antocyjany są glikozydami należącymi do polifenolowych związków organicznych (flawonoidów). Związki te wykazują właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne i antynowotworowe. Antocyjany stosowane są nie tylko jako barwniki, ale stanowią również składnik czynny nutraceutyków. Antocyjany i ich metabolity (głównie monoglukuroniany) wydalane są przez nerki. W moczu mogą być obecne nawet 24 h po spożyciu [40,59-61]. Antocyjany, jako barwniki spożywcze, wykorzystywane są głównie w produkcji deserów i napojów. Ze względów ekonomicznych zwykle stosuje się wyciągi, będące mieszaniną antocyjanów, nie pojedyncze związki. Ciekawostką jest, że barwniki antocyjanowe wykorzystuje się także jako wskaźniki jakości żywności kolorowej. Oznaczanie profilu antocyjanów używane jest do oceny jakości dżemów owocowych, a także sprawdzenia jakości wina [40,62]. Antocyjany, jako dodatki do żywności, są uważane przez EFSA za bezpieczne. Warto jednak podkreślić, iż większość danych, na podstawie których prowadzone były analizy eksperckie, dotyczyła wodnego wyciągu ze skórki winogron i wyciągów z czarnej porzeczki [63].

Ze względu na fakt, iż tylko niewielka część (<1%) dostupnych przyjmowanych antocyjanów zostaje wchłonięta w przewodzie pokarmowym, prawdopodobieństwo wywołania alergii pokarmowej przez te barwniki wydaje się niewielkie. Brak jest doniesień o reakcjach alergicznych związanych ze spożyciem antocyjanów, zarówno naturalnie występujących w żywności, jak i dodanych barwników spożywczych. Gallo i wsp. [64] podali, iż testy płatkowe z ekstraktem ze skórki bakłażana zawierającym, należącą do antocyjanów, nasuninę wykazują umiarkowane podrażnienie, tylko przy wysokich stężeniach (od 5%) tego związku. Wobec tych obserwacji oraz faktu, iż do nadania koloru pokarmom, wystarczające jest dodanie antocyjanów w stężeniu poniżej 1%, barwniki te mogą być bezpiecznie stosowane jako dodatki do żywności.

Warto podkreślić również, iż według populacyjnego badania GA²LEN Study [65] regularne spożywanie pokarmów bogatych we flawonoidy i antocyjany (pro-antocyjanidyny) ma działanie korzystne na układ oddechowy i poprawia parametry wydolności oddechowej w badaniu spirometrycznym.

Ryboflawina i ryboflawino-5'-fosforanu sodu (E101)

Ryboflawina to rozpuszczalny w wodzie, organiczny związek chemiczny, będący połączeniem rybitolu i flawiny. W organizmie człowieka pełni funkcję witaminy (B2), której niedobór może powodować zaburzenia w funkcjonowaniu układu nerwowego oraz stany zapalne błon śluzowych. E101 jest to żółto-pomarańczowy, naturalny lub identyczny z naturalnym barwnik pozyskiwany w procesie biosyntezy z udziałem grzybów *Eremothecium ashbyii* i *Ashby gossypii*. Wyjątkowo, pod ścisłą kontrolą, dopuszczalne jest stosowanie ryboflawiny produkowanej z wykorzystaniem genetycznie zmodyfikowanych mikroorganizmów (ang. Genetically modified microorganisms, GMM). Ryboflawiną barwi się produkty zbożowe (zwłaszcza płatki śniadaniowe), suplementy diety, smaki fermentowane i niefermentowane produkty mleczne, sery topione i dojrzewające, mieszanki przypraw i napoje energetyzujące [3,40]. Ryboflawina i jej pochodne są uważane za dodatek, który nie stwarza zagrożenia dla zdrowia i życia ludzkiego [66]. Dostępne są jedynie dwa doniesienia dotyczące silnej reakcji alergicznej spowodowanej spożyciem ryboflawiny lub jej pochodnych, zarówno w formie preparatu witaminowego jak i dodatku barwiącego żywność. W 2001 roku Ou i wsp. [67] jako pierwsi opisali przypadek anafilaksji u 15 chłopca wywołanej spożyciem napoju bezalkoholowego oraz preparatu multiwitaminowego, w których składzie występowała witamina B2. Pozytywne reakcje w testach śródskórnych z ryboflawiną wskazały witaminę B2 jako przyczynę reakcji. Drugi opisany przypadek anafilaksji po spożyciu napoju energetyzującego zawierającego witaminę B2 pochodzi z roku 2009 [68].

