

Аллергия на металлы

В. К. Капитанова*, Н. Э. Петрова, М. Ю. Жданова, Л. В. Невская

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Аллергические реакции, связанные с сенсибилизацией к металлам, являются распространенной, но недостаточно изученной проблемой. В связи с частым использованием металлов и их сплавов регистрируют все больше случаев аллергических реакций, вызванных их применением. В последнее время стали появляться случаи аллергических реакций даже на те металлы, которые ранее считались абсолютно инертными и не аллергенными, такими как золото, палладий и другие. Целью данной работы являлось обобщение научной информации о возникновении аллергических реакций на металлы и проблемах их диагностики у человека. В медицине сплавы на основе никеля, палладия и золота используют как для изготовления хирургических инструментов, так и для производства различных имплантов, применяемых в ортопедии, эндovasкулярной хирургии, гинекологии и стоматологии. Аллергические реакции на металлы могут приводить к нарушениям функции искусственного сустава, тромбозу эндovasкулярных стентов, стоматитам, гингивитам. Наиболее частым проявлением аллергической реакции на металлы является контактный дерматит. Лидирующую позицию в этиологии контактного дерматита занимает никель. Диагностика аллергии на металлы заключается в постановке кожных тестов. В Российской Федерации отсутствуют отечественные диагностические системы, позволяющие выявить аллергическую реакцию на металлы. В этих целях применяется набор для диагностики аллергического контактного дерматита — тест-система «АллерТест» (TRUE Test, Дания). В связи с этим является актуальной разработка отечественного диагностического теста для своевременного выявления аллергических реакций на металлы.

Ключевые слова: аллергия на металлы; никель; палладий; золото; сенсибилизация; контактный дерматит; гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ)

Для цитирования: Капитанова ВК, Петрова НЭ, Жданова МЮ, Невская ЛВ. Аллергия на металлы. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(2):88–93. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-88-93>

***Контактное лицо:** Капитанова Вера Константиновна; Kapitanova@expmed.ru

Metal Allergy

V. K. Kapitanova*, N. E. Petrova, M. Yu. Zhdanova, L. V. Nevskaya

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Allergic reactions associated with sensitisation to metals are a common but underexplored problem. Due to the frequent use of metals and their alloys there has been an increase in the number of registered cases of allergic reactions. Recently there have been cases when allergic reactions were induced by metals that were previously considered absolutely inert and non-allergenic, such as gold, palladium and others. The aim of this work was to summarise scientific data on allergic reactions to metals and their diagnosis in humans. In medicine, alloys of nickel, palladium and gold are used in the manufacture of both surgical instruments and various implants used in orthopedics, endovasular surgery, gynecology and dentistry. Allergic reactions to these metals may lead to failure of artificial joints, thrombosis of endovasular stents, stomatitis, gingivitis, and dermatitis. The most frequent allergic reaction to metals is contact dermatitis which is most frequently caused by nickel. Metal allergies are diagnosed by skin tests. There are no Russian-made diagnostic systems for detecting metal allergies. The diagnosis of allergic contact dermatitis is performed with the help of AllerTest test kit («TRUE Test», Denmark). Therefore, elaboration of a domestic diagnostic test for timely detection of allergies to metals is still relevant.

Key words: metal allergy; nickel; palladium; gold; sensibilisation; contact dermatitis; delayed type hypersensitivity (DTH)

For citation: Kapitanova VK, Petrova NE, Zhdanova MYu, Nevskaya LV. Metal allergy. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):88–93. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-88-93>

***Corresponding author:** Vera K. Kapitanova; Kapitanova@expmed.ru

Сенсибилизация к металлам является распространенной, но недостаточно хорошо изученной проблемой [1, 2]. По данным, имеющимся в литературе, более 2,5 млн видов металлических конструкций на основе сплавов инертных металлов (золота, платины, палладия, никеля, тантала, молибдена, титана, хрома, кобальта и др.) используются при операциях в ортопедии, эндоваскулярной хирургии, гинекологии и стоматологии¹ [3]. Показано, что с ростом числа операций по установке искусственных суставов и искусственных водителей ритма сердца увеличивается и количество осложнений, связанных с развитием аллергических реакций на металлические сплавы, используемые в их конструкции. Эти осложнения сложно диагностировать, так как зачастую кожные проявления отсутствуют. Аллергические реакции также могут приводить к нарушениям функции искусственного сустава из-за развития хронического воспаления, асептической резорбции костной ткани, к некрозу мышечной ткани, окружающей искусственный сустав, к разрастанию соединительной ткани. В кардиохирургии отмечены случаи, когда в результате аллергических реакций происходит тромбоз эндоваскулярного стента. Использование металлических сплавов в конструкции внутриматочных контрацептивов также может привести к развитию аллергии. В 2015 году FDA (Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств, США) рекомендовало при производстве данной продукции указывать отдельно на упаковке, какие металлы были использованы для производства. Аллергические реакции у пациентов отмечены при установке зубных протезов, пломб и имплантов [4–6].

