

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ КОНЦЕНТРАЦИЙ НИКЕЛЯ, СЕРЕБРА, СТРОНЦИЯ, ЦИРКОНИЯ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

**В.В. Юрасов¹, А.Р. Садыков¹, Г.Д. Морозова², Е.Д. Намиот³,
Ю.Н. Лобанова⁴, В.Л. Рейнюк²**

¹ Лаборатория клинической метабомики,
Российская Федерация, 117630, Москва, Старокалужское шоссе, д. 63

² ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова ФМБА России»,
Российская Федерация, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
(Сеченовский Университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Российский университет дружбы народов,
Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

РЕЗЮМЕ. Металлы играют важную роль в регуляции физиологических процессов, но также могут оказывать потенциально токсические эффекты на организм человека. Никель, серебро, цирконий, стронций относятся к элементам, которые часто контактируют с кожными покровами или слизистыми оболочками человека. Определение биосовместимости или потенциальной токсичности материалов является недостаточно изученной и актуальной темой. Целью данной работы стало изучение связи концентраций никеля, серебра, стронция, циркония с уровнем С-реактивного белка (как неспецифического маркера воспаления) в сыворотке крови, а также установление референсных значений концентраций перечисленных элементов в сыворотке крови при измерении методом ИСП-МС. Рассмотрены корреляции концентраций химических элементов с показателями С-реактивного белка в сыворотке. Исследование проводилось с использованием базы данных лабораторных анализов обследованных в возрасте от 18 до 93 лет. В сыворотке крови проанализированы уровни никеля, серебра, стронция, циркония методом ИСП-МС и уровень С-реактивного белка иммунотурбидиметрическим методом. В общей выборке выявлены слабые, но статистически значимые корреляции серебра ($r = 0,138$, $p < 0,001$) и стронция ($r = 0,166$, $p < 0,001$) с С-реактивным белком. При разделении общей выборки по полу и возрасту наблюдались корреляции концентраций никеля, серебра, циркония, стронция с С-реактивным белком и среди мужчин, и среди женщин в возрастной группе 36–45 лет ($p < 0,05$). Таким образом, показано, что влияние ионов никеля, серебра, стронция, циркония на организм человека ассоциировано с повышением уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и может оказывать провоспалительный эффект.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: никель, серебро, стронций, цирконий, воспаление, С-реактивный белок.

ВВЕДЕНИЕ

Металлы широко распространены в окружающей среде. Человек подвергается и бытовому, и промышленному воздействию этих элементов. Помимо потенциально неблагоприятных эффектов, металлы имеют важное значение для функционирования организма человека (Riedel et al., 2021). Несмотря на повышенный интерес к данному вопросу, роль металлзависимых процессов не является хорошо изученной (Нотова и др., 2020). Понимание токсичности или эссенци-

альности некоторых элементов, а именно: никеля, серебра, стронция, циркония не всегда очевидно и требует более углубленного подхода и индивидуального рассмотрения метаболической роли каждого из них (Скальный, Рудаков, 2005).

Никель используется в изготовлении ювелирных изделий, инструментов, посуды, косметики, пигментов. С этим элементом могут часто контактировать работники строительной промышленности, гальванотехники, парикмахеры, ювелиры. В медицине никель используется в стома-

* Адрес для переписки:

Морозова Галина Дмитриевна

E-mail: morozova0826@gmail.com

тологии и имплантологии. К продуктам питания, содержащим никель, относят бобовые, шоколад, лосось, арахис (Tramontana et al., 2020). Никель влияет на работу ферментов, гормонов, на целостность мембран. К числу ферментов, активируемых никелем, принадлежат аргиназа, эстераза, фосфолипаза, пируватдегидрогеназа, тирозиназа, ДНКаза (Максимчук и др., 2019). Известно, что никель быстро элиминируется из организма. В лёгких концентрация никеля увеличивается с возрастом (Оберлис и др., 2008).

Серебро применяется в ювелирном деле, электронике, изготовлении посуды, монет, зеркал, фотографической пленки. Серебро используется в медицине в виде протеината серебра, коллоидного серебра, водно-аммиачного раствора нитрата серебра, которые обладают антисептическим свойством. Серебро встречается в составе одежды, предназначенной для антисептического и антимикотического воздействия (Тамразова и др., 2014). Всасывание этого элемента возможно и энтеральным, и трансдермальным путями. Известно патологическое состояние, связанное с накоплением серебра в коже – аргирия (Максимчук и др., 2019).

