

# Влияние микроэлементного статуса на течение анкилозирующего спондилита у больных Оренбургской области

Якубова У.А., Бугрова О.В., Красиков С.И., Сетко Н.П., Сайфутдинов Р.И.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия  
460000, Оренбург, ул. Советская, 6

В последние годы обсуждается роль микроэлементов (МЭ) и их дисбаланса в физиологии костной ткани и развитии воспалительных болезней суставов и позвоночника, однако отсутствуют данные о микроэлементном статусе пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) и его возможном влиянии на течение заболевания.

**Цель работы** – изучение влияния микроэлементного статуса пациентов с АС на течение, клинические проявления и активность заболевания.

**Пациенты и методы.** Обследовано 58 пациентов (39 мужчин и 19 женщин), жителей Оренбургской области, с достоверным диагнозом АС, средний возраст – 38 [31; 48] лет, продолжительностью заболевания – 16 [11; 26] лет. HLA-B27-антиген был выявлен в 91,4% случаев. Помимо общепринятого обследования, у всех больных в волосах методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии было определено содержание 9 МЭ: Cu, Zn, Fe, Mn, Cr, Co, Ni, Pb и Cd.

**Результаты и обсуждение.** Для больных АС, проживающих в Оренбургской области, характерен дисбаланс МЭ, который проявляется дефицитом Cu и Zn при накоплении Ni, Cr и Mn в волосах. Выявлены разнонаправленные корреляции между показателями данных МЭ и наличием внеаксиальных (периферический артрит, дактилит) и внескелетных (увеит) проявлений АС, активностью заболевания и выраженностью функциональных нарушений.

**Выводы.** Предварительные результаты позволяют предположить, что формирующийся дисбаланс МЭ может влиять на течение АС, поддерживая и увеличивая его активность.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; микроэлементный статус; внескелетные проявления.

**Контакты:** Ульяна Андреевна Якубова; [yakubova.uliana@yandex.ru](mailto:yakubova.uliana@yandex.ru)

**Для ссылки:** Влияние микроэлементного статуса на течение анкилозирующего спондилита у больных Оренбургской области. Якубова УА, Бугрова ОВ, Красиков СИ и др. Современная ревматология. 2019;13(4):66–74.

## Impact of the trace element status on the course of ankylosing spondylitis in the Orenburg Region patients

Yakubova U.A., Bugrova O.V., Krasikov S.I., Setko N.P., Saifutdinov R.I.

Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia  
6, Sovetskaya St., Orenburg 460000

The role of trace elements (TEs) and their imbalance in the physiology of bone tissue and in the development of inflammatory diseases of the joints and spine has been discussed in recent years; however, there is no evidence for the TE status of patients with ankylosing spondylitis (AS) and its possible impact on the course of the disease.

**Objective:** to investigate the impact of the TE status of patients with AS on the course, clinical manifestations, and activity of the disease.

**Patients and methods.** Examinations were made in 58 patients (39 men and 19 women), residents of the Orenburg Region, with a reliable diagnosis of AS, the duration of which was 16 [11; 26] years. The patients' mean age was 38 [31; 48] years. HLA-B27 antigen was detected in 91.4% of cases. In addition to the generally accepted examination, atomic absorption spectrophotometry was used to determine the hair levels of 9 TEs: Cu, Zn, Fe, Mn, Cr, Co, Ni, Pb, and Cd in all the patients.

**Results and discussion.** The AS patients living in the Orenburg Region showed TE imbalance manifested by Cu and Zn deficiency and Ni, Cr, and Mn accumulation in the hair. Multidirectional correlations were found between the values of these TEs and the presence of extra-axial (peripheral arthritis, dactylitis) and extra-skeletal (uveitis) manifestations of AS, its activity, and severity of functional disorders.

**Conclusion.** The preliminary results may suggest that the emerging imbalance of TEs can affect the course of AS, maintaining and increasing its activity.

**Keywords:** ankylosing spondylitis; trace element status; extra-skeletal manifestations.

**Contact:** Uliana Andreevna Yakubova; [yakubova.uliana@yandex.ru](mailto:yakubova.uliana@yandex.ru)

**For reference:** Yakubova UA, Bugrova OV, Krasikov SI, et al. Impact of the trace element status on the course of ankylosing spondylitis in the Orenburg Region patients. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):66–74.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2019-4-66-74>

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное ревматическое заболевание из группы спондилоартритов, для которого характерно обязательное поражение крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз. АС является потенциально тяжелым заболеванием с разнообразными клиническими проявлениями [1]: к внеаксиальным признакам АС относятся периферический артрит, коксит, энтезит и дактилит, к внескелетным – поражение глаз (увеит), кожи (псориаз), кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) и сердца (нарушения проводящей системы сердца, НПСС) [2, 3]. По данным многочисленных исследований, АС является мультифакторным заболеванием, при котором взаимодействие генетической составляющей и факторов внешней среды обуславливает не только развитие болезни, но и ее выраженный клинический полиморфизм [4–6]. Однако механизмы патогенеза АС, вследствие перекрестного взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, во многом остаются неясными [7]. В последние годы обсуждается роль микроэлементов (МЭ) и их дисбаланса в физиологии костной ткани и развитии дегенеративных и воспалительных болезней суставов и позвоночника [8–11]. По данным разных исследований, дисбаланс уровней отдельных МЭ выявлен при различных артритах – ревматоидном (РА), реактивном, псориазическом (ПсА), подагре и остеоартрите [11–14], однако полученные результаты весьма противоречивы. Так, Н.І. Afridi и соавт. [9] установили уменьшение содержания в организме больных РА таких эссенциальных (жизненно необходимых) МЭ, как Cu, Fe, Mn и Zn, на фоне повышения уровня токсичных МЭ – Pb и Cd. Подобное снижение уровня Cu, Zn и селена при РА описано и J. Li и соавт. [15]. Yazar M. и соавт. [8] сообщают, что у пациентов с РА концентрация Cu и Fe значительно выше, чем у здоровых лиц, при вполне сопоставимых показателях Zn. Метаанализ 26 исследований, проведенный Xin L. и соавт. [16], показал, что у пациентов с РА наблюдается более высокое содержание Cu в организме на фоне сниженного уровня Zn. Подобное увеличение содержания Cu со снижением уровня Zn, а также увеличение уровня токсичного Pb и снижение концентрации Fe, Mn было обнаружено у пациентов с ПсА [11, 13, 17]. Считается, что одни МЭ играют непосредственную роль в формировании и структуре кристаллов гидроксиапатита, а другие – косвенную роль в качестве кофакторов, участвующих в процессах артикулярного воспаления и функции иммунной системы [18–19].

