

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ КОНЦЕНТРАЦИЙ ОЛОВА И СУРЬМЫ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В.В. Юрасов, Г.Д. Морозова¹, А.Р. Садыков, Е.Д. Намиот²,
Алмасри Раша³, Ю.Н. Лобанова³

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

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

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

РЕЗЮМЕ. Изучение влияния токсичных металлов на развитие патологических процессов – важное и необходимое направление исследований. Сурьма и олово, являясь токсичными металлами, могут оказывать нежелательные эффекты на организм человека и вызывать развитие заболеваний. Целью данного исследования являлось изучение возможного влияния олова и сурьмы на развитие воспалительных реакций. Были оценены корреляции между концентрациями этих элементов и показателями С-реактивного белка (как основного маркера воспаления) в сыворотке крови. Также были рассчитаны референсные значения концентраций олова и сурьмы в сыворотке крови по методу Хоффмана. Исследование проведено на основании базы данных лабораторных анализов людей в возрасте от 18 до 80 лет. Были проанализированы уровни олова и сурьмы методом МС-ИСП, а также уровень С-реактивного белка иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови. В ходе исследования было выявлено, что сурьма имеет слабые, но статистически значимые корреляции с С-реактивным белком ($r < 0,200$, $p < 0,01$) и в общей выборке, и среди мужчин и женщин по отдельности. При разделении по возрасту в группе обследованных от 18 до 25 лет корреляции с С-реактивным белком наблюдались как у сурьмы, так и у олова. При этом сурьма демонстрировала отрицательные корреляции ($p < 0,05$), а олово – положительные ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что концентрации олова и сурьмы в сыворотке крови не являются специфичными маркерами воспалительного процесса, однако их следует учитывать при обследовании лиц, контактирующих с указанными металлами, для предупреждения развития патологических процессов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: олово, сурьма, С-реактивный белок, МС-ИСП, токсичные металлы, воспаление, патологический процесс.

ВВЕДЕНИЕ

Токсическое воздействие различных факторов загрязнения окружающей среды является вредным для организма человека (Wasi et al., 2013). Сурьма (Sb) – один из токсичных металлов, чья роль в патологических процессах приобретает всё большую значимость за счёт стремительного развития различных производств. Чаще всего накопление сурьмы в организме и дальнейшее развитие патологических процессов происходит у людей, связанных с промышленностью (различные соединения сурьмы входят в

состав полупроводников, диодов) (Li et al., 2018). Также сурьма обнаруживается и в природе: в почве, морских водах и рыбе, в овощах. Перечисленные факторы создают необходимость более детального рассмотрения механизмов воздействия сурьмы на организм человека и развития токсических эффектов (Cooper et al., 2009; Li et al., 2018; Jiang et al., 2021).

Выраженность воздействия сурьмы на организм человека зависит от дозы металла в организме, длительности контакта, возраста человека и наличия сопутствующих патологий, а также от

* Адрес для переписки:

Морозова Галина Дмитриевна

E-mail: morozova0826@gmail.com

конкретного соединения самого металла, так, Sb(III) более токсична, чем Sb(V). По некоторым данным, хроническое воздействие сурьмы в концентрации не более чем 9 мг/м³ уже приводит к вредному воздействию на кожные покровы и лёгкие (Li et al., 2018). Авторы говорят о том, что даже малые дозы сурьмы в организме способны вызывать диспепсические явления, нарушения работы сердца, а также гематурию и мышечные боли. Оксид сурьмы (III), содержащийся в больших количествах в пыли, способен вызывать развитие пневмокониоза (Cooper et al., 2009; Jiang et al., 2021). Существуют предположения, что сурьма способна выступать в качестве канцерогена, но этот эффект практически не был изучен *in vivo*. Однако исследования *in vitro* указывают на участие сурьмы в окислительном повреждении ДНК и нарушении структуры хромосом (Sunder et al., 2010).

В диагностических целях концентрацию сурьмы чаще оценивают либо в продуктах и воде, либо в образцах волос человека (Wu et al., 2011).