Целью работы являлось обобщение научной информации о возникновении аллергических реакций на металлы и проблемы их диагностики.

В задачи исследования входили:

- анализ возможных причин роста частоты аллергических реакций на металлы;
- описание на основании данных литературы механизмов их развития;
- оценка проблемы доступности тест-наборов для их диагностики.

Говоря об аллергии на металлы, подразумевают аллергию на соли металлов, образующиеся в процессе их коррозии, поскольку ионы металлов способны проникать через защитный барьер организма. Коррозионная стойкость металлов зависит от их положения в ряду напряжения металлов, которое определяется величиной окислительно-восстановительного потенциала металла, то есть мерой способности химического вещества присоединять электроны (восстанавливаться). Разрушение металла под воздействием возникающих в коррозионной среде гальванических элементов называют электрохимической коррозией. Принцип действия гальванического элемента основан на взаимодействии двух металлов через электролит, приводящем к возникновению в замкнутой цепи электрического тока. При электрохимической коррозии всегда требуется наличие электролита, с которым соприкасаются электроды или два различных соприкасающихся металла с различающимися окислительно-восстановительными потенциалами. В процессе коррозии в гальваническом элементе происходит медленное растворение металла с более низким окислительно-восстановительным потенциалом². Металлы высокой степени чистоты

практически не подвергаются электрохимической коррозии. Если они содержат примеси или находятся в сплаве с другим металлом, то при наличии электролита возникает гальванический элемент. Примеси на поверхности металла сгруппированы на отдельных небольших по размеру участках. В этих местах появляется множество микроскопических гальванических элементов. Но даже если металл не содержит примесей, разность потенциалов создается и между участками одного металла, по-разному обработанных. Коррозии будет подвергаться поверхность металла, если на нее попадает капля воды. В центре капли, где кислорода мало, металл становится анодом и растворяется, а роль катода начинают выполнять края капли, более доступные влиянию кислорода. На краях будет осажаться гидроксид металла³.

В случае со сплавами металлов, используемыми в медицине, электролитами будут выступать компоненты слюны, пота, продукты сальных желез и др.⁴

Ионы металлов сами по себе не могут вызвать иммунный ответ, поскольку являются низкомолекулярными соединениями — гаптенами, с относительной молекулярной массой ниже 700. При контакте с кожей ионы металла проникают в ее верхние слои и связываются с протеинами кожи, образуя гаптен-протеиновый комплекс, который и будет вызывать ответ иммунной системы. Для развития аллергической реакции вышеуказанный комплекс должен иметь тесный и длительный контакт с кожей (не менее 1 недели)⁵ [5].

Необходимо отметить, что аллергические реакции на металлы относятся к реакциям замедленного типа (гиперчувствительность замедленного типа, ГЗТ), в основе которых лежит иммунное воспаление [7–9]. По механизмам развития ГЗТ совпадает с воспалительным типом иммунного ответа, только ее индуктивная (фаза сенсибилизации) и эффекторная фазы более четко разделены во времени (рис. 1).

Одним из клинических проявлений ГЗТ является развитие контактного дерматита. Лидирующую позицию в этиологии контактного дерматита занимает никель. Было показано, что повышенная чувствительность к ионам никеля имеется у 10% населения Земли [10–12].

В то время как роль иона никеля в развитии контактного дерматита не вызывает сомнения, его способность вызывать системные аллергические реакции при пероральном, внутривенном или ингаляционном пути введения исследуется в настоящее время. Только 1–10% никеля (или его ионов) всасывается при попадании в ЖКТ. В одном из исследований было выявлено, что при пероральном приеме 5000 мкг никеля (раствор сульфата никеля) развивался кожный аллергический ответ [13].