Стронций поступает в организм человека с пищей и питьевой водой, однако плохо усваивается. Всасывание стронция может снижаться при дефиците магния (Оберлис и др., 2008), а витамин D способствует его усвоению (Pors Nielsen et al., 2004). Стронций встречается преимущественно в костях, в эмали и дентине зубов (Максимчук и др., 2019). В некоторых процессах стронций и кальций играют схожие метаболические роли (например, в секреции инсулина, кальцитонина, в регуляции мышечных сокращений и гемостаза). Однако эти элементы не ведут себя идентично в отношении всасывания в кишечнике, почечной экскреции и накопления в костях, основной причиной чего являются разные размеры их атомов (кальций транспортируется легче) (Pors Nielsen et al., 2004). Известным препаратом для лечения остеопороза, стимулирующим остеогенез и уменьшающим резорбцию костной ткани, является ранелат стронция (Pilmane et al., 2017).

Цирконий широко используется в стоматологии и имплантологии, так как считается биологически инертным (Tsukamoto et al., 2006; Hisbergues et al., 2009). Цирконий применяется в промышленности, в пиротехнике, может входить в состав дезодорантов (Lee et al., 2010). На основе соединения циркония получают материал фи-

анит, используемый в ювелирном и часовом деле (Reclaru et al., 2020). Согласно данным исследователей, соединения циркония имеют низкую токсичность, не проявляют цитотоксических и генотоксических эффектов. Кумуляция циркония происходит в жировой ткани, а основной путь экскреции – с желчью. Известно о нахождении циркония в головном мозге человека (Lee et al., 2010). Цирконий способен проникать через гематоплацентарный барьер и через эпителий молочных желез (Ghosh et al., 1992).

Известно, что металлы могут неблагоприятно влиять на функционирование иммунной системы человека, способствуя развитию воспалительных, аутоиммунных процессов (Bjørklund et al., 2020). Ранее было выявлено, что воздействие токсичных металлов может усугублять течение вирусных, респираторных заболеваний, в том числе COVID-19 (Skalny et al., 2020). С целью более подробного изучения данной взаимосвязи авторами рассмотрены корреляции концентраций никеля, серебра, стронция, циркония с показателями С-реактивного белка в сыворотке крови.

С-реактивный белок используется в диагностике как острых, так и хронических воспалительных процессов. При воспалительных реакциях различной этиологии наблюдается повышение С-реактивного белка разной интенсивности: до 5 мг/л при асептическом субэндотелиальном воспалении; умеренное повышение при вирусных инфекциях, значительное – при бактериальных (Sproston, Ashworth, 2018; Luan, Yao, 2018).

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – изучение связи концентраций никеля, серебра, стронция, циркония с уровнем С-реактивного белка (как неспецифического маркера воспаления) в сыворотке крови, а также установление референсных значений концентраций данных металлов при измерении их методом ИСП-МС в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проведено с использованием базы данных лабораторных анализов, сданных с 2012 по 2015 гг. в разных регионах Российской Федерации. Исследование выполнено на основании рутинной лабораторной практики. Вследствие отсутствия в исходной базе данных диагнозов критерии включения/исключения не применялись, однако выборка может сохранять высокую репрезентативность вследствие ее относительно большого объема. В сыворотке крови измерялись

следующие показатели: С-реактивный белок, никель, серебро, стронций, цирконий.

Анализ крови на С-реактивный белок сдали 2147 человек в возрасте от 18 до 93 лет, из них 1431 (67%) женщина и 716 (33%) мужчин. Возраст участников выборки, медиана (25–75%), лет: мужчины – 35 (27–47); женщины – 35 (28–45). Количество лабораторных анализов на химические элементы было различно (табл. 1).

Таблица 1. Число лабораторных анализов (N) на химические элементы

Химический элемент	Всего	Мужчины	Женщины
Ni	7125	2004	5983
Ag	19309	4629	14514
Sr	24539	6128	18414
Zr	10232	2494	7568

Оценку уровня С-реактивного белка в сыворотке крови осуществляли на анализаторе «Abbott Architect ci16200» иммунотурбидиметрическим методом (нижний предел обнаружения – 0,1 мг/л) с использованием реагентов производителя «Abbott Laboratories» (8G65 C-Reactive Protein Reagent Kit, 8G68 C-Reactive Protein Calibrator, C-Reactive Protein Control).