Podsumowanie

Często zwraca się uwagę na to, że syntetyczne barwniki spożywcze, zwłaszcza niektóre barwniki azowe, mogą

wywoływać reakcje nadwrażliwości, takie jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i astma. Naturalne barwniki spożywcze, zwykle uważane są za bezpieczne i rzadko są badane pod kątem potencjalnych właściwości alergicznych. Mikkelsen i wsp. [69] porównując częstość reakcji alergicznych z udziałem barwników syntetycznych, jak np. tartrazyna (E102), żółcień pomarańczowa FCF (E110) czy czerwień allura (E129) oraz naturalnego annatto (E160b) zauważyli jednak, iż naturalne barwniki dodawane do żywności mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości tak często, jak barwniki syntetyczne. Z analizy dostępnych danych wynika, iż reakcje alergiczne w tym alergię pokarmowa i anafilaksja występowały najczęściej po spożyciu pokarmów bawionych koszenilą, zaś w przypadku innych barwników były raczej rzadkie lub nie opisywano ich w ogóle. Reakcje na koszenilę zostały też najlepiej przebadane i udokumentowane. Częściej odczyny alergiczne dotyczyły również barwników pochodzących z naturalnych ekstraktów, uzyskiwanych bezpośrednio z roślin czy owadów, niż w przypadku barwników identycznych z naturalnymi, otrzymanych drogą syntezy chemicznej. Zwraca to uwagę na fakt, iż przyczyną uczulenia może być, w takim przypadku, nie sam barwnik, ale różne zanieczyszczenia, w tym białka roślinne lub zwierzęce, znajdujące się w naturalnym ekstrakcie. Należy również pamiętać o tym, iż barwniki mogą być haptenami i dopiero połączenie z białkami endogennymi, jak albumina czy globuliny czyni z nich pełne antygeny o właściwościach alergizujących.

Istnieje więc możliwość, iż barwniki spożywcze naturalnego pochodzenia mogą być przyczyną alergii pokarmowej, w tym ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, niemniej jednak wydaje się, iż jest to zjawisko dość rzadkie i najczęściej dotyczy koszenili pozyskanej ze źródła naturalnego.