Соединения олова (Sn) широко распространены в окружающей среде. Они используются в промышленности и сельском хозяйстве в качестве инсектицидов, фунгицидов, а также средств для защиты поверхностей лодок. Применение соединений олова наибольший урон наносит водным объектам (Zhang et al., 2021). Присутствие олова в пресноводных и морских экосистемах может являться токсичным и для водных организмов, и для человека (Окого et al., 2011). Этот химический элемент негативно воздействует на эндокринную систему, углеводный и жировой обмен. Помимо этого, у олова выделяют иммунотоксические, нейротоксические и гепатоксические эффекты. Так, нейротоксическое действие олова заключается в развитии тремора и когнитивных нарушений (Adeyemi et al., 2018; Tinkov et al., 2019; Tinkov et al., 2021). Также известно, что соединения олова нарушают стероидогенез, ингибируя действие ароматазы (Nakanishi, 2008).

С экологической точки зрения интересен вопрос, существует ли связь между оловом и сурьмой и развитием воспалительных реакций в организме человека. В настоящее время одним из наиболее частых лабораторных маркёров воспалительного процесса является уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

С-реактивный белок – это гликопротеин, вырабатываемый печенью и относящийся к белкам острой фазы воспаления. Он может синтези-

роваться не только в печени, но и в некоторых других тканях, включая жировую, а также может вырабатываться лейкоцитами (Ridker et al., 2020). С-реактивный белок играет важную роль в иммунном ответе организма на инфекцию, участвуя в активации системы комплемента, фагоцитозе, высвобождении оксида азота, а также в продукции провоспалительных цитокинов (Shetelig et al., 2018; Sproston et al., 2018). Уровень СРБ способен меняться не только в связи с воспалительным процессом, но и под действием других факторов, таких как возраст, курение, наличие лишнего веса, уровень липидов, а также уровень артериального давления (Chandrasekhar et al., 2020; Schwuchow-Thonke et al., 2021). Уровень С-реактивного белка значительно меняется в зависимости от времени получения сыворотки. Период полужизни СРБ составляет не более чем двое суток, что нужно учитывать на момент исследования плазмы крови (Sproston et al., 2018).

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – установление референсных значений концентраций олова и сурьмы в сыворотке крови и изучение связи концентраций этих элементов с показателями С-реактивного белка в сыворотке крови с помощью оценки корреляций между ними.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на основании базы данных лабораторных анализов, сданных с 2012 по 2015 гг. в разных регионах Российской Федерации. Измеряли следующие показатели: С-реактивный белок, а также олово и сурьму в сыворотке.

Количество людей, сдавших кровь для лабораторного анализа на С-реактивный белок, составило 2147, из них 1431 (67%) женщина и 716 (33%) мужчин в возрасте от 18 до 80 лет. Возраст участников выборки, медиана (25–75%):

Возраст мужчин (лет) 35 (27–47)

Возраст женщин (лет) 35 (28–45)

Количество лабораторных анализов на элементы варьируется (табл. 1).

Таблица 1. Выборка анализов на олово и сурьму по полу

| Элемент | Число анализов (N) | | |
|---------|--------------------|---------|-------|
| | Мужчины | Женщины | Всего |
| Олово | 2440 | 7552 | 10074 |
| Сурьма | 3270 | 9985 | 13256 |

Оценку уровня СРБ в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом (нижний предел обнаружения – 0,1 мг/л).

Для определения уровня химических элементов в исследовании использовали образцы сыворотки крови обследуемых. Для получения сыворотки образцы цельной крови из локтевой вены центрифугировали при 1600 g в течение 10 мин. Далее использовали только образцы, не имеющие признаков гемолиза. До момента проведения анализа образцы хранились при –70 °С. В процессе пробоподготовки образцы сыворотки крови разводили подкисленным дилуентом (рН = 2,0), в состав которого входила деионизированная вода, 0,1% Тритон X-100 (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, США), 1%-ный бутанол-1 (Merck KGaA, Darmstadt, Германия), 0,07%-ная азотная кислота (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, США).

Оценку концентрации химических элементов в сыворотке крови выполняли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргонной плазмой (МС-ИСП) на приборе NexION 300D (Perkin Elmer, США), оснащённом автосемплером ESI SC-2 DX4 (Elemental Scientific Inc., Omaha, NE 68122, США). Калибровку МС-ИСП проводили с помощью стандартных растворов химических элементов, приготовленных на основе Data Acquisition Standards Kit (Perkin Elmer, США). Для внутренней стандартизации использовали растворы иттрия и родия Pure Single-Element Standards (Perkin Elmer, США).