Для определения концентраций химических элементов использовали образцы сыворотки крови обследуемых, которые были получены с помощью центрифугирования образцов крови из локтевой вены при 1600 г в течение 10 мин. Далее образцы хранились при –70 °С. В процессе пробоподготовки сыворотку крови разводили подкисленным дилуэнтном (рН = 2,0), в состав которого входила деионизированная вода, 0,07%-ная азотная кислота (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, США), 0,1% Тритон X-100 (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, США), 1%-ный бутанол-1 (Merck KGaA, Darmstadt, Германия). Измерение концентраций химических элементов в сыворотке крови выполняли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (прибор NexION 300D Perkin Elmer, США) по стандартной методике (Методические рекомендации. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России. 2003. С. 22). Для контроля качества лабораторных анализов применяли сертифицированные референтные образцы плазмы крови ClinChek PlasmaControl.

Полученные в процессе исследования данные прошли статистическую обработку с помо-

щью языка программирования R и среды разработки RStudio 3.5.1. Выборку по каждому элементу разделяли по полу и по возрастным группам. Корреляционный анализ выполняли с помощью критерия Спирмена.

Вследствие отсутствия в исходной базе данных диагнозов обследуемых, для определения референтных диапазонов применяли непрямой метод, описанный Hoffman et al. для баз данных, составленных на основе рутинной лабораторной практики (Hoffmann, 1963). Наряду с некоторыми другими непрямыми методами определения референтных диапазонов, специалисты из Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) считают метод Хоффмана допустимым для использования, несмотря на ряд недостатков в сравнении с прямыми методами (Евгина, Савельев, 2019). В основе метода лежит предположение о том, что выборка, взятая из рутинной лабораторной практики, имеет бимодальное распределение, образованное предполагаемыми группами больных и условно здоровых обследуемых. Данный метод позволяет разделить общую выборку на две группы с помощью визуального анализа графика Квантиль – Квантиль и имитировать прямой метод расчёта референтных диапазонов для той группы, которая по ряду критериев более близкая к условно здоровым обследуемым (Hoffmann, 1963).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования с помощью метода Хоффмана получены референсные значения концентраций химических элементов в сыворотке крови (табл. 2).

В исследовании были оценены корреляции показателей С-реактивного белка с показателями концентраций никеля, серебра, циркония, стронция в сыворотке крови в общей выборке; в группах, различающихся по полу и возрасту. В общей выборке слабые, но статистически значимые корреляции с С-реактивным белком проявляли серебро ($r = 0,138$, $p < 0,001$), стронций ($r = 0,166$, $p < 0,001$). При рассмотрении группы мужчин и группы женщин по отдельности наблюдались корреляции с теми же элементами ($p < 0,05$), таким образом, гендерных различий не обнаружено. При разделении общей выборки по возрасту и среди мужчин, и среди женщин корреляции никеля, серебра, циркония, стронция с С-реактивным белком преобладали в возрастной группе 36–45 лет (табл. 5–7).

Таблица 2. Референсные значения концентраций никеля, серебра, циркония, стронция в сыворотке крови, рассчитанные методом Хоффмана (мкг/мл)

Элемент	Пол	Медиана	Нижняя граница РИ по Хоффману	Верхняя граница РИ по Хоффману
Ni	М	$2,095 \times 10^{-3}$	$1,058 \times 10^{-3}$	$4,22 \times 10^{-3}$
	Ж	$1,908 \times 10^{-3}$	$0,928 \times 10^{-3}$	$4,07 \times 10^{-3}$
	Все	$1,956 \times 10^{-3}$	$0,98 \times 10^{-3}$	$3,93 \times 10^{-3}$
Ag	М	$2,26 \times 10^{-4}$	$2,90 \times 10^{-5}$	$1,879 \times 10^{-3}$
	Ж	$2,54 \times 10^{-4}$	$3,545 \times 10^{-5}$	$1,889 \times 10^{-3}$
	Все	$2,45 \times 10^{-4}$	$3,275 \times 10^{-5}$	$1,828 \times 10^{-3}$
Zr	М	$7,2 \times 10^{-5}$	$2,21 \times 10^{-5}$	$2,497 \times 10^{-4}$
	Ж	$7,1 \times 10^{-5}$	$1,592 \times 10^{-5}$	$3,158 \times 10^{-4}$
	Все	$7,1 \times 10^{-5}$	$2,137 \times 10^{-5}$	$2,437 \times 10^{-4}$
Sr	М	$4,122 \times 10^{-2}$	$1,843 \times 10^{-2}$	$9,842 \times 10^{-2}$
	Ж	$3,836 \times 10^{-2}$	$1,853 \times 10^{-2}$	$7,81 \times 10^{-2}$
	Все	$3,911 \times 10^{-2}$	$1,768 \times 10^{-2}$	$8,633 \times 10^{-2}$