Таким образом, микроэлементный статус при ревматических заболеваниях остается весьма важным и недостаточно изученным вопросом. Данные о микроэлементном статусе у пациентов с АС отсутствуют, возможное влияние дисбаланса эссенциальных, условно эссенциальных и токсичных МЭ на течение и клинические особенности АС ранее не обсуждалось.

**Цель исследования** – изучение влияния микроэлементного статуса пациентов с АС, проживающих на территории Оренбургской области, на течение, клинические проявления и активность заболевания.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 58 пациентов с диагнозом АС, установленным согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [20], проживающих на территории Оренбургской области более 10 лет и не подвергавшихся избыточному влиянию на организм тех

или иных МЭ. Среди пациентов было 39 (67,24%) мужчин и 19 (32,76%) женщин. Медиана возраста больных на момент включения в исследование составила 38 [31; 48] лет, возраст начала болезни – 21 [18; 27] год, продолжительности заболевания – 16 [11; 26] лет. HLA-B27-антиген выявлен в 91,4% случаев. Аксиальная форма АС была диагностирована у 36 (62,1%) пациентов, а периферическая – у 22 (37,9%). Все пациенты имели высокую активность заболевания и выраженные функциональные ограничения (табл. 1). Во всех случаях не отмечено профессиональных вредностей, способных оказывать влияние на состав МЭ в волосах.

Таблица 1. *Общая характеристика больных, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Параметр	Значение
BASDAI	5,05 [3,6; 6,9]
ASDAS <sub>сoо</sub>	3,1 [2,4; 4,1]
СРБ, мг/л	9,25 [3,96; 19,36]
СОЭ, мм/ч	22 [10; 33]
BASFI	5,25 [3,1; 7,3]
Счет MASES	2 [0; 4]

Всем больным было проведено общепринятое обследование, согласно национальным рекомендациям, включая оценку воспалительной активности с использованием суммарных индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) по скорости оседания эритроцитов (ASDAS<sub>сoо</sub>), а также BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), счета MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [21]. При сборе анамнеза и оценке состояния пациентов обращали внимание на наличие внеаксиальных (периферический артрит, коксит, энтезит, дактилит) и внескелетных (увеит, НПСС, псориаз, болезнь Крона, язвенный колит) проявлений АС.

Оценка содержания эссенциальных МЭ: Cu, Zn, Fe, Mn, Cr, Co, условно эссенциального Ni и токсичных МЭ – Pb, Cd [22] в волосах была проведена методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии на аппарате «КВАНТ-2А» (ООО «Кортек»). Выбор волос в качестве субстрата для оценки микроэлементного статуса пациентов определялся неинвазивностью метода, возможностью получения ретроспективных данных о степени контаминации тяжелыми металлами [23], а также известным фактом, что уровень содержания данных МЭ в волосах является пропорциональным отражением их уровня в других биологических средах организма [24]. В качестве контроля микроэлементный состав в волосах изучен у 14 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы и не подвергавшихся избыточному влиянию на организм тех или иных МЭ; лица контрольной группы проживали на территории Оренбургской области более 10 лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10. Для описания количественных переменных применяли методы описательной статистики с вычислением медианы (Me) и межквартильного диапазона [25-й; 75-й перцентили]

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Показатели МЭ в волосах (в мкг/г) у пациентов с АС и лиц контрольной группы, Me [25-й; 75-й перцентили]

МЭ	Пациенты с АС (n=58)	Группа контроля (n=14)	p
Эссенциальные МЭ			
Cu	12,6 [9,6; 15,6]	16,65 [12,9; 19,5]	0,035
Zn	127,8 [100,5; 161,1]	217,8 [163,8; 309]	0,0002
Fe	18,45 [15,1; 25,2]	16,3 [14,6; 24,3]	0,564
Mn	1,6 [1,4; 2]	1,4 [1,2; 2]	0,312
Cr	1,3 [1; 1,6]	0,95 [0,8; 1,3]	0,026
Co	0,05 [0,02; 0,2]	0,095 [0,07; 0,12]	0,085
Условно эссенциальные МЭ			
Ni	0,9 [0,7; 1,6]	0,7 [0,3; 1]	0,004
Токсичные МЭ			
Pb	0,95 [0,6; 3,3]	0,85 [0,7; 1,3]	0,669
Cd	0,02 [0,01; 0,06]	0,01 [0,01; 0,08]	0,649

**Примечание.** p – уровень значимости различий качественных данных по U критерию Манна–Уитни.

ли]. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, количественные – с помощью U критерия Манна–Уитни, H-критерия Краскела–Уоллиса и коэффициента корреляции Спирмена (r). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Содержание эссенциальных МЭ в волосах у больных АС составило: Cu – 12,6 [9,6; 15,6], Zn – 127,8 [100,5; 161,1], Fe – 18,45 [15,1; 25,2], Mn – 1,6 [1,4; 2], Cr – 1,3 [1; 1,6] и Co – 0,05 [0,02; 0,2] мкг/г; условно эссенциального Ni – 0,9 [0,7; 1,6] мкг/г; тогда как токсичных МЭ – Pb и Cd – соответственно 0,95 [0,6; 3,3] и 0,02 [0,01; 0,06] мкг/г. По сравнению с контрольной группой при АС обнаружено достоверное повышение концентраций Ni в 1,3 раза и Cr в 1,4 раза на фоне уменьшения содержания Cu в 1,3 раза и Zn в 1,7 раза (табл. 2).

Отмечено увеличение содержания Cu в волосах у больных АС с возрастом. Так, в группе пациентов 18–34 лет уровень Cu в волосах был достоверно ниже – 11,7 [8,4; 14,4] мкг/г, чем у пациентов 45–60 лет – 15,45 [9,9; 20,1] мкг/г ( $p=0,032$ ). Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между возрастом и содержанием Cu в волосах у больных АС ( $r=0,301$ ;  $p=0,021$ ), при этом подобных связей в группе контроля не было.

У женщин с АС уровень эссенциальных Cu, Mn и Co был достоверно выше, чем у мужчин с АС: Cu – 16,8 [13,5; 20,1] против 11,1 [8,7; 13,5] мкг/г ( $p=0,00006$ ), Mn – 1,8 [1,6; 2,5] против 1,5 [1,3; 1,9] мкг/г ( $p=0,006$ ) и Co – 0,2 [0,05; 0,23] против 0,04 [0,02; 0,08] мкг/г ( $p=0,008$ ).