Piśmiennictwo

1. Sen T, Barrow CJ, Kumar Deshmukh S. Microbial pigments in the food industry - challenges and the way forward. *Front Nutr* 2019; 6: 7-20.
2. Krępska M, Lasoń-Rydel M, Jagiełło J. Barwniki spożywcze i ich wpływ na organizm człowieka. *Technologia i Jakość Wyroborów* 2015, 60: 83-90.
3. Krzyśko-Łupicka T, Kręcidło M, Kręcidło Ł. Barwniki w żywności a zdrowie konsumentów. *Kosmos* 2016; 65(4): 543-552.
4. Wasilewska E, Małgorzewicz S. Niepożądane reakcje pokarmowe na dodatki do żywności. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015; 6(1): 8-13.
5. Burrows A. Palette of our palates: a brief history of food coloring and its regulation. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2009; 8:394-408.
6. Aberoumand A. A review article on edible pigments properties and sources as natural biocolorants in foodstuff and food industry. *World J Dairy Food Sci* 2011; 6:71-78.
7. Gulrajani ML. Present status of natural dyes. *Indian J Fibre Texture Res* 2001; 26:191-201.
8. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1333/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie dodatków do żywności. *Dz. Urz. UE L 354*, s. 16, z 31.12.2008. <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-UE/dodatki-do-zywnosci-67839506> (07.04.2020)
9. <http://www.izz.waw.pl/strona-gowna/3-aktualnoci/aktualnoci/636-dodatki-do-zywnosci> (08.04.2020)
10. Białecka-Florjańczyk E, Soborowska N, Kundys A. Barwniki spożywcze w produktach dla dzieci na podstawie deklaracji producentów. *ŻYWNOSĆ: Nauka-Technologia-Jakość* 2018; 25(114): 163-176.
11. Bora P, Das P, Bhattacharyya R, Barooah MS. Biocolour: The natural way of colouring food. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2019; 8(3): 3663-3668.
12. Parmar M, Gupta Phutela G. Biocolors: The New Generation Additives. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2015; 4(7): 688-694.
13. Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res* 2001; 43: 195-216.
14. Przybylska S. Kurkumina – prozdrowotny barwnik kurkumy. *Probl-HigEpidemiol* 2015; 96(2): 414-420.
15. Mollazadeh H, Cicero AFG, Blesso CN i wsp. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59(1): 89-101.
16. Kong ZL, Sudirman S, Lin HJ i wsp. In vitro anti-inflammatory effects of curcumin on mast cell-mediated allergic responses via inhibiting FcεRI protein expression and protein kinase C delta translocation. *Cytotechnology* 2020; 72(1): 81-95.
17. Chen BL, Chen YQ, Ma BH i wsp. Tetrahydrocurcumin, a major metabolite of curcumin, ameliorates allergic airway inflammation by attenuating Th2 response and suppressing the IL-4Rα-Jak1-STAT6 and Jagged1/Jagged2 -Notch1/Notch2 pathways in asthmatic mice. *Clin Exp Allergy* 2018; 48(11): 1494-1508.