При исследовании аллергии на никель у лиц, использующих ортодонтические пластины для исправления прикуса, в состав сплава которых входил и никель, показано, что при длительном контакте слизистой полости рта с пластиной к никелю развивается иммунологическая толерантность. Проведенный ретроспективный анализ анамнеза 2176 пациентов, использующих ортодонтические пластины, содержащие в своем составе никель, показал, что у них в меньшем проценте случаев, чем в популяции в целом, развивался контактный дерматит на украшения из материалов, содержащих данный металл [13, 14].

К настоящему моменту отмечено достаточно много случаев аллергических реакций на сплавы палладия [15].

¹ Канюков ВН, Стрекаловская АД, Килькинов ВИ, Базарова НВ. Материалы для современной медицины. Учебное пособие. Оренбург: ГОУ ОГУ; 2004.

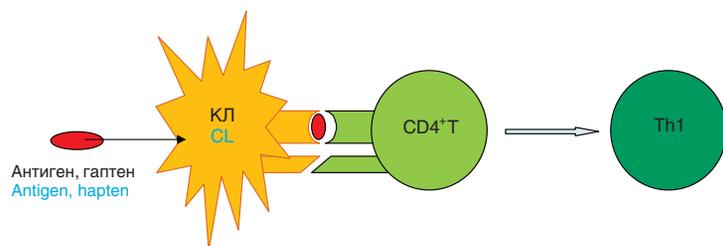
² Козлов Д. Антикоррозионная защита. Екатеринбург: ООО «ИД «Оригами»; 2013.

³ Тодт Ф. Коррозия металлов и сплавов. Методы защиты от коррозии. Л.; 1966.

⁴ Семенов НВ. Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека. Справочник. М.: Медицина; 1971.

⁵ Канюков ВН, Стрекаловская АД, Килькинов ВИ, Базарова НВ. Материалы для современной медицины. Учебное пособие. Оренбург: ГОУ ОГУ; 2004.

1. Фаза сенсibilизации
Sensitization phase



2. Эффекторная фаза
Effector phase

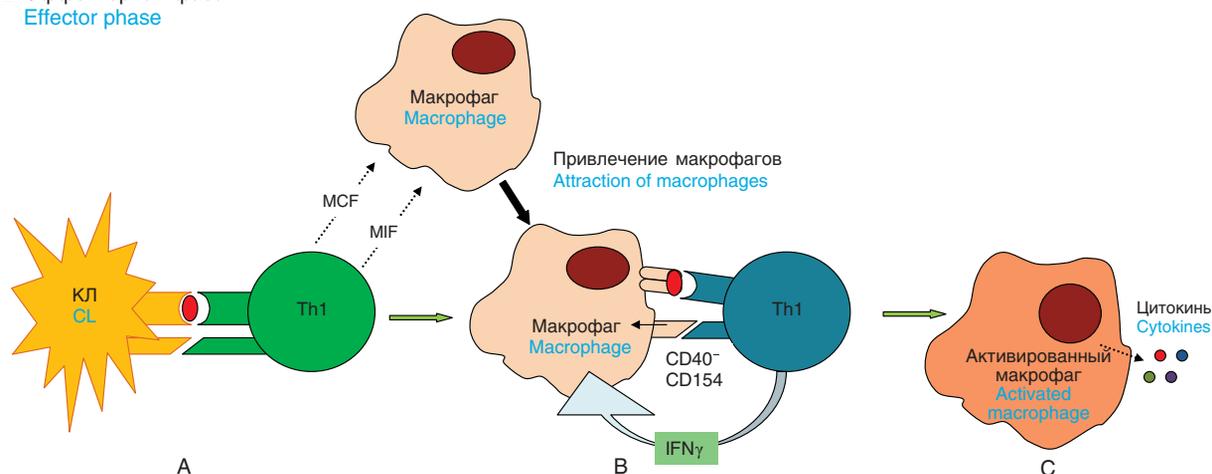


Рис. 1. Схема развития гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)⁶. КЛ — клетки Лангерганса. А — презентация гаптена/антигена клетками Лангерганса CD4⁺ Т-клеткам и их активация; В — взаимодействие активированных CD4⁺ Т-клеток с макрофагами; С — активация макрофагов, выделение провоспалительных цитокинов.
Fig. 1. Mechanism of delayed type hypersensitivity (DTH). CL — Langerhans cells. А — hapten/antigen presentation by Langerhans cells to CD4⁺ T-cells, and their activation; В — interaction of activated CD4⁺ T-cells with macrophages; С — activation of macrophages, release of proinflammatory cytokines.