Таблица 3. Результаты статистической обработки данных по уровням С-реактивного белка при разделении по возрасту

Показатель	Все	Возраст, лет				
		18–25	26–35	36–45	46–55	56+
Среднее значение	3,439	1,626	1,43	2,411	3,504	9,627
Медиана	0,8	0,5	0,5	0,8	1,3	1,6
25%	0,3	0,2	0,3	0,4	0,5	0,675
75%	2,1	1,1	1	1,9	2,9	5,85
Объем выборки	2147	219	582	614	386	346

Таблица 4. Результаты статистической обработки данных по уровням С-реактивного белка при разделении по полу

Показатель	Все	Мужчины	Женщины
Среднее значение	3,439	3,888	3,214
Медиана	0,8	0,8	0,8
25%	0,3	0,4	0,3
75%	2,1	2	2,1
Объем выборки	2147	716	1431

Таблица 5. Корреляции концентраций химических элементов (мкг/мл) и С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке мужчин и женщин в зависимости от возраста

Возраст	Химический элемент			
	Ag	Zr	Ni	Sr
18–25	$r = 0,131$; $p = 0,109$	$r = 0,11$; $p = 0,359$	$r = 0,175$; $p = 0,228$	$r = 0,061$; $p = 0,369$
26–35	$r = 0,064$; $p = 0,182$	$r = 0,029$; $p = 0,683$	$r = -0,05$; $p = 0,577$	$r = 0,074$; $p = 0,0766$
36–45	$r = 0,146$; $p = 0,00154$	$r = 0,213$; $p = 0,00413$	$r = 0,190$; $p = 0,0345$	$r = 0,189$; $p = 2,52 \times 10^{-6}$
46–55	$r = 0,121$; $p = 0,0317$	$r = -0,146$; $p = 0,132$	$r = 0,022$; $p = 0,855$	$r = 0,201$; $p = 6,95 \times 10^{-5}$
56+	$r = 0,146$; $p = 0,011$	$r = -0,087$; $p = 0,354$	$r = -0,114$; $p = 0,361$	$r = 0,129$; $p = 0,0157$

Примечание: статистически значимые корреляции выделены жирным шрифтом ($p < 0,05$).

Таблица 6. Корреляции концентраций химических элементов (мкг/мл) и С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке в зависимости от возраста в группе мужчин

Возраст	Химический элемент			
	Ag	Zr	Ni	Sr
18–25	$r = 0,238$; $p = 0,0996$	$r = -0,012$; $p = 0,958$	$r = 0,152$; $p = 0,587$	$r = 0,181$; $p = 0,12$
26–35	$r = -0,125$; $p = 0,192$	$r = 0,162$; $p = 0,276$	$r = -0,429$; $p = 0,0289$	$r = 0,031$; $p = 0,707$
36–45	$r = 0,177$; $p = 0,0211$	$r = 0,372$; $p = 0,0023$	$r = 0,019$; $p = 0,909$	$r = 0,300$; $p = 2,91 \times 10^{-6}$
46–55	$r = 0,172$; $p = 0,0958$	$r = 0,212$; $p = 0,32$	$r = 0,337$; $p = 0,172$	$r = 0,186$; $p = 0,0491$
56+	$r = 0,072$; $p = 0,428$	$r = -0,23$; $p = 0,112$	$r = -0,146$; $p = 0,458$	$r = 0,124$; $p = 0,145$

Примечание: см. табл. 5.