18. Shin HS, See HJ, Jung SY i wsp. Turmeric (*Curcuma longa*) attenuates food allergy symptoms by regulating type 1/type 2 helper T cells (Th1/Th2) balance in a mouse model of food allergy. *J Ethnopharmacol* 2015; 175: 21-29.
19. Kinney SR, Carlson L, Ser-Dolansky J i wsp. Curcumin Ingestion Inhibits Mastocytosis and Suppresses Intestinal Anaphylaxis in a Murine Model of Food Allergy. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132467.
20. Kurup VP, Barrios CS. Immunomodulatory effects of curcumin in allergy. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(9): 1031-1039.
21. Trojanowska A. Czerwiec, kermes i koszenila, czyli o owadach jako surowcach barwierskich i leczniczych w polskiej literaturze przyrodniczej do XIX w. *Analecta* 2008; 17/1-2(33-34): 15-31.
22. Mäkinen-Kiljunen S, Haahtela T. Eight years of severe allergic reactions in Finland: a register-based report. *World Allergy Organ J* 2008; 1(11): 184-189.
23. Quirce S, Cuevas M, Olaguibel JM i wsp. J Occupational asthma and immunologic responses induced by inhaled carmine among employees at a factory making natural dyes. *Allergy Clin Immunol* 1994; 93(1Pt1): 44-52.
24. Acero S, Tabar AI, Alvarez MJ i wsp. Occupational asthma and food allergy due to carmine. *Allergy* 1998; 53(9): 897-901.
25. Tabar AI, Acero S, Arregui C i wsp. Asthma and allergy due to carmine dye. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26 (Suppl 2): 65-73.
26. Ferrer A, Marco FM, Andreu C i wsp. Occupational asthma to carmine in a butcher. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138(3): 243-250.
27. Añibarro B, Seoane J, Vila C i wsp. Occupational asthma induced by inhaled carmine among butchers. *Int J Occup Med Environ Health* 2003; 16(2): 133-137.
28. Beaudouin E, Kanny G, Lambert H i wsp. Food anaphylaxis following ingestion of carmine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74(5): 427-430.
29. Baldwin JL1, Chou AH, Solomon WR. Popsicle-induced anaphylaxis due to carmine dye allergy *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79(5): 415-419.
30. Hirase S, Takeo N, Nakamura M i wsp. The case report of 8 years old boy with cochineal allergy. *Arerugi* 2020; 69(1): 48-52.
31. Kotobuki Y, Azukizawa H, Nishida Y i wsp. Case of urticaria due to cochineal dye in red-colored diet. *Arerugi* 2007; 56(12): 1510-1514.
32. Greenhawt M, McMorris M, Baldwin J. Carmine hypersensitivity masquerading as azithromycin hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(1): 95-101.
33. Chung K, Baker JR Jr, Baldwin JL i wsp. Identification of carmine allergens among three carmine allergy patients. *Allergy* 2001; 56(1): 73-77.
34. Ohgiya Y, Arakawa F, Akiyama H i wsp. Molecular cloning, expression, and characterization of a major 38-kd cochineal allergen. *J Allergy Clin Immunol* 200; 123(5): 1157-1162.
35. Takeo N, Nakamura M, Nakayama S i wsp. Cochineal dye-induced immediate allergy: Review of Japanese cases and proposed new diagnostic chart. *Allergol Int* 2018; 67(4): 496-505.
36. Wüthrich B, Kägi MK, Stücker W. Anaphylactic reactions to ingested carmine (E120). *Allergy* 1997; 52(11): 1133-1137.
37. Osumi M, Yamaguchi M, Sugimoto N i wsp. Allergy to carminic acid: in vitro evidence of involvement of protein-binding hapten. *Asia Pac Allergy* 2019; 9(1): 1-4.
38. Zalewska M, Tukaj Z. Biochemiczne i fizjologiczne aspekty rozkładu barwników chlorofilowych. *Postępy Biochemii* 2019; 65(2): 128-134.
39. Rotkiewicz D, Konopka I, Tańska M. Barwniki karotenoidowe i chlorofilowe olejów roślinnych oraz ich funkcje. *Rośliny Oleiste* 2002; 23: 563-579.
40. Solymosi K, Latruffe N, Morant-Manceau A i wsp. Food colour additives of natural origin. (w) *Colour Additives for Foods and Beverages*. Scooter M. J. (red). Woodhead Publishing, Cambridge 2015: 3-34.
41. Subramoniam A, Asha VV, Nair SA i wsp. Chlorophyll revisited: anti-inflammatory activities of chlorophyll a and inhibition of expression of TNF- α gene by the same. *Inflammation* 2012; 35(3): 959-966.
42. Böhm M, Bunselmeyer B, Luger TA i i wsp. Food intolerance due to wine gums: identification of copper chlorophyll (E141) as a possible pseudoallergen. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): 393-394.
43. Jara-Gutiérrez P, Zafra MP, Sanz V i wsp. Asthma Due to Swiss Chard: Identification of a New Allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27(1): 67-68.
44. Bulanda M, Leśniak M, Szalkowska J i wsp. Component-resolved diagnosis (CRD) of food anaphylaxis. *Folia Med Cracov* 2018; 58(2): 89-102.
45. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Scientific Opinion on the re-evaluation of vegetable carbon (E 153) as a food additive. *EFSA Journal* 2012;10(4):2592. [34 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2592. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2592> (16.04.2020)
46. Vadas P, Perelman B. Activated charcoal forms non-IgE binding complexes with peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(1):175-179.
47. Kopper RA, Kim A, Van T i wsp. Adsorption of peanut (*Arachis hypogaea*, Leguminosae) proteins by activated charcoal. *J Agric Food Chem* 2008; 56(22): 10619-10624.
48. Kopper R, Van T, Kim A i wsp. Release of soluble protein from peanut (*Arachis hypogaea*, Leguminosae) and its adsorption by activated charcoal. *J Agric Food Chem* 2011; 59(1): 236-240.
49. Basirnejad M, Milani A, Bolhassani A. Carotenoids and Cancer: Biological Functions. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences* 2017; 1(6): 11-20.
50. Nish WA, Whisman BA, Goetz DW i wsp. Anaphylaxis to annatto dye: a case report. *Ann Allergy* 1991; 66(2): 129-131.
51. Ebo DG, Ingelbrecht S, Bridts CH i wsp. Allergy for cheese: evidence for an IgE-mediated reaction from the natural dye annatto. *Allergy* 2009; 64(10):1558-1560.
52. Auttachoat W, Germolec DR, Smith MJ i wsp. Contact sensitizing potential of annatto extract and its two primary color components, cis-bixin and norbixin, in female BALB/c mice. *Food Chem Toxicol* 2011; 49(10): 2638-2644.
53. Floch MH. Annatto, diet, and the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(10): 905-906.
54. Stein HL. Annatto and IBS. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(10): 1014-1015.
55. Ramsey NB, Tuano KT, Davis CM i wsp. Annatto seed hypersensitivity in a pediatric patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117(3):331-333.
56. Hossin I, Talukder G, Roy N i wsp. Anti-Allergic Compounds from Red Tomato Peel. *J Adv Lab Res in Biology* 2012; 3(3): 181-189.
57. Zenaidi M, Pauliat S, Chalier P i wsp. Allergy to food colouring. A prospective study in ten children. *Tunis Med* 2005; 83(7): 414-418.
58. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2015. Scientific Opinion on the re-evaluation of beetroot red (E 162) as a food additive. *EFSA Journal* 2015;13(12):4318, 55pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4318 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2015.4318> (15.04.2020)
59. Piątkowska E, Kopec A, Leszczyńska T. Antocyjany – charakterystyka, występowanie i oddziaływanie na organizm człowieka. *ZYWNOSĆ. Nauka. Technologia. Jakość* 2011; 4(77): 24-35.