Сплавы палладия все чаще используют в стоматологии. Палладий вытесняет амальгаму (сплав ртути с другими металлами), применявшуюся ранее в качестве материала для изготовления пломб, ввиду ее токсичности. Проявлением аллергической реакции со стороны слизистой полости рта являются стоматиты, гингивиты, воспалительные реакции около установленных зубных протезов. В кожных пробах у этих пациентов наблюдаются положительные кожные реакции с хлоридом палладия [16–18].

Однако аллергические реакции на палладий нередко имеют ряд особенностей:

- часто у пациентов в анамнезе отсутствуют данные о непосредственном контакте с содержащими палладий сплавами;
- в кожном тестировании у многих пациентов выявляется положительная реакция и на сульфат никеля.

Наличие перекрестной аллергической реакции между ионами никеля и палладия было подтверждено J. E. Wahlberg и соавторами в исследованиях на морских свинках [19].

Проявления перекрестной реактивности между ионами никеля и палладия у людей изучались в ряде исследований [20–22]. В одном из них было проведено кожное тестирование с последовательными разведениями солей никеля и палладия. Через 1 месяц пациенты с выявленной положительной кожной реакцией на соли никеля и палладия (в виде жжения, зуда, покраснения) перорально приняли сульфат никеля. При

этом на месте ранее проведенных кожных тестов вновь наблюдалось появление симптомов аллергического воспаления. Симптомы появлялись на месте кожного тестирования как с никелем, так и с палладием [20]. Выявленная перекрестная реактивность между никелем и палладием, возможно, объясняется сходством электронного строения атомов и формы ионных комплексов, что, однако, требует проведения дальнейших исследований [23–25].

В настоящее время в литературе появились описания случаев аллергических реакций на сплавы золота. Согласно различным исследованиям выявлено, что сенсibilизация к золоту колеблется от 4 до 12%. Отмечены следующие проявления аллергических реакций на золото:

- кожная воспалительная реакция на месте ранее проведенного кожного тестирования (80 %);
- кожные проявления в местах развития контактного дерматита (26 %);
- токсикодермия (46 %);
- повышение температуры (60 %) [26].

Учитывая химические свойства данного металла и его стойкость к процессам коррозии, наиболее часто в случаях аллергии на «золото» выявляли аллергические реакции на соли металлов, входивших в сплав помимо золота [16, 27–30]. В кожном тестировании для выявления у пациентов сенсibilизации к ионам золота используют натрия тиосульфат

⁶ По Ярилину АА. с изменениями (Ярилин АА. Иммунология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010).

Таблица 1. Металлы и их соли, которые используются при проведении кожного тестирования [35]
Table 1. Metals and their salts used for skin testing [35]

Название металла Metals	Соединение металла Metal compounds	Концентрация раствора, % Solution concentration, %
Алюминий Aluminium	Чистый алюминий (в виде пластинки) Pure aluminium (plate)	-
	Алюминий гидрохлорид Aluminium hydrochloride	10
	Алюминий гидрохлорид гексагидрат Aluminium hydrochloride hexahydrate	2
Хром Chrome	Сульфат хрома (II) Chromium (II) sulfate	0,5
	Хлорид хрома (III) Chromium (III) chloride	1
	Дихромат калия Potassium dichromate	0,25
Кобальт Cobalt	Гексагидрат хлорида кобальта (II) Cobalt (II) chloride hexahydrate	1
Медь Copper	Оксид меди Copper oxide	1
	Сульфат меди Copper sulfate	5
Золото Gold	Дицианоаурат калия Potassium dicyanoaurate	0,5
Индий Indium	Хлорид индия Indium chloride	10
	Сульфат индия Indium sulfate	10
Иридий Iridium	Хлорид иридия Iridium sulfate	1
Железо Iron	Хлорид железа (III) Iron (III) chloride	2
Молибден Molybdenum	Хлорид молибдена (V) Molybdenum (V) chloride	0,5
Никель Nickel	Сульфат никеля Nickel sulfate	2,5
Палладий Palladium	Хлорид палладия Palladium chloride	1
	Тетрахлорпалладат натрия Sodium tetrachloropalladate	3
Платина Platinum	Гексахлорплатинат аммония Ammonium hexachloroplatinate	0,1
Серебро Silver	Нитрат серебра Silver nitrate	1
Цинк Zinc	Хлорид цинка Zinc chloride	2