Для контроля качества лабораторных анализов применяли сертифицированные референтные (CRM) образцы плазмы крови ClinChek Plasma Control (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Германия).

Статистическую обработку всех полученных в процессе исследования данных проводили с помощью языка программирования R и среды разработки RStudio 3.5.1. Выборку по каждому элементу разделяли по полу (мужчины и женщины) и далее по возрастным группам (18–25 лет, 26–35 лет, 36–45 лет, 46–55 лет, 56+ лет). Базовыми характеристиками для каждой выборки считали её размер (*N*), медиану, среднее арифметическое, стандартную ошибку среднего, стандартное отклонение, коэффициент вариации, перцентили (2,5; 5; 25; 50; 75; 95; 97,5%).

Для проверки гипотез о нормальности распределения, выборки оценивали по критериям Колмогорова–Смирнова и Андерсона–Дарлинга. Вследствие большого объёма выборок критерий Шапиро–Уилка в оценке данных не использовался. Оба критерия ни разу не подтвердили гипотезу о том, что распределения нормальные ни до, ни после логарифмирования, поэтому в дальнейшем использовали только критерии и методы непараметрической статистики. Для попарного сравнения выборок применяли критерии Манна–Уитни и Хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена, указывали коэффициент корреляции, *p*-значение и объём выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования по репрезентативной выборке обследованных пациентов были определены референтные значения олова и сурьмы в сыворотке крови по методу Хоффмана. Данный метод относится к непрямым методам определения референтных интервалов и является ретроспективным (табл. 2).

Таблица 2. Референтные значения олова и сурьмы в сыворотке крови, мкг/мл

| Элемент | Пол | Медиана | Нижняя граница | Верхняя граница |
|---------|-----|---------|-----------------------|-----------------|
| Олово | М | 0,0002 | 0,00003 | 0,001 |
| | Ж | 0,0002 | 0,00005 | 0,0008 |
| | Все | 0,0002 | $4,50 \times 10^{-5}$ | 0,0008 |
| Сурьма | М | 0,005 | 0,003 | 0,008 |
| | Ж | 0,005 | 0,003 | 0,007 |
| | Все | 0,005 | 0,003 | 0,008 |

Таблица 3. Корреляции концентрации сурьмы (мкг/мл) и С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке

| Мужчины | Женщины | Мужчины + женщины |
|--------------------------|-------------------------|---------------------------|
| $r = -0,192, p = 0,0008$ | $r = -0,113, p = 0,004$ | $r = -0,128, p = 0,00008$ |

Таблица 4. Корреляции концентраций олова и сурьмы (мкг/мл) и С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке в зависимости от возраста

| Возраст | Химический элемент | |
|---------|-----------------------|------------------------|
| | Олово | Сурьма |
| 18–25 | $r = 0,237, p = 0,03$ | $r = -0,218, p = 0,03$ |
| 36–45 | – | $r = -0,136, p = 0,03$ |
| 46–55 | – | $r = -0,178, p = 0,02$ |

Была проведена оценка корреляций показателей СРБ с показателями олова, сурьмы в общей выборке и в группах, различающихся по полу и возрасту.

При анализе всей совокупности данных обследованных пациентов было выявлено, что сурьма имеет слабую ($r < 0,200$) отрицательную, но статистически значимую корреляцию с С-реактивным белком в общей выборке (табл. 3). Тогда как корреляции концентрации олова с содержанием СРБ не наблюдались.

При разделении всех обследованных по половому признаку установлено, что корреляции уровня сурьмы и С-реактивного белка в сыворотке крови мужчин была более выражена, чем у женщин. При этом обнаружено, что в более молодом возрасте (18–25 лет) корреляция с СРБ более выраженная как у сурьмы, так и у олова (табл. 4).

Также были выявлены различия между группой мужчин и группой женщин. Среди женщин при разделении на возрастные подгруппы не было выявлено значимых корреляций, тогда как у мужчин они были умеренно ($0,3 < r < 0,5$) выраженными ($r = 0,390, p = 0,03$ для олова, $r = -0,457, p = 0,02$ для сурьмы), но только в молодом возрасте (18–25 лет). Таким образом, в отличие от олова у сурьмы связь с показателями СРБ более выражена, и она отрицательная.