У пациентов, позитивных и негативных по HLA-B27, зарегистрированы сопоставимые уровни эссенциальных Cu и Zn, но достоверно более низкие, чем в контроле ( $p=0,023$  и  $p=0,00018$  соответственно).

Не выявлено статистически значимых различий в микроэлементном статусе эссенциальных МЭ в зависимости от

формы АС (аксиальная или периферическая) и рентгенологической стадии сакроилиита.

У пациентов с высокой и очень высокой степенью активности АС по BASDAI ( $\geq 4$ ) содержание эссенциального Cr в волосах было достоверно меньше и составило 1,2 [1,0; 1,4] мкг/г по сравнению с этим показателем у больных с низкой и умеренной степенью активности (BASDAI  $< 4$ ) – 1,4 [1,15; 2] мкг/г ( $p=0,014$ ), при этом содержание Cr в волосах у пациентов обеих подгрупп оставалось значимо выше, чем в контроле ( $p=0,0046$ ; табл. 3). Аналогичные данные были получены и по индексу ASDAScoz. У пациентов с высокой и очень высокой степенью активности АС (ASDAScoz  $\geq 2,1$ ) отмечено достоверное уменьшение содержания эссенциального Cr в волосах: 1,3 [1,0; 1,45] мкг/г по сравнению с пациентами с низкой и умеренной степенью активности АС (ASDAScoz  $< 2,1$ ) – 1,8 [1,4; 3,0] мкг/г ( $p=0,029$ ), при этом содержание Cr в волосах у пациентов обеих подгрупп оставалось значимо

выше, чем в группе контроля ( $p=0,0088$ ; см. табл. 3). Установлена значимая обратная корреляционная связь слабой силы между BASDAI и уровнем эссенциального Cr в волосах у больных АС ( $r=-0,286$ ;  $p=0,029$ ). Пациенты с высокой и очень высокой степенью активности АС по BASDAI, ASDAScoz, а также с СОЭ  $> 20$  мм/ч имели значимо более низкие уровни эссенциального Zn в волосах по сравнению с контролем ( $p=0,00011$ ;  $p=0,00011$  и  $p=0,0006$  соответственно).

У пациентов с выраженными функциональными ограничениями (BASFI  $\geq 4$ ) отмечались значимо меньшие уровни эссенциальных Zn и Fe в волосах – 117 [97,2; 146,7] и 16,5 [15; 21,6] мкг/г соответственно, чем у пациентов с невыраженными функциональными ограничениями (BASFI  $< 4$ ) – 144 [109,8; 188,1] и 21,6 [18,3; 28,8] мкг/г ( $p=0,067$  и  $p=0,035$  соответственно; см. табл. 3). Уровень эссенциального Zn был достоверно ниже у пациентов с выраженными функциональными нарушениями по сравнению с контролем ( $p=0,0001$ ). Имелась слабая обратная корреляционная связь между BASFI и уровнем эссенциального Zn ( $r=-0,299$ ;  $p=0,023$ ; рис. 1), тогда как уровень корреляционной связи с эссенциальным Fe не достиг значимых величин ( $p=0,057$ ).

В структуре внеаксиальных проявлений АС на момент исследования чаще встречался периферический артрит – у 20 (34,5%) пациентов, при этом микроэлементный статус у них достоверно не отличался от такового у лиц без периферического артрита на момент исследования. Периферический артрит в анамнезе имелся у 35 (60,3%) пациентов. Не выявлено различий в уровне эссенциального Zn в волосах в зависимости от наличия или отсутствия периферического артрита в анамнезе ( $p=0,334$ ), однако он оставался статистически значимо ниже, чем в группе контроля ( $p=0,0007$ ; рис. 2).

Пациенты с клиническими признаками энтезита на момент исследования ( $n=38$ ) и в анамнезе ( $n=50$ ) были сопос-

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

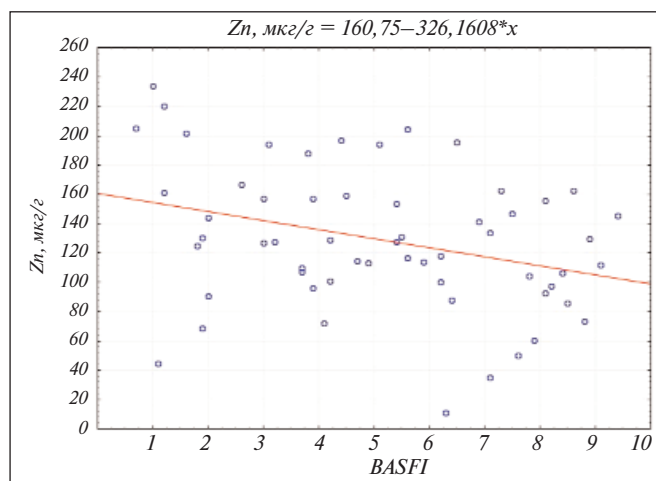
Таблица 3. Сравнительный анализ уровня МЭ у пациентов с АС и в группе контроля