золота. Так, в одном из исследований с участием 691 пациента при проведении кожного тестирования было выявлено 13,8% пациентов, имеющих положительную кожную реакцию на натрий тиосульфат золота, причем 78,9% из них были женщины. Отмечено, что положительная кожная реакция в кожном тестировании нередко носила отсроченный характер (была отрицательной на третьи сутки тестирования и положительной на седьмые сутки). В связи с этим многие дерматологи рекомендуют проводить учет кожной реакции при тестировании с натрием тиосульфатом золота на третьи и седьмые сутки для исключения ложноотрицательных результатов [26, 31–33].

Однако есть сообщения и об аллергических реакциях, связанных непосредственно с данным металлом. При длительном контакте с кожей или слизистыми, слюной золото все же медленно подвергается коррозии. Ионы золота, образующиеся в процессе коррозии, могут вызвать аллергические реакции [26, 27].

Таким образом, показано, что золото уже нельзя считать инертным металлом.

Выявление этиологической причины контактного дерматита в большинстве случаев не вызывает сложностей. По локализации кожных поражений, как правило, можно предположить причинно-значимые аллергены.

Дальнейшая диагностика заключается в постановке аппликационных кожных тестов. Для проведения теста исследуемый аллерген накладывают на кожу на 48–72 ч, а затем оценивают размеры вызванной аллергеном реакции. В некоторых случаях реакции могут проявиться в течение 4–5 сут после проведения теста. В ряде случаев поздняя реакция может развиться после 10 сут от момента проведения теста.

На сегодняшний день в Российской Федерации отсутствуют отечественные диагностические наборы для проведения аппликационных тестов, которые являются «золотым стандартом» для определения наличия сенсибилизации к металлам. Зарегистрирован только один набор для диагностики аллергического контактного дерматита — тест-система «АллерТест» (TRUE Test), SmartPractice, Дания. В его состав входят 24 наи-

более распространенных контактных аллергена, в том числе сульфат никеля, дихромат калия, хлорид кобальта [34].

В Европе и Америке в аппликационных кожных тестах для диагностики контактного дерматита используют растворимые соли различных металлов (табл. 1).

Для пациентов с контактным дерматитом, вызванным никелем, был разработан тест, позволяющий определить наличие никеля в том или ином сплаве. Chemo-Nickel test (Laboratoire Destaing, Франция) представляет собой вещество-индикатор, которое при контакте с никелем окрашивается в розовый цвет. Использование данного теста позволяет пациентам с диагностированной сенсibilизацией к никелю избежать контакта с металлическими изделиями, содержащими данный металл.

Специфической иммунотерапии для лечения контактного дерматита не существует. Основа лечения — это местное использование кортикостероидов. Аллергический контактный дерматит, как правило, характеризуется благоприятным прогнозом. При своевременном выявлении причинного аллергена и устранении контакта с ним симптомы заболевания полностью регрессируют через 1–3 недели, а достаточная информированность пациента о природе и причинных факторах болезни значительно уменьшает возможность хронизации и рецидивирования дерматита [36].

Заключение

Выявлено, что повышение частоты аллергических реакций, обусловленных металлами, возможно, связано с расширением области применения металлов и их сплавов в медицине, промышленности, различных технологических процессах. Установлено, что на первом месте по алергизирующим свойствам среди металлов стоит никель.

Показано, что в процессе коррозии на поверхности металла или сплава металлов образуются ионы металлов, которые проникают через кожные покровы или слизистую и, связываясь с белками, приобретают аллергенные свойства. Аллергические реакции на металлы относятся к реакциям замедленного типа, в основе которых лежит иммунное воспаление.