Таблица 7. Корреляции концентраций химических элементов (мкг/мл) и С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке в зависимости от возраста в группе женщин

Возраст	Химический элемент			
	Ag	Zr	Ni	Sr
18–25	$r = 0,061$; $p = 0,539$	$r = 0,186$; $p = 0,205$	$r = 0,204$; $p = 0,248$	$r = -0,023$; $p = 0,783$
26–35	$r = 0,113$; $p = 0,0418$	$r = -0,037$; $p = 0,656$	$r = 0,031$; $p = 0,754$	$r = 0,085$; $p = 0,0791$
36–45	$r = 0,150$; $p = 0,0095$	$r = 0,116$; $p = 0,218$	$r = 0,335$; $p = 0,00184$	$r = 0,081$; $p = 0,117$
46–55	$r = 0,088$; $p = 0,193$	$r = -0,253$; $p = 0,0201$	$r = -0,132$; $p = 0,332$	$r = 0,200$; $p = 0,0009$
56+	$r = 0,210$; $p = 0,00508$	$r = 0,007$; $p = 0,953$	$r = -0,098$; $p = 0,56$	$r = 0,134$; $p = 0,0524$

Примечание: см. табл. 5.

Серебро демонстрировало положительные корреляции с С-реактивным белком, что согласуется с результатами исследования, в ходе которого наночастицы серебра вызывали высвобождение маркеров воспаления: IL-1b, IL-6 и TNF- α (Park et al., 2011). Кроме того, частицы серебра способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, накапливаться в ткани головного мозга и оказывать цитотоксическое действие на нейроны, вызывая их дегенерацию (Strużyńska et al., 2018).

В отношении циркония были получены противоречивые результаты. В литературе также не найдено единого мнения об этом элементе: исследователи делают вывод, что цирконий не относится ни к эссенциальным, ни к токсичным элементам (Ghosh et al., 1992). Исследователи ставят под сомнение инертность циркониевых материалов и говорят об их токсичности (Reclaru et al., 2020). Известно о риске развития фиброза легких при вдыхании пыли, содержащей соединения циркония. При контакте кожных покровов со средствами, содержащими цирконий, возможно развитие воспалительных реакций. Использование соединений циркония в клинической практике требует бдительности и осведомленности о возможных неблагоприятных эффектах (Lee et al., 2010).

Предположение о гендерных различиях во влиянии никеля на развитие воспалительного процесса подтверждается данными исследования Riedel и соавт. (2021). Авторы связывают полученный результат с тем, что женщины больше подвержены воздействию никеля, так как чаще используют ювелирные украшения и бижутерию. Никель зачастую приводит к развитию реакций гиперчувствительности IV типа, вызывая аллергический контактный дерматит (Riedel et al., 2021). Кроме того, эти исследователи говорят об иммунотоксическом, канцерогенном эффектах никеля на организм человека, а также об эмбриотоксическом и тератогенном свойствах в исследованиях на животных. Другие авторы указывают на то, что никель гепатотоксичен, индуцирует нитрозативный стресс, апоптоз (Iqbal et al., 2021). Применение материалов, содержащих никель, в

имплантологии может способствовать появлению не только местных аллергических реакций и экзематозного дерматита, но и неврологических симптомов (Pacheco et al., 2018).

Предположение о влиянии стронция на функционирование иммунной системы согласуется с данными Старковой и соавт. (2016): увеличение концентрации стронция в крови приводило к снижению активности фагоцитов, дефициту общего пула антител. В основе патогенетического механизма модифицирующего влияния стронция на иммунную систему лежит дисбаланс цитокиновых остеомедиаторов (Старкова и др., 2016). По данным Мазуниной и соавт. (2018), опосредованные стронцием иммуномодулирующие эффекты основаны на том, что стронций, имея схожую структуру с Ca^{2+} , способен воздействовать на кальцийзависимые рецепторы, блокировать кальциевые ионные каналы, влиять на синтез различных медиаторов.

В последние годы наблюдается повышение уровня сенсibilизации к металлам (Alinaghi et al., 2019). Никель, серебро, стронций, цирконий относятся к элементам, которые часто контактируют с кожными покровами или слизистыми оболочками человека (Tchounwou et al., 2012). На развитие патологического процесса может повлиять не только дефицит или избыток определенного элемента, но и взаимодействие между ионами различных металлов (Williams et al., 2001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что одним из побочных эффектов широкого применения соединений металлов может быть потенциальная активация воспалительных процессов, что в сочетании с другими факторами представляет опасность для здоровья человека. Изучение токсикокинетики катионов, поступающих из материалов в организм человека и роли потенциально токсичных микроэлементов на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях остается актуальным и требует совершенствования методов аналитической химии и их широкого внедрения в науку и практику здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

- Евгина С.А., Савельев Л.И. Современные теория и практика референтных интервалов. Лабораторная служба. 2019; 8(2): 36–44.
- Мазунина А.А., Мухачева Е.А., Долгих О.В. Модифицирующее влияние стабильного стронция на клеточную гибель в условиях эксперимента. Российский иммунологический журнал. 2018; 21(4): 693–695.
- Максимчук Т.П., Скальный А.В., Радыш И.В. и др. Бионеорганическая химия с основами медицинской элементологии: учебник. М.: Российский ун-т дружбы народов, 2019. 624 с.
- Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В. Изучение химических форм меди и марганца в живом организме (обзор). Животноводство и кормопроизводство. 2020; 103(1): 47–64.

- Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементология – новый термин или новое научное направление? Вестник ОГУ. 2005; S2-2.
- Старкова К.Г., Долгих О.В., Дианова Д.Г., Лебедева Т.М. Иммуномодулирующие эффекты у детей в условиях воздействия стронция при поступлении с питьевой водой. Гигиена и санитария. 2016; 95(1): 63–65.
- Тамразова О.Б. Препараты серебра в лечении пиодермий. Клиническая дерматология и венерология. 2014; 12(3): 49-57.
- Alinaghi F., Bennike N.H., Egeberg A., Thyssen J.P., Johansen J.D. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermat.* 2019; 80: 77–85.
- Bjørklund G., Dadar M., Chirumbolo S., Aaseth J., Peana M. Metals, autoimmunity, and neuroendocrinology: Is there a connection? *Environ Res.* 2020; Aug; 187: 109541.
- Ghosh S., Sharma A., Talukder G. Zirconium. An abnormal trace element in biology. *Biol Trace Elem Res.* 1992; Dec; 35(3): 247–271.
- Hisbergues M., Vendeville S., Vendeville P. Zirconia: Established facts and perspectives for a biomaterial in dental implantology. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009; 88: 519–529.
- Hoffmann R.G. Statistics in the practice of medicine. *Jama.* 1963. 185(11): 864–873.
- Iqbal S., Jabeen F., Peng C., Shah M.A., Ijaz M.U., Rasul A., Ali S., Rauf A., Batiha G.E., Kłodzińska E. Nickel nanoparticles induce hepatotoxicity via oxidative and nitrate stress-mediated apoptosis and inflammation. *Toxicol Ind Health.* 2021; Oct; 37(10): 619–634.
- Lee D.B., Roberts M., Bluchel C.G., Odell R.A. Zirconium: biomedical and nephrological applications. *ASAIO J.* 2010; Nov-Dec; 56(6): 550–556.
- Luan Y.Y., Yao Y.M. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol.* 2018; Jun 7; 9: 1302.
- Pacheco K.A. Allergy to Surgical Implants. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2018.
- Park M.V., Neigh A.M., Vermeulen J.P., de la Fonteyne L.J., Verharen H.W., Briedé J.J., van Loveren H., de Jong W.H. The effect of particle size on the cytotoxicity, inflammation, developmental toxicity and genotoxicity of silver nanoparticles. *Biomaterials.* 2011; Dec; 32(36): 9810–9817.
- Pilmane M., Salma-Ancane K., Loca D., Locs J., Berzina-Cimdina L. Strontium and strontium ranelate: Historical review of some of their functions. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017; Sep 1; 78: 1222–1230.
- Pors Nielsen S. The biological role of strontium. *Bone.* 2004; 35(3): 583–588.
- Reclaru L., Ardelean L.C., Miu C.A., Grecu A.F. Are Zirconia Bioceramics and Ceramics Intended to Come in Contact with Skin Inert? *Materials.* 2020; 13: 1697.
- Riedel F., Aparicio-Soto M., Curato C., Thierse H.J., Siewert K., Luch A. Immunological Mechanisms of Metal Allergies and the Nickel-Specific TCR-pMHC Interface. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; Oct 15; 18(20): 10867.
- Skalny A.V., Lima T.R.R., Ke T., Zhou J.C., Bornhorst J., Alekseenko S.I., Aaseth J., Anesti O., Sarigiannis D.A., Tsatsakis A., Aschner M., Tinkov A.A. Toxic metal exposure as a possible risk factor for COVID-19 and other respiratory infectious diseases. *Food Chem Toxicol.* 2020; Dec; 146: 111809.
- Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018; Apr 13; 9: 754.
- Strużyńska L., Skalska J. Mechanisms underlying neurotoxicity of silver nanoparticles. *Cellular and Molecular Toxicology of Nanoparticles.* 2018: 227–250.
- Tchounwou P.B., Yedjou C.G., Patlolla A.K., Sutton D.J. Heavy Metal Toxicity and the Environment. *Mol. Clin. Environ. Toxicol.* 2012; 101: 133–164.
- Tramontana M., Bianchi L., Hansel K., Agostinelli D., Stingeni L. Nickel Allergy: Epidemiology, Pathomechanism, Clinical Patterns, Treatment and Prevention Programs. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020; 20(7): 992–1002.
- Tsukamoto R., Chen S., Asano T., et al: Improved wear performance with crosslinked UHMWPE and zirconia implants in knee simulation. *Acta Orthop.* 2006; 77: 505–511.
- Van Cleave C., Crans D.C. The First-Row Transition Metals in the Periodic Table of Medicine. *Inorganics.* 2019; 7(9): 111.