МЭ	Пациенты с АС (n=58)		Контроль (n=14)	p*	p**	p***
	1-я группа HLA-B27+ (n=53)	2-я группа HLA-B27- (n=5)				
Cu	12 [9,6; 14,4]	15,6 [15; 17,4]	16,65 [12,9; 19,5]	0,131	0,023	0,0351
Zn	128,7 [100,5; 159,2]	113,4 [106,2; 125,1]	217,8 [163,8; 309]	0,648	0,00018	0,0007
Ni	0,9 [0,7; 1,3]	1,7 [1,5; 2,7]	0,7 [0,3; 1,0]	0,105	0,007	0,0052
Cd	0,02 [0,01; 0,05]	0,13 [0,05; 0,15]	0,01 [0,01; 0,08]	0,043	0,775	0,1213
	<b>BASDAI ≥4,0 (n=38)</b>	<b>BASDAI &lt;4,0 (n=20)</b>	<b>Контроль (n=14)</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>
Cr	1,2 [1; 1,4]	1,4 [1,15; 2]	0,7 [0,3; 1,0]	0,014	0,135	0,0046
Zn	126,0 [100,8; 155,7]	132,75 [98,9; 191,3]	217,8 [163,8; 309]	0,395	0,00011	0,0005
Ni	0,9 [0,8; 1,7]	0,9 [0,55; 1,2]	0,7 [0,3; 1,0]	0,307	0,0043	0,0107
	<b>ASDAScoз ≥2,1 (n=52)</b>	<b>ASDAScoз &lt;2,1 (n=6)</b>	<b>Контроль (n=14)</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>
Cr	1,3 [1; 1,45]	1,8 [1,4; 3]	0,95 [0,8; 1,3]	0,029	0,052	0,0088
Zn	127,35 [100,7; 157,5]	155,25 [90,9; 188,1]	217,8 [163,8; 309]	0,532	0,00011	0,0006
Ni	0,9 [0,65; 1,55]	1,1 [0,9; 1,7]	0,7 [0,3; 1,0]	0,429	0,0068	0,0122
	<b>СОЭ ≥20 мм/ч (n=32)</b>	<b>СОЭ &lt;20 мм/ч (n=26)</b>	<b>Контроль (n=14)</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>
Zn	128,7 [105,3; 161,1]	127,35 [96,3; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,645	0,0006	0,0007
Ni	0,9 [0,55; 1,1]	1,25 [0,8; 1,8]	0,7 [0,3; 1,0]	0,022	0,049	0,0014
Pb	0,75 [0,45; 1,15]	1,4 [0,7; 5]	0,85 [0,7; 1,3]	0,008	0,459	0,0192
	<b>BASFI ≥4,0 (n=37)</b>	<b>BASFI &lt;4,0 (n=21)</b>	<b>Контроль (n=14)</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>
Zn	117 [97,2; 146,7]	144 [109,8; 188,1]	217,8 [163,8; 309]	0,067	0,0001	0,0002
Fe	16,5 [15; 21,6]	21,6 [18,3; 28,8]	16,3 [14,6; 24,3]	0,035	0,975	0,1098
Ni	0,9 [0,5; 1,2]	1,2 [0,9; 1,7]	0,7 [0,3; 1,0]	0,023	0,036	0,0014
	<b>Периферический артрит в анамнезе + (n=35)</b>	<b>Периферический артрит в анамнезе - (n=23)</b>	<b>Контроль (n=14)</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>
Zn	127,8 [100,5; 161,1]	125,1 [97,2; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,334	0,0004	0,0007
Ni	0,9 [0,6; 1,2]	1,2 [0,9; 1,8]	0,7 [0,3; 1,0]	0,046	0,034	0,0026
Pb	0,9 [0,4; 1,4]	1,4 [0,6; 5]	0,85 [0,7; 1,3]	0,025	0,690	0,065
	<b>Дактилит в анамнезе + (n=17)</b>	<b>Дактилит в анамнезе - (n=41)</b>	<b>Контроль (n=14)</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>
Cu	14,4 [12; 20,1]	11,7 [8,7; 14,4]	16,65 [12,9; 19,5]	0,012	0,437	0,005
Zn	117,9 [104,4; 146,7]	128,7 [97,2; 161,1]	217,8 [163,8; 309]	0,701	0,00069	0,0007
Ni	0,8 [0,5; 1,6]	0,9 [0,8; 1,5]	0,7 [0,3; 1,0]	0,478	0,047	0,013
	<b>Коксит в анамнезе + (n=7)</b>	<b>Коксита в анамнезе - (n=51)</b>	<b>Контроль (n=14)</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>
Mn	2,35 [1,85; 2,75]	1,6 [1,3; 1,9]	1,4 [1,2; 2,0]	0,053	0,049	0,093
Cr	1,4 [1,2; 1,8]	1,3 [1,0; 1,6]	0,95 [0,8; 1,3]	0,152	0,017	0,029
Zn	144 [129,6; 201,6]	125,1 [97,2; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,193	0,048	0,0004
	<b>НПСС + (n=18)</b>	<b>НПСС - (n=40)</b>	<b>Контроль (n=14)</b>	<b>p*</b>	<b>p**</b>	<b>p***</b>
Cu	11,1 [8,7; 14,1]	13,35 [10,05; 17,1]	16,65 [12,9; 19,5]	0,151	0,014	0,0385

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

МЭ	Пациенты с АС (n=58)		Контроль (n=14)	p*	p**	p***
	1-я группа HLA-B27+ (n=53)	2-я группа HLA-B27- (n=5)				
Zn	120,6 [97,2; 162,9]	128,25 [105,3; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,807	0,002	0,0007
Ni	0,9 [0,6; 1,8]	0,9 [0,75; 1,5]	0,7 [0,3; 1,0]	0,687	0,019	0,0158
	Увеит в момент исследования + (n=3)	Увеита в момент исследования - (n=55)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Zn	159,2 [117,9; 195,3]	127,8 [97,2; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,247	0,231	0,0004
Mn	2,1 [1,9; 8,5]	1,6 [1,3; 1,9]	1,4 [1,2; 2,0]	0,045	0,068	0,088
	Увеит в анамнезе + (n=12)	Увеита в анамнезе - (n=46)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Zn	137,7 [109,35; 161,1]	126,0 [97,2; 157,5]	217,8 [163,8; 309]	0,472	0,0069	0,0006
Ni	0,9 [0,8; 1,2]	0,9 [0,6; 1,6]	0,7 [0,3; 1,0]	0,962	0,024	0,017
	Псориаз + (n=4)	Псориаз - (n=46)	Контроль (n=14)	p*	p**	p***
Cr	1,6 [1,3; 2,7]	1,3 [1,0; 1,6]	0,95 [0,8; 1,3]	0,107	0,029	0,024

**Примечание.** (+) – наличие, (-) – отсутствие; уровень значимости различий: \* – между 1-й и 2-й группами по U-критерию Манна–Уитни; \*\* – между 1-й группой и контролем по U-критерию Манна–Уитни; \*\*\* – между 1-й, 2-й группами и контролем по H-критерию Краскела–Уоллиса.

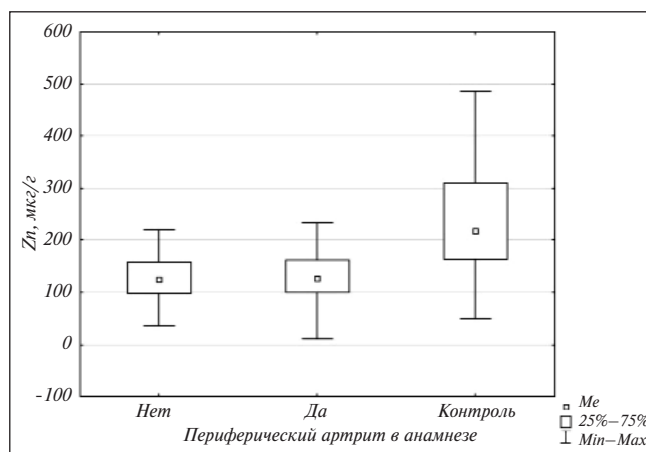


**Рис. 1.** Уровень Zn в волосах у пациентов с АС в зависимости от значения BASFI (p=0,023)

тавимы по содержанию эссенциальных МЭ в волосах с пациентами без признаков энтезита.