Проблема своевременного выявления сенсibilизации к металлам требует пристального внимания. Необходимо проведение исследований для выявления и анализа осложнений, которые наблюдаются после установки стоматологических имплантов, искусственных суставов, кардиостимуляторов, внутрисосудистых стентов. Отмечено, что одним из наиболее часто встречающихся клинических проявлений аллергии на металлы является контактный дерматит, который диагностируется с помощью аппликационных кожных тестов. Актуальна разработка тест-системы для проведения аппликационного теста, поскольку отечественные препараты аллергенов для диагностики сенсibilизации к металлам отсутствуют.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература/References

1. Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schallock PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis*. 2011;22(2):65–79.
2. Chen JK, Thyssen JP, eds. *Metal Allergy: From Dermatitis to Implant and Device Failure*. Springer; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-58503-1>
3. Hosoki M, Nishigawa K, Tajima T, Ueda M, Matsuka Y. Cross-sectional observational study exploring clinical risk of titanium allergy caused by dental implants. *J Prosthodont Res*. 2018;62(4):426–31. <https://doi.org/10.1016/j.jpjor.2018.03.003>
4. Chaturvedi TP. Allergy related to dental implant and its clinical significance. *Clin Cosmet Invest Dent*. 2013;5:57–61. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S35170>
5. Teo ZWW, Schallock PC. Hypersensitivity reactions to implanted metal devices: facts and fictions. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26(5):279–94. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0095>
6. Furrer S, Scherer Hofmeier K, Grize L, Bircher AJ. Metal hypersensitivity in patients with orthopaedic implant complications — A retrospective clinical study. *Contact Dermatitis*. 2018;79(2):91–8. <https://doi.org/10.1111/cod.13032>
7. Karlberg AT, Bergström MA, Börje A, Luthman K, Nilsson JL. Allergic contact dermatitis-formation, structural requirements, and reactivity of skin sensitizers. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(1):53–69. <https://doi.org/10.1021/tx7002239>
8. Büdinger L, Hertl M. Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. *Allergy*. 2000;55(2):108–15. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00107.x>
9. Белоусова ТА. Аллергодерматозы — болезни современной цивилизации. *PMЖ*. 2003;11(27):1538–42. [Belousova TA. Allergodermatosis — diseases of modern civilization. *RMZh = RMJ*. 2003;11(27):1538–42 (In Russ.)]
10. von Blomberg-van der Flier M, van der Burg CK, Pos O, van de Plassche-Boers EM, Bruynzeel DP, Garotta G, Scheper RJ. *In vitro* studies in nickel allergy: diagnostic value of a dual parameter analysis. *J Invest Dermatol*. 1987;88(4):362–8. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12469023>
11. Schram SE, Warsaw EM, Laumann A. Nickel hypersensitivity: a clinical review and call to action. *Int J Dermatol*. 2010;49(2):115–25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04307.x>
12. Bordel-Gómez MT, Miranda-Romero A, Castrodeza-Sanz J. Epidemiology of contact dermatitis: prevalence of sensitization to different allergens and associated factors. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(1):59–75. [https://doi.org/10.1016/S1578-2190\(10\)70581-3](https://doi.org/10.1016/S1578-2190(10)70581-3)
13. Van Hoogstraten IMW, Andersen KE, Von Blomberg BME, Boden D, Bruynzeel DP, Burrows D, et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol*. 1991;85(3):441–5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1991.tb05746.x>
14. André C, Heremans JF, Vaerman JP, Cambiaso CL. A mechanism for the induction of immunological tolerance by antigen feeding: antigen-antibody complexes. *J Exp Med*. 1975;142(6):1509–19. <https://doi.org/10.1084/jem.142.6.1509>
15. Aberer W, Holub H, Strohal R, Slavicek R. Palladium in dental alloys — the dermatologists' responsibility to warn? *Contact Dermatitis*. 1993;28(3):163–5. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1993.tb03379.x>
16. Thyssen JP, Menné T. Metal allergy — a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. *Chem Res Toxicol*. 2010;23(2):309–18. <https://doi.org/10.1021/tx9002726>
17. Garau V, Masala MG, Cortis MC, Pittau R. Contact stomatitis due to palladium in dental alloys: a clinical report. *J Prosthet Dent*. 2005;93(4):318–20. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2005.01.002>