STUDY OF THE RELATIONSHIP OF NICKEL, SILVER, STRONTIUM, ZIRCONIUM CONCENTRATIONS WITH THE C-REACTIVE PROTEIN IN BLOOD SERUM

V.V. Yurasov¹, A.R. Sadykov¹, G.D. Morozova², E.D. Namioł³, Yu.N. Lobanova⁴, V.L. Rejnyuk²

¹ Clinical metabolomic laboratory, Starokaluzhskoe rd. 65, Moscow, 117630, Russian Federation

² Golikov Research Center of Toxicology, Bekhtereva str. 1, 192019, St. Petersburg, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya str. 8/2, Moscow, Russian Federation

Peoples Friendship University of Russia, Mikluho-Maklaya str. 6, Moscow, 117198, Russian Federation

ABSTRACT. Metals play an important role in the regulation of physiological processes, but can also have potentially toxic effects on the human body. Nickel, silver, zirconium, strontium are elements that in one way or another often contact with the skin or mucous membranes. Determining the biocompatibility or potential toxicity of materials is an insufficiently studied and relevant topic. The purpose of this work was to study the relationship of nickel, silver, strontium, zirconium with the C-reactive protein (as the marker of inflammation), as well as to establish reference values of the concentrations of these elements in blood serum when measured by the ICP-MS method. Correlations of concentrations of chemical elements with the C-reactive protein in serum were considered. The study was conducted using a database of laboratory tests of people aged 18 to 93 years. The levels of nickel, silver, strontium, and zirconium in the blood serum were analyzed by the ICP-MS method and the level of C-reactive protein by the immunoturbidimetric method. Weak but statistically significant correlations of silver ($r = 0.138$, $p < 0.001$) and strontium ($r = 0.166$, $p < 0.001$) with C-reactive protein were revealed in the general sample. When dividing the total sample by gender and age, correlations of nickel, silver, zirconium, strontium concentrations with C-reactive protein were observed among both men and women in the age group of 36–45 years ($p < 0.05$). Thus, it was shown that the effect of nickel, silver, strontium, and zirconium ions on the human body is associated with an increased level of C-reactive protein in blood serum and can have a pro-inflammatory effect.

KEYWORDS: nickel, silver, strontium, zirconium, inflammation, C-reactive protein.