При сравнении полученных в исследовании результатов с данными других авторов были выявлены противоречия. В литературе описываются случаи применения соединений сурьмы в терапевтических целях при лечении лейшманиоза (Garza-Tovar et al., 2020), что согласуется с полу-

ченными нами результатами. Однако необходимо отметить, что терапия препаратами сурьмы может вызывать побочные эффекты: головокружение, артралгию, тошноту, диспепсию (Berbert et al., 2018). Интересно, что терапия препаратами сурьмы эффективна и при псориазе, благодаря иммуномодулирующим и антипролиферативным свойствам (Gendrisch et al., 2021). Важно упомянуть, что благоприятные эффекты соединений сурьмы при воспалительных заболеваниях кожи возможны при применении именно субтоксических доз (Steinborn et al., 2017). Однако исследователи также говорят и о неблагоприятном действии сурьмы на различные системы организма: сердечно-сосудистую, респираторную, репродуктивную, пищеварительную (Sundar et al., 2010). Кроме того, этот химический элемент может вызывать окислительный стресс, оказывая генотоксический эффект (Boreiko et al., 2021).

В литературе не было найдено достоверных подтверждений влияния олова на развитие воспалительного процесса. Исследователи говорят об этом элементе чаще как об эндокринном дизрапторе (Nakanishi, 2008). В дальнейших исследованиях требуется изучить влияние олова и сурьмы на развитие воспалительной реакции в привязке к данным анамнеза обследуемых и к уровню этих элементов в других субстратах (волосы, моча).

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что повышенные концентрации олова и сурьмы в сыворотке крови не являются специфичными мар-

кёрами воспалительного процесса, однако можно сделать вывод о том, что нахождение олова в организме способно оказывать умеренное провоспалительное действие, а сурьмы – противовоспалительное.

Полученные результаты дают основание предполагать, что выявленные эффекты олова и сурьмы следует учитывать при обследовании лиц, контактирующих в быту и на производствах с указанными металлами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Adeyemi, Jerry O., and Damian C. Onwudiwe. Organotin (IV) dithiocarbamate complexes: Chemistry and biological activity. *Molecules*. 2018; 23(10): 2571.
- Berbert T.R.N., Mello T.F.P., Nassif W. P., Mota C.A., Silveira A.V., Duarte G.C., Demarchi I.G., Aristides S.M.A., Lonardon M.V.C., Vieira Teixeira J.J. and Silveira, T.G.V. Pentavalent Antimonials Combined with Other Therapeutic Alternatives for the Treatment of Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review. *Dermatology Research and Practice*. 2018; 2018: 1–21.
- Boreiko, C.J., Hendriks, G., Derr, R., Huppert, M. and Rossman, T.G. Mode of action assessment of the genotoxic properties of antimony and its compounds evaluated in the ToxTracker assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2021; 865: 503333.
- Chandrasekhar, Jaya, and Sarah Zaman. Associations Between C-Reactive Protein, Obesity, Sex, and PCI Outcomes: The Fat of the Matter. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020; 13(24): 2893–2895.
- Cooper, Ross G., and Adrian P. Harrison. The exposure to and health effects of antimony. *Indian journal of occupational and environmental medicine*. 2009; 13(1): 3.
- Garza-Tovar, T.F., Sacriste-Hernández, M.I., Juárez-Durán, E.R. and Arenas, R. An overview of the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Faculty Reviews*. 2020; 9: 28
- Gendrisch F., Haarhaus B., Christoph M Schempp, Wölfl U. AntiPsoriatic Effects of Antimony Compounds in Vitro. *Molecules*. 2021; 25;26(19): 5814.
- Jiang Jiali, et al. Characteristics, accumulation, and potential health risks of antimony in atmospheric particulate matter. *ACS omega*. 2021; 6(14): 9460–9470.
- Li J., Zheng B., He Y., Zhou Y., Chen X., Ruan S., Yang Y., Dai C. and Tang L. Antimony contamination, consequences and removal techniques: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2018; 156: 125–134.
- Nakanishi T. Endocrine disruption induced by organotin compounds; organotins function as a powerful agonist for nuclear receptors rather than an aromatase inhibitor. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2008; 33(3): 269–276.
- Okoro H.K., Fatoki O.S., Adekola F.A., Ximba B.J., Snyman R.G., Opeolu B. Human exposure, biomarkers, and fate of organotins in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2011; 213: 27–54.
- Ridker, Paul M., et al. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *European heart journal*. 2010; 41(31): 2952–2961.
- Schwuchow-Thonke S., Göbel S., Emrich T., Schmitt V.H., Fueting F., Klank C., Escher F., Schultheiss H.P., Münzel T., Keller K. and Wenzel P. Increased C reactive protein, cardiac troponin I and GLS are associated with myocardial inflammation in patients with non-ischemic heart failure. *Scientific Reports*. 2021; 11(1).
- Shetelig C., Limalanathan S., Hoffmann P., Seljeflot I., Gran J.M., Eritsland J. and Andersen G.Ø. Association of IL-8 With Infarct Size and Clinical Outcomes in Patients with STEMI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 72(2): 187–198.
- Sproston N.R. and Ashworth J.J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9(754).
- Steinborn C., Diegel C., Garcia-Käufer M., Gründemann C. and Huber R. Immunomodulatory effects of metal salts at sub-toxic concentrations. *Journal of Applied Toxicology*. 2016; 37(5): 563–572.
- Sundar Shyam, Jaya Chakravarty. "Antimony toxicity." *International journal of environmental research and public health*. 2010; 7(12): 4267–4277.
- Tinkov A.A., Aschner M., Ke T., Ferrer B., Zhou J.-C., Chang J.-S., Santamaría A., Chao J.C.-J., Aaseth J. and Skalny A.V. Adipotropic effects of heavy metals and their potential role in obesity. *Faculty Reviews*. 2021; 10.
- Tinkov A.A., et al. Organotins in obesity and associated metabolic disturbances. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2019; 191: 49–59.
- Wasi Samina, Tabrez Shams, Ahmad Masood. Toxicological effects of major environmental pollutants: an overview. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2013; 185(3): 2585–2593.
- Wu Fengchang, et al. Health risk associated with dietary co-exposure to high levels of antimony and arsenic in the world's largest antimony mine area. *Science of the Total Environment*. 2011; 409(18): 3344–3351.
- Zhang S., Li P., Li Z.-H. Toxicity of organotin compounds and the ecological risk of organic tin with co-existing contaminants in aquatic organisms. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2021; 246: 109054

STUDY OF THE RELATIONSHIP OF TIN AND ANTIMONY CONCENTRATIONS WITH THE CRP IN BLOOD SERUM

V.V. Yurasov, G.D. Morozova¹, A.R. Sadykov, E.D.
Namio², Almasry Rasha³, Yu.N. Lobanova³

¹FSBI "Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov FMBA of Russia"
1, Bekhtereva str., 192019, St. Petersburg, Russia

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

³Peoples Friendship University of Russia,
6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

ABSTRACT. The study of the effect of toxic metals on the development of pathological states is an important and necessary area of research. Antimony and tin, being toxic metals, can have undesirable effects on the human body and cause the further development of diseases. The purpose of this study was to investigate the possible effect of tin and antimony on the development of inflammatory reactions. Correlations between the concentrations of these elements and the levels of C-reactive protein in blood serum (as the main marker of inflammation) were evaluated. Reference values of serum tin and antimony concentrations were also calculated using the Hoffman method. The study was conducted on the basis of laboratory tests of people aged 18 to 80 years. The levels of tin and antimony were analyzed by the ICP-MS method, as well as the level of C-reactive protein by the immunoturbidimetric method in the blood serum. The study revealed that antimony has weak but statistically significant correlations with C-reactive protein ($r < 0.200$, $p < 0.01$) both in the general sample and among men and women separately. When dividing by age in the group of people from 18 to 25 years old, correlations with C-reactive protein were observed in both antimony and tin. In this case, antimony showed negative correlations ($p < 0.05$), and tin - positive ones ($p < 0.05$). The results obtained indicate that the concentrations of tin and antimony in the blood serum are not specific markers of the inflammatory process, but they should be taken into account when examining patients in contact with these metals in order to prevent the development of various pathological processes.

KEYWORDS: tin, antimony, CRP, ICP-MS, toxic metals, inflammation, pathology.