Дактилит на момент исследования был верифицирован у 7 (12,1%) пациентов. Достоверных различий в микроэлементном статусе на момент исследования между больными с дактилитом и без него не выявлено (p>0,05). О наличии дактилита в анамнезе сообщили 17 (29,3%) пациентов. При этом уровень эссенциального Си в волосах у них был достоверно выше (14,4 [12; 20,1] мкг/г), чем у больных, не имевших дактилита (11,7 [8,7; 14,4] мкг/г; p=0,012), и практически достигал значений группы контроля – 16,65 [12,9; 19,5] мкг/г (p=0,005). Уровень эссенциального Zn в волосах у больных с дактилитом и без такового в анамнезе не различался (p=0,701), однако при наличии дактилита в анамнезе уровень Zn в волосах был достоверно ниже, чем в группе контроля (p=0,00069; рис. 3).

На момент исследования клинические признаки коксита имели всего 4 (6,9%) пациента с АС, а в анамнезе, по



**Рис. 2.** Уровни Zn в волосах у больных АС в зависимости от наличия периферического артрита в анамнезе и у лиц группы контроля (p=0,0007)

данным амбулаторных карт, – 7 (12,1%). Результаты анализа показали, что у больных с клиническими признаками коксита в анамнезе уровень эссенциального Mn в волосах составил 2,35 [1,85; 2,75] мкг/г, в то время как у остальных пациентов он был, хотя и незначимо, меньше – 1,6 [1,3; 1,9] мкг/г (p=0,053). Содержание Mn в волосах у пациентов с кокситом в анамнезе было достоверно выше, чем в группе контроля, – 1,4 [1,2; 2,0] мкг/г (p=0,049). Уровни эссенциальных Zn и Cr в волосах в зависимости от наличия или отсутствия коксита в анамнезе не различались (p=0,193 и p=0,152 соответственно). Наличие коксита в анамнезе было связано как с достоверно более низким содержанием Zn в волосах, так и с более высоким уровнем Cr по сравнению с контролем (p=0,048 и p=0,0017 соответственно).

В структуре внескелетных проявлений АС чаще (31%) встречались НПСС, проявлявшиеся изменениями проводимости в системе ножек пучка Гиса, синусового ритма и частой желудочковой экстрасистолией. Пациенты с НПСС, за-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

регистрованными на ЭКГ, были сопоставимы по микроэлементному статусу с пациентами без НПСС ( $p > 0,05$ ), однако достоверно отличались от группы контроля. Так, уровни эссенциальных Cu и Zn у них были значимо ниже, чем аналогичные показатели у здоровых лиц ( $p = 0,014$  и  $p = 0,002$  соответственно), а показатель эссенциального Sr – выше ( $p = 0,042$ ).

Увеит на момент исследования был диагностирован у 3 (5,2%) больных АС. По данным анализа, уровень эссенциального Mn в волосах у этих пациентов составил 2,1 [1,9; 8,5] мкг/г, в то время как у пациентов, не имевших увеита на момент исследования, он был значимо меньше – 1,6 [1,3; 1,9] мкг/г ( $p = 0,045$ ) и был сопоставим с показателями группы контроля – 1,4 [1,2; 2,0] мкг/г ( $p = 0,068$ ). На наличие увеита в анамнезе указали 12 (20,7%) пациентов с АС, при этом уровни эссенциального Zn в волосах у них были значимо ниже, чем в группе контроля ( $p = 0,007$ ).

Наличие псориаза, который имелся у 4 (6,7%) пациентов с АС, не влияло на уровень эссенциального Sr в волосах (1,6 [1,3; 2,7] мкг/г;  $p = 0,107$ ). В то же время содержание данного МЭ у пациентов с псориазом было значимо выше, чем в контроле ( $p = 0,029$ ).

Увеличение концентрации условно эссенциального Ni было значимо выше у больных с высокой и очень высокой степенью активности АС по BASDAI и ASDAS<sup>соз</sup>, а также при повышении СОЭ  $> 20$  мм/ч по сравнению с контролем ( $p = 0,0043$ ;  $p = 0,0068$  и  $p = 0,049$  соответственно; см. табл. 3). Обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между уровнем условно эссенциального Ni и СОЭ ( $r = -0,352$ ;  $p = 0,007$ ; рис. 4). Также при выявлении выраженных функциональных ограничений по BASFI уровень условно эссенциального Ni в волосах при АС был выше, чем в контроле, – 0,9 [0,5; 1,2] и 0,7 [0,3; 1,0] мкг/г соответственно ( $p = 0,036$ ). Имелась слабая обратная корреляционная связь между BASFI и уровнем условно эссенциального Ni ( $r = -0,269$ ;  $p = 0,041$ ; рис. 5). Значимые различия в показателях условно эссенциального Ni в волосах между пациентами с АС и группой контроля наблюдались при наличии у больных периферического артрита и дактилита в анамнезе ( $p = 0,034$  и  $p = 0,047$  соответственно), а также при выявлении НПСС и наличии увеита в анамнезе ( $p = 0,019$  и  $p = 0,024$  соответственно; табл. 3).

Сравнительный анализ содержания токсичных МЭ в волосах у больных АС и здоровых лиц не выявил значимых различий в уровне Pb и Cd между группами. Отмечалась тенденция к большему накоплению Cd в волосах у HLA-B27-позитивных пациентов по сравнению с HLA-B27-негативными: 0,02 [0,01; 0,05] мкг/г против 0,13 [0,05; 0,15] мкг/г ( $p = 0,043$ ), однако эти показатели были сопоставимы с таковыми в группе контроля ( $p = 0,121$ ).