18. Durosaro O, el-Azhary RA. A 10-year retrospective study on palladium sensitivity. *Dermatitis*. 2009;20(4):208–13. <https://doi.org/10.2310/6620.2009.08108>
19. Wahlberg JE, Lidén C. Cross-reactivity patterns of palladium and nickel studied by repeated open applications (ROATs) to the skin of guinea pigs. *Contact Dermatitis*. 1999;41(3):145–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1999.tb06106.x>
20. Hindsén M, Spirén A, Bruze M. Cross-reactivity between nickel and palladium demonstrated by systemic administration of nickel. *Contact Dermatitis*. 2005;53(1):2–8. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00577.x>
21. Muris J, Kleverlaan CJ, Feilzer AJ, Valentine-Thon E. Reactivity to sodium tetrachloropalladate (Na₂[PdCl₄]) compared to PdCl₂ and NiCl₂ in lymphocyte proliferation tests. *Allergy*. 2009;64(8):1152–6. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01963.x>
22. Muris J, Kleverlaan CJ, Feilzer AJ, Rustemeyer T. Sodium tetrachloropalladate (Na₂[PdCl₄]) as an improved test salt for palladium allergy patch testing. *Contact Dermatitis*. 2008;58(1):42–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01259.x>
23. Wataha JC, Shor K. Palladium alloys for biomedical devices. *Expert Rev Med Devices*. 2010;7(4):489–501. <https://doi.org/10.1586/erd.10.25>
24. Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, Picardo M. Interaction of palladium ions with the skin. *Exp Dermatol*. 1995;4(4):207–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.1995.tb00246.x>
25. de Fine Olivarius F, Menné T. Contact dermatitis from metallic palladium in patients reacting to palladium chloride. *Contact Dermatitis*. 1992;27(2):71–3. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb05212.x>
26. Möller H. Contact allergy to gold as a model for clinical-experimental research. *Contact Dermatitis*. 2010;62(4):193–200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01671.x>
27. Möller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2002;47(2):63–6. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.470201.x>
28. Björkner B, Bruze M, Möller H. High frequency of contact allergy to gold sodium thiosulfate. An indication of gold allergy? *Contact Dermatitis*. 1994;30(3):144–51. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb00695.x>
29. Giorgini S, Tognetti L, Zanieri F, Lotti T. Occupational airborne allergic contact dermatitis caused by gold. *Dermatitis*. 2010;21(5):284–7.
30. Marcusson JA. Contact allergies to nickel sulfate, gold sodium thiosulfate and palladium chloride in patients claiming side-effects from dental alloy components. *Contact Dermatitis*. 1996;34(5):320–3. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1996.tb02215.x>
31. Ekqvist S, Svedman C, Möller H, Kehler M, Pripp CM, Björk J, et al. High frequency of contact allergy to gold in patients with endovascular coronary stents. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):730–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08119.x>
32. Mehta V, Balachandran C. Persistent nodular contact dermatitis to gold: case report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(4):397–9. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.66594>
33. Möller H. Contact allergy to gold as a model for clinical-experimental research. *Contact Dermatitis*. 2010;62(4):193–200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01671.x>
34. Львов АН, Иванов ОЛ, Белоусова ТА, Полунина СС. Современная диагностика аллергического контактного дерматита: возможности и перспективы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2007;(3):17–22. [Lvov AN, Ivanov OL, Belousova TA, Polunina SS. Current diagnosis of allergic contact dermatitis: possibilities and perspectives. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei = Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2007;(3):17–22 (In Russ.)]
35. Schallock PC, Menné T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C, et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants — diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis*. 2012;66(1):4–19. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01971.x>
36. Паттерсон Р, Грэммер ЛК, Гринбергер ПА. *Аллергические болезни. Диагностика и лечение*. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 2000. [Patterson R, Grammer LC, Greenberger P. *Allergic Diseases. Diagnosis and Management*. Moscow: GEHOTAR MEDITSINA; 2000 (In Russ.)]

Об авторах / Authors

Капитанова Вера Константиновна. Vera K. Kapitanova. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8422-3452>

Петрова Надежда Эдуардовна, канд. биол. наук. Nadezhda E. Petrova, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7333-1076>

Жданова Мария Юрьевна. Maria Yu. Zhdanova. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3980-1580>

Невская Лариса Валерьевна, канд. биол. наук. Larisa V. Nevskaya, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5371-8532>

Поступила 08.11.2018

После доработки 16.01.2019

Принята к публикации 14.02.2019

Received 8 November 2018

Revised 16 January 2019

Accepted 14 February 2019