REFERENCES

- Evgina S.A., Savel'ev L.I. *Sovremennye teorija i praktika referentnyh intervalov*. Laboratornaja sluzhba. 2019; 8(2): 36–44.
- Mazunina A.A., Muhacheva E.A., Dolgih O.V. *Modificirujushhee vlijanie stabil'nogo stroncija na kletchnuju gi-bel' v uslovijah jeksperimenta*. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2018; 21(4): 693–695.
- Maksimchuk T.P., Skal'nyj A.V., Radysh I.V. i dr. *Bioneorganicheskaja himija s osnovami medicinskoj jelemento-logii: uchebnik*. M.: Rossijskij un-t družby narodov, 2019. 624 s.
- Notova S.V., Kazakova T.V., Marshinskaja O.V. *Izuchenie himicheskikh form medi i marganca v zhivom organizme (obzor)*. Zhivotnovodstvo i kormoproizvodstvo. 2020; 103(1): 47–64.
- Skal'nyj A.V., Rudakov I.A. *Biojelementologija – novyj termin ili novoe nauchnoe napravlenie?* Vestnik OGU. 2005: S2-2.
- Starkova K.G., Dolgih O.V., Dianova D.G., Lebedeva T.M. *Immunomodulirujushhie jeffekty u detej v uslovijah voz-dejstvija stroncija pri postuplenii s pit'evoj vodoj*. Gigiena i sanitarija. 2016; 95(1): 63–65.
- Tamrazova O.B. *Preparaty serebra v lechenii piodermij*. Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2014; 12(3): 49–57.
- Alinaghi F., Bennike N.H., Egeberg A., Thyssen J.P., Johansen J.D. *Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis*. Contact Dermat. 2019; 80: 77–85.
- Björklund G., Dadar M., Chirumbolo S., Aaseth J., Peana M. *Metals, autoimmunity, and neuroendocrinology: Is there a connection?* Environ Res. 2020; Aug; 187: 109541.
- Ghosh S., Sharma A., Talukder G. *Zirconium. An abnormal trace element in biology*. Biol Trace Elem Res. 1992; Dec; 35(3):247–271.
- Hisbergues M., Vendeville S., Vendeville P. *Zirconia: Established facts and perspectives for a biomaterial in dental implantology*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2009; 88: 519–529.
- Hoffmann R.G. *Statistics in the practice of medicine*. Jama. 1963. 185(11): 864–873.
- Iqbal S., Jabeen F., Peng C., Shah M.A., Ijaz M.U., Rasul A., Ali S., Rauf A., Batiha G.E., Kłodzińska E. *Nickel nanoparticles induce hepatotoxicity via oxidative and nitrate stress-mediated apoptosis and inflammation*. Toxicol Ind Health. 2021; Oct;37(10): 619–634.
- Lee D.B., Roberts M., Bluchel C.G., Odell R.A. *Zirconium: biomedical and nephrological applications*. ASAIO J. 2010; Nov-Dec;56(6): 550–556.
- Luan Y.Y., Yao Y.M. *The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases*. Front Immunol. 2018; Jun 7; 9: 1302.
- Pacheco K.A. *Allergy to Surgical Implants*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2018.
- Park M.V., Neigh A.M., Vermeulen J.P., de la Fonteyne L.J., Verharen H.W., Briedé J.J., van Loveren H., de Jong W.H. *The effect of particle size on the cytotoxicity, inflammation, developmental toxicity and genotoxicity of silver nanoparticles*. Biomaterials. 2011; Dec; 32(36): 9810–9817.
- Pilmane M., Salma-Ancane K., Loca D., Locs J., Berzina-Cimdina L. *Strontium and strontium ranelate: Historical review of some of their functions*. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2017; Sep 1; 78: 1222–1230.
- Pors Nielsen S. *The biological role of strontium*. Bone. 2004; 35(3): 583–588.
- Reclaru L., Ardelean L.C., Miu C.A., Grecu A.F. *Are Zirconia Bioceramics and Ceramics Intended to Come in Contact with Skin Inert?* Materials. 2020; 13: 1697.
- Riedel F., Aparicio-Soto M., Curato C., Thierse H.J., Siewert K., Luch A. *Immunological Mechanisms of Metal Allergies and the Nickel-Specific TCR-pMHC Interface*. Int J Environ Res Public Health. 2021; Oct 15; 18(20): 10867.

Skalny A.V., Lima T.R.R., Ke T., Zhou J.C., Bornhorst J., Alekseenko S.I., Aaseth J., Anesti O., Sarigiannis D.A., Tsatsakis A., Aschner M., Tinkov A.A. Toxic metal exposure as a possible risk factor for COVID-19 and other respiratory infectious diseases. *Food Chem Toxicol.* 2020; Dec; 146: 111809.

Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018; Apr 13; 9: 754.

Strużyńska L., Skalska J. Mechanisms underlying neurotoxicity of silver nanoparticles. *Cellular and Molecular Toxicology of Nanoparticles.* 2018: 227–250.

Tchounwou P.B., Yedjou C.G., Patlolla A.K., Sutton D.J. Heavy Metal Toxicity and the Environment. *Mol. Clin. Environ. Toxicol.* 2012; 101: 133–164.

Tramontana M., Bianchi L., Hansel K., Agostinelli D., Stingeni L. Nickel Allergy: Epidemiology, Pathomechanism, Clinical Patterns, Treatment and Prevention Programs. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020; 20(7): 992–1002.

Tsukamoto R., Chen S., Asano T., et al: Improved wear performance with crosslinked UHMWPE and zirconia implants in knee simulation. *Acta Orthop.* 2006; 77: 505–511.

Van Cleave C., Crans D.C. The First-Row Transition Metals in the Periodic Table of Medicine. *Inorganics.* 2019; 7(9): 111.