**Обсуждение.** Стабильность химического состава организма является одним из важнейших и обязательных условий его нормального функционирования. Соответственно, отклонения в содержании МЭ, вызванные экологическими, климатогеографическими факторами или заболеваниями, приводят к широкому спектру нарушений [25]. В нашем исследовании установлено, что для пациентов с АС, проживающих на территории Оренбургской области, позитивных по HLA-B27-антигену, имеющих большую активность заболевания (по BASDAI, ASDAS<sup>соз</sup> и СОЭ) и выраженные функциональные нарушения (по BASFI), а также внеосевые

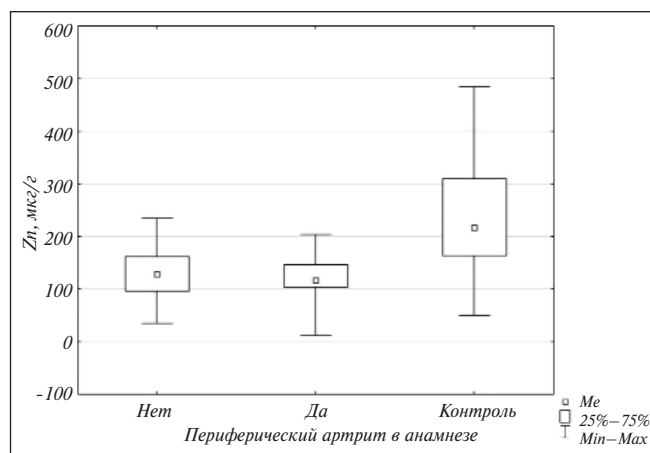


Рис. 3. Уровни Zn в волосах у больных АС в зависимости от наличия дактилита в анамнезе и у лиц группы контроля ( $p = 0,00069$ )

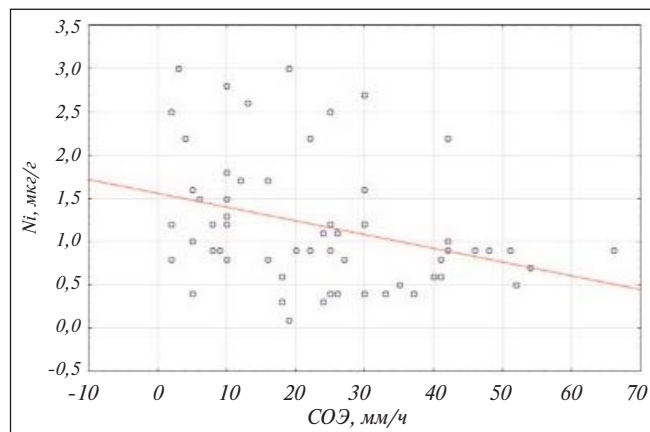


Рис. 4. Уровень Ni в волосах у пациентов с АС в зависимости от СОЭ ( $p = 0,007$ )

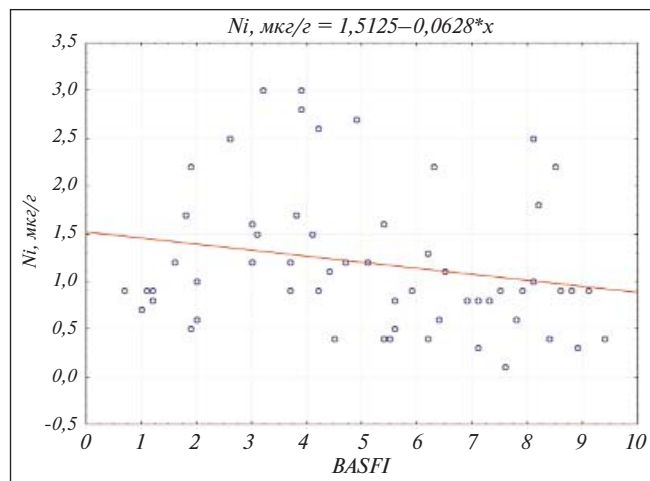


Рис. 5. Уровень Ni в волосах у пациентов с АС в зависимости от значения BASFI ( $p = 0,041$ )

(периферический артрит, дактилит, коксит) и внескелетные (НПСС, увеит и псориаз) проявления, характерно снижение содержания в волосах эссенциальных Cu, Zn на фоне накопления условно эссенциального Ni и эссенциальных Sr и Mn по сравнению с лицами группы контроля. Содерж-

жание токсичных МЭ (Pb и Cd) в волосах у больных АС и в контроле значимо не различалось.

Низкий уровень Zn в волосах, который был обнаружен при АС, признан индикатором дефицита этого МЭ в организме, что относится к изменениям, наблюдаемым при острым воспалительном ответе [25–26]. В экспериментах *in vitro* подтверждено, что типичное для АС воспаление, опосредованное интерлейкином (ИЛ)17/фактором некроза опухоли (ФНО), стимулирует внутриклеточное поглощение Zn синовиоцитами, что еще больше усиливает воспаление [27–28]. Также, по данным S. Watanabe и соавт. [29], нарушение поступления Zn в аппарат Гольджи приводит к дисфункции белка-шаперона ERp44 и увеличению секреции ERAP1, играющих одну из ключевых ролей в патогенезе АС [30–31], вследствие непосредственного участия в N-концевом протеолизе антигенных пептидов до оптимальной длины для дальнейшей их презентации в комплексе с молекулой HLA-B27 [32]. По данным P. Bonaventura и соавт. [33], внутриклеточное накопление Zn стимулирует повышенный синтез провоспалительных цитокинов – ФНО $\alpha$ , ИЛ6 и ИЛ17, вызывающих аутоиммунное воспаление и затем патологическую костную пролиферацию на границе хрящевой и костной ткани, в условиях механического стресса [34].

Отмечалось также достоверное снижение эссенциального Си в волосах у больных АС по сравнению с контролем. Известно, что Си принадлежит центральная роль в физиологии клеток в качестве каталитического кофактора окислительно-восстановительных ферментов, митохондриального дыхания, абсорбции железа и удаления свободных радикалов [35]. Концентрация Си поддерживается в узком физиологическом диапазоне посредством регуляции процессов абсорбции, распределения и экскреции Си. С одной стороны, можно предположить, что уменьшение уровня Си в волосах при АС связано с тем, что большая часть данного МЭ в организме идет на построение белка церулоплазмينا – острофазового реактивного белка, концентрация которого повышается в ответ на воспаление, инфекцию и различные хронические заболевания, в том числе и при артрите [36]. С другой стороны, уменьшение содержания Си в волосах может свидетельствовать о его дефиците в других биологических средах организма больных АС [24] и нарушении антиоксидантной активности Си [37], активации свободнорадикальных процессов с развитием окислительного стресса, что может способствовать поддержанию воспаления и прогрессированию аутоиммунного процесса путем увеличения синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$  и ИЛ6) [37–39]. В нашем исследовании был выявлен интересный факт: у пациентов с АС на фоне достоверно более низкого уровня Си в волосах по сравнению с контролем наблюдалось значимое увеличение его содержания при дактилите. Пока недостаточно информации для объяснения этого феномена, поэтому целесообразно дальнейшее изучение данного вопроса на большей когорте больных.