60. Saluk-Juszczak J. Antocyjany jako składnik żywności funkcjonalnej stosowanej w profilaktyce chorób układu krążenia. *Post Hig Med Dosw* 2010; 64: 451-458.
61. Khoo HE, Azlan A, Tang ST i wsp. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res* 2017; 61(1): 1361779-1361800.
62. Szaniawska M, Taraba A, Szymczyk K. Budowa, właściwości i zastosowanie antocyjanów. *Nauki Inżynierskie i Technologiczne* 2015; 2(17): 63-78.
63. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Scientific Opinion on the re-evaluation of anthocyanins (E 163) as a food additive. *EFSA Journal* 2013;11(4):3145. [51 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2013.3145. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2013.3145> (16.04.2020)
64. Gallo M, Naviglio D, Ferrara L. Nasunin, an antioxidant anthocyanin from eggplant peel as natural dye to avoid food allergies and intolerances. *Eur Sci J* 2014; 10(9) : 1-11.
65. Garcia-Larsen V, Thawer N, Charles D i wsp. Dietary Intake of Flavonoids and Ventilatory Function in European Adults: A GA²LEN Study. *Nutrients* 2018; 10(1) pii: E95.doi: 10.3390/nu10010095.
66. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food), 2013. Scientific opinion on the re-evaluation of riboflavin (E 101(i)) and riboflavin-5-phosphate sodium (E 101(ii)) as food additives. *EFSA Journal* 2013;11(10):3357, 49 pp. doi:10.2903/j.efsa.2013.3357 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2013.3357> (16.04.2020)
67. Ou LS, Kuo ML, Huang JL. Anaphylaxis to riboflavin (vitamin B2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(5): 430-433
68. Masuda K, Katoh N, Mizutani H i wsp. Anaphylaxis to vitamin B2 added to an energy drink. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(7): e263-264.
69. Mikkelsen H, Larsen JC, Tarding F. Hypersensitivity reactions to food colours with special reference to the natural colour annatto extract (butter colour). *Arch Toxicol Suppl* 1978; (1): 141-143.
70. Sen T, Barrow CJ, Kumar Deshmukh S. Microbial pigments in the food industry - challenges and the way forward. *Front Nutr* 2019; 6: 7-20.