У пациентов с кокситом и увеитом отмечено увеличение содержания Mn в волосах. Mn относится к эссенциальным МЭ и является кофактором для различных ферментов метаболических и антиоксидантных систем, в частности Mn-супероксиддисмутазы, однако чрезмерное воздействие этого металла может быть токсичным [22, 40]. Кроме того, исследования Y.J. Вае и M.H. Kim [41] показали, что избыток Mn значительно влияет на процессы остеопролиферации, а в больших концентрациях он вызывает спонтанную продукцию ИЛ1 $\beta$  Т-лимфоцитами [42]. Зафиксированное нами увеличение содержания Mn у пациентов с острым передним увеитом и кокситом в анамнезе может указывать на активацию антиоксидантного ответа организма на воспалительный процесс.

Уровень эссенциального Сг также был достоверно повышен у больных АС, в том числе при наличии в анамнезе коксита, увеита и псориаса, по сравнению с группой контроля. Механизм избыточного накопления Сг в волосах пациентов, вероятно, связан с увеличением его абсорбции на фоне дефицита Zn [24], при этом в эксперименте установлено [43], что Сг способен влиять на репликацию ДНК, потенциально индуцировать апоптоз и стимулировать продукцию провоспалительного ИЛ6 [44].

Аналогичные изменения отмечены в показателях условно эссенциального Ni в волосах у пациентов с АС по сравнению со здоровыми. Уровень Ni в волосах был достоверно выше при высокой степени активности АС, выраженных функциональных нарушениях, наличии внеклеточных и внескелетных проявлений по сравнению с группой контроля. Считается, что избыток Ni способен разрушать фаголизосомы макрофагов, что, по данным R.F.Jr. Hamilton и соавт. [45], приводит к последующему высвобождению провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ1 $\beta$ , усугубляющих имеющиеся при АС патологические нарушения. Описанные изменения, возможно, приводят к формированию порочного круга, когда воспалительный процесс усиливается и поддерживается возникающим дисбалансом МЭ.

**Выводы.** Проведенный анализ позволяет предположить, что у больных АС, проживающих на территории Оренбургской области, развивается дисбаланс МЭ, который проявляется уменьшением содержания в волосах Си и Zn на фоне накопления Сг и Mn и условно эссенциального Ni по сравнению с показателями контрольной группы. Уровень токсичных Pb и Cd в волосах пациентов с АС не отличается от такового у здоровых лиц. Полученные результаты свидетельствуют о возможном потенциальном влиянии дисбаланса МЭ на течение и прогрессирование воспаления при АС.

Таким образом, полученные нами результаты представляют несомненный интерес и свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения микроэлементного статуса больных АС.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Эрдес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and*

*Practice*. 2015;53(6):657–60. (In Russ).]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660  
2. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379–1390. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.  
3. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации ан-

килозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604–8. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604–8. (In Russ).].

- doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
4. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct; 40(10):1823-8.
5. Höhler T, Hug R, Schneider PM, et al. Ankylosing spondylitis in monozygotic twins: studies on immunological parameters. *Ann Rheum Dis.* 1999 Jul;58(7):435-40.
6. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, et al. Ankylosing spondylitis in Danish and Norwegian twins: occurrence and the relative importance of genetic vs. environmental effectors in disease causation. *Scand J Rheumatol.* 2008 Mar-Apr;37(2):120-6. doi: 10.1080/03009740701824613.
7. Sheehan NJ. HLA-B27: what's new? *Rheumatology (Oxford).* 2010 Apr;49(4): 621-31. doi: 10.1093/rheumatology/kep450. Epub 2010 Jan 18.
8. Yazar M, Sarban S, Kocyigit A, Isikan UE. Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res.* 2005 Aug;106(2):123-32. doi: 10.1385/BTER:106:2:123.
9. Afridi HI, Talpur FN, Kazi TG, Brabazon D. Estimation of toxic elements in the samples of different cigarettes and their effect on the essential elemental status in the biological samples of Irish smoker rheumatoid arthritis consumers. *Environ Monit Assess.* 2015 Apr; 187(4):157. doi: 10.1007/s10661-015-4353-5. Epub 2015 Mar 4.
10. Pepa GD, Brandi ML. Microelements for bone boost: the last but not the least. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016 Sep-Dec;13(3): 181-185. doi: 10.11138/ccmbm/2016.13.3. 181. Epub 2017 Feb 10.
11. Сияченко ОВ, Гейко ИА, Сокрыт ОП и др. Клинико-патогенетическая значимость остеоассоциированных микроэлементов при болезнях суставов. Сообщение 1. Микроэлементоз в крови. Боль. Суставы. Позвоночник. 2016;(2):34-40. [Syniachenko OV, Geiko IA, Sokrut OP, et al. Clinical and Pathogenetic Significance of Osteoassociated Microelements in the Joint Diseases. Report I. Microelementosis in the Blood. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik.* 2016;(2): 34-40. (In Russ).].
12. Герасименко АМ. Взаимосвязь микроэлементов в волосах и крови с состоянием иммунитета у больных ревматоидным артритом. Украинский медицинский альманах. 2010;13(1):44-6. [Gerasimenko AM. The relationship of trace elements in hair and blood with the state of immunity in patients with rheumatoid arthritis. *Ukrainskii meditsinskii al'manakh.* 2010;13(1):44-6. (In Russ).].
13. Володкина НА. Содержание меди и цинка в организме больных ревматоидным и псориатическим артритом. Боль. Суставы. Позвоночник. 2013;(3):60-3. [Volodkina NA. Copper and Zinc Content in the Organism of Patients with Rheumatoid and Psoriatic Arthritis. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik.* 2013;(3):60-3. (In Russ).].
14. Ермолаева МВ, Юговец ТС, Науменко НВ, Сияченко ОВ. Остеоассоциированные микроэлементы в крови больных гонартрозом и коксартрозом. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2013;22(2):193-6. [Ermolaeva MV, Yutovets TS, Naumenko NV, Syniachenko OV. The Osteoactive Trace Elements at Patients with Gonarthrosis and Coxarthrosis. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny.* 2013;22(2):193-6. (In Russ).].
15. Li J, Liang Y, Mao H, et al. Effects of B-lymphocyte dysfunction on the serum copper, selenium and zinc levels of rheumatoid arthritis patients. *Pak J Med Sci.* 2014 Sep; 30(5):1064-7. doi: 10.12669/pjms.305.5214.
16. Xin L, Yang X, Cai G, et al. Serum Levels of Copper and Zinc in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2015 Nov;168(1):1-10. doi: 10.1007/s12011-015-0325-4. Epub 2015 Apr 15.
17. Waciewicz M, Socha K, Soroczynska J, et al. Concentration of selenium, zinc, copper, Cu/Zn ratio, total antioxidant status and c-reactive protein in the serum of patients with psoriasis treated by narrow-band ultraviolet B phototherapy: A case-control study. *J Trace Elem Med Biol.* 2017 Dec;44:109-114. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.06.008. Epub 2017 Jun 27.
18. Palacios C. The role of nutrients in bone health, from A to Z. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006;46(8):621-8. doi: 10.1080/10408390500466174.
19. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace elements have beneficial, as well as detrimental effects on bone homeostasis. *Physiol Res.* 2017 Jul 18;66(3):391-402. Epub 2017 Feb 28.
20. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361-8.
21. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4): 344-50. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):344-50. (In Russ).]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
22. Авцын АП, Жаворонков АА, Риш МА. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. Москва: Медицина; 1991. 496 с. [Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA. *Mikroelementozy cheloveka: etiologiya, klassifikatsiya, organopatologiya* [Human microelementoses: etiology, classification, organopathology]. Moscow: Meditsina; 1991. 496 p.]
23. Bass DA, Hickock D, Quig D, Urek K. Trace element analysis in hair: factors determining accuracy, precision, and reliability. *Altern Med Rev.* 2001 Oct;6(5):472-81.
24. Скальный АВ. Химические элементы в физиологии и экологии человека. Москва: ОНИКС 21 век; 2004. 216 с. [Skal'nyi AV. *Khimicheskie elementy v fiziologii i ekologii cheloveka* [Chemical elements in human physiology and ecology]. Moscow: ONIKS 21 vek; 2004. 216 p.]
25. Скальный АВ. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция. Микроэлементы в медицине. 2000;(1):2-8. [Skal'nyi AV. Human microelementoses: hygienic diagnosis and correction. *Mikroelementy v meditsine.* 2000;(1):2-8. (In Russ).].
26. Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, et al. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 May 10;102(19): 6843-8. Epub 2005 Apr 29.
27. Smith JA, Colbert RA. The IL-23/IL-17 Axis in Spondyloarthritis Pathogenesis: Th17 and Beyond. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Feb; 66(2):231-41. doi: 10.1002/art.38291.
28. Bonaventura P, Benedetti G, Albareda F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr; 14(4):277-85. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.008. Epub 2014 Nov 24.
29. Watanabe S, Amagai Y, Sannino S, et al. Zinc regulates ERp44-dependent protein quality control in the early secretory pathway. *Nat Commun.* 2019 Feb 5;10(1):603. doi: 10.1038/s41467-019-08429-1.
30. Harvey D, Pointon JJ, Evans DM, et al. Investigating the genetic association between ERAP1 and ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet.* 2009 Nov 1;18(21):4204-12. doi: 10.1093/hmg/ddp371. Epub 2009 Aug 18.
31. Cortes A, Pulit SL, Leo PJ, et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nat Commun.* 2015 May 21;6:7146. doi: 10.1038/ncomms8146.
32. Kochan G, Krojer T, Harvey D, et al. Crystal structures of the endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP1) reveal the molecular basis for N-terminal peptide trimming. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 May 10;108(19):7745-50. doi: 10.1073/pnas.1101262108. Epub 2011 Apr 20.
33. Bonaventura P, Lamboux A, Albareda F, Miossec P. A Feedback Loop between Inflammation and Zn Uptake. *PLoS One.* 2016 Feb 4;11(2):e0147146. doi: 10.1371/journal.pone.0147146. eCollection 2016.
34. Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Res*



- Ther.* 2017 Mar 8;19(1):51. doi: 10.1186/s13075-017-1249-5.
35. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomed Pharmacother.* 2003 Nov;57(9):386-98.
36. Hordyjewska A, Popiolek L, Kocot J. The many «faces» of copper in medicine and treatment. *Biometals.* 2014 Aug;27(4):611-21. doi: 10.1007/s10534-014-9736-5. Epub 2014 Apr 20.
37. Bo S, Durazzo M, Gambino R, et al. Associations of dietary and serum copper with inflammation, oxidative stress, and metabolic variables in adults. *J Nutr.* 2008 Feb;138(2):305-10.
38. Mathew BB, Tiwari A, Jatawa SK. Free Radicals and Antioxidants: A Review. *Journal of Pharmacy Research.* 2011;4(12):4340-3.
39. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest.* 2011 Sep;121(9):3375-83. doi: 10.1172/JCI157158. Epub 2011 Sep 1.
40. O'Neal SL, Zheng W. Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review. *Curr Environ Health Rep.* 2015 Sep;2(3):315-28. doi: 10.1007/s40572-015-0056-x.
41. Bae YJ, Kim MH. Manganese supplementation improves mineral density of the spine and femur and serum osteocalcin in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2008 Jul;124(1):28-34. doi: 10.1007/s12011-008-8119-6. Epub 2008 Mar 11.
42. Кудрин АВ, Скальный АВ. Микроэлементы в онкологии. Часть 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет. Микроэлементы в медицине. 2001;(2):31-9. [Kudrin AV, Skal'nyi AV. Microelements in oncology. Part 2. Microelements and anti-tumor immunity. *Mikroelementy v meditsine.* 2001;(2):31-9. (In Russ).].
43. He X, Lin GX, Chen MG, et al. Protection against chromium (VI)-induced oxidative stress and apoptosis by Nrf2. Recruiting Nrf2 into the nucleus and disrupting the nuclear Nrf2/Keap1 association. *Toxicol Sci.* 2007 Jul;98(1):298-309. Epub 2007 Apr 9.
44. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004 May;113(9):1271-6.
45. Hamilton RF Jr, Buford M, Xiang C, et al. NLRP3 inflammasome activation in murine alveolar macrophages and related lung pathology is associated with MWCNT nickel contamination. *Inhal Toxicol.* 2012 Dec;24(14):995-1008. doi: 10.3109/08958378.2012.745633.

Поступила 30.